

**SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Rahmi ÖRS**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI NON KİSTİK FİBROZİS BRONŞEKTAZİLİ
HASTALARDA
OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN DENGE**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Seda KARATAŞ

Tez Danışmanı

Yrd. Doç. Dr. Sevgi PEKCAN

KONYA 2011

İÇİNDEKİLER

1. KISALTMALAR.....	iii
2. ŞEKİLLER ve TABLOLAR	iv
3. GİRİŞ ve AMAÇ	1
4. GENEL BİLGİLER	3
4.1. BRONŞEKTAZİNİN TANIMI.....	3
4.2. BRONŞEKTAZİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ.....	5
4.3. BRONŞEKTAZİNİN ETİYOLOJİSİ	5
4.4. BRONŞEKTAZİ PATOGENEZİ.....	11
4.5. BRONŞEKTAZİNİN DOĞAL SEYRİ ve PROGNOZU	14
4.6. BRONŞEKTAZİDE KLİNİK BULGULAR	14
4.7. BRONŞEKTAZİDE TANI ve TANI TESTLERİ.....	16
4.8. BRONŞEKTAZİ TEDAVİSİ	19
4.8.1. Antibiyoterapi.....	19
4.8.2. Profilaktik antibiyotik kullanımı	21
4.8.3. Antiinflamatuvar tedavi	21
4.8.4. Bronkodilatörler.....	22
4.8.5. Mukolitikler	22
4.8.6. Göğüs fizyoterapisi.....	23
4.8.7. Cerrahi	24
4.8.8. Korunma	25
4.9. OKSİDATİF STRES ve OKSİDATİF DENGE	25
4.10. SERBEST RADİKALLER.....	25
4.11. ANTİOKSİDANLAR.....	28
4.11.1. Sellüler Antioksidan Komponentler.....	30
4.11.2. Membran Antioksidanlar	30
4.11.3. Ekstrasellüler Antioksidanlar	31
4.12. PARAOKSONAZ (PON).....	32
4.13. TOTAL ANTİOKSİDAN STATUS/TOTAL OKSİDAN STATUS	33
5. MATERYAL ve METOD.....	35
5.1. SERUM PARAOKSONAZ AKTİVİTESİNİN ÖLÇÜMÜ	36
5.2. SERUM TOTAL ANTİOKSİDAN DURUM ÖLÇÜMÜ	36
5.3. SERUM TOTAL OKSİDAN DURUM ÖLÇÜMÜ	37
6. BULGULAR.....	38
7. TARTIŞMA	50
8. ÖZET.....	62
9. ABSTRACT	64
10. KAYNAKLAR.....	66
11. TEŞEKKÜR.....	73

1. KISALTMALAR

ABPA	: Alerjik bronkopulmoner aspergillozis
ADA	: Adenozin deaminaz
BAL	: Bronko alveoler lavaj
BE	: Bronşektazi
CAT	: Katalaz
CO	: Karbonmonoksit
CP	: Serebral palsy
CRP	: C-reaktif protein
CVID	: Yaygın değişken immün yetmezlik
FEV1	: Zorlu ekspiratuar hacim birinci saniye değeri
FVC	: Zorlu vital kapasite
FEF25-75	: Maksimum orta ekspiratuar akım hızı
GÖR	: Gastroözofageal reflü
GSH	: Glutasyon
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
KF	: Kistik fibrozis
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LPO	: Lipid peroksit
MDA	: Malondialdehit
NF-κB	: Nükleer faktör kappa B
NO	: Nitrik oksit
NON-KF BE	: Non kistik fibrozis bronşektazi
NTM	: Non tüberkülozis mikobakteri
OA	: Osteoartrit
PASYA	: Poliansatüre yağ asitleri
PLAG	: Periferik lenfosit alt grupları
PON	: Paraoksonaz
PSD	: Primer silier diskinezi
RA	: Romatoid artrit
ROP	: Reaktif oksijen partikülleri
SCID	: Ağır kombine immün yetmezlik
SFT	: Solunum fonksiyon testi
SLPI	: Sekretuar lökoproteaz inhibitör
SOD	: Süper oksit dismutaz
SOR	: Serbest oksijen radikali
SP	: Serüloplazmin
TAK	: Total antioksidan kapasite
TAS	: Total antioksidan durum
TBC	: Tüberküloz
TG	: Trigliserit
TOS	: Total oksidan durum
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
YCA	: Yabancı cisim aspirasyonu
YÇBT	: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

2. ŞEKİLLER ve TABLOLAR

Tablo 1: Non kistik fibrozis bronşektazi nedenleri	7
Tablo 2: Bronşektazi semptom ve bulguları	15
Tablo 3: Akut alevlenme döneminde semptom ve bulgular	16
Tablo 4: Bronşektazi tanı testleri	19
Tablo 5: Biyolojik sistemlerde antioksidan savunma sistemi	30
Tablo 6: İntrasellüler antioksidanlar ve reaksiyonları	30
Tablo 7: Membran antioksidanları ve etkileri	31
Tablo 8: Ekstrasellüler antioksidanlar ve özellikleri	32
Tablo 9: Non-KF BE'li hastaların ve kontrol grubunun cinsiyete ve yaşa göre dağılımı	38
Tablo 10: Hastaların demografik özellikleri	39
Tablo 11: Non-KF BE hastalarının alevlenme ve stabil dönemlerinde klinik özellikleri ve laboratuvar değerleri	40
Tablo 12: Hastaların başvuru yakınmaları	41
Tablo 13: Hastaların fizik muayene bulguları	42
Tablo 14: Bronşektazi lokalizasyonuna göre olguların dağılımı	42
Tablo 15: Non-KF BE etiyojisine göre olguların dağılımı	43
Tablo 16: Hastaların alevlenme, stabil dönem ve kontrol grubunun PON ₁ , TAS ve TOS düzeylerinin ortalama ve standart sapma değerleri	43
Tablo 17: Non-KF BE'li hastaların alevlenme ve stabil dönemlerinde PON ₁ , TAS ve TOS seviyelerinin karşılaştırılması	44
Tablo 18: Non-KF BE'li hastaların alevlenme dönemi ve kontrol grubunun PON ₁ , TAS ve TOS seviyelerinin karşılaştırılması	45
Tablo 19: Non-KF BE'li hastaların stabil dönemi ve kontrol grubunun PON ₁ , TAS ve TOS seviyelerinin karşılaştırılması	45
Tablo 20: Non-KF BE'li hastaların alevlenme döneminde bakılan postero-anterior akciğer grafisi skorlamasıyla PON ₁ , TAS ve TOS seviyelerinin karşılaştırılması	46
Tablo 21: Non-KF BE'li hastaların alevlenme döneminde bakılan Torax BT skorlamasıyla PON ₁ , TAS ve TOS seviyelerinin karşılaştırılması	47
Tablo 22: Non-KF BE'li hastaların etiyojik dağılımına göre PON ₁ , TAS ve TOS seviyelerinin karşılaştırılması	48
Tablo 23: Non-KF BE'li hastaların evde sigara maruziyetine göre PON ₁ , TAS ve TOS seviyelerinin karşılaştırılması	49

Şekil 1: Reid sınıflandırmasının YÇBT görüntüleri A) Tübüler bronşektazi B) Variköz bronşektazi C) Kistik bronşektazi	4
Şekil 2: Bronşektazi patogenezi	13
Şekil 3: Oksidatif stres ve total antioksidan kapasite	34

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Bronşektazi, bronş duvarının doğuştan ya da sonradan anormal kalıcı dilatasyonuyla seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Bronşektazinin; enfekte mukuslu iltihabın bronş duvarıyla uzun süre teması sonucu kas, elastik doku ve bronş duvarı kıkırdağında inflamatuvar dekstrüksiyona yol açmasıyla oluştuğu düşünülmektedir (2, 3). Bronşlar geçici olarak genişleyip (pnömoni veya trakeobronşiti takiben) haftalar veya aylar sonra normal boyutlarına dönebilirler (4). Çocuklarda 2 yıl sonra hala bulgular devam ediyorsa bronşektazi olarak değerlendirilir (5).

Antibiyotik kullanımı ve aşı uygulamaları sonucu gelişmiş ülkelerde bronşektazi insidansı azalmakta iken, gelişmekte olan ülkelerde gerek etkin aşılama yapılamaması gerekse tekrarlayan iyi tedavi edilemeyen alt solunum yolu enfeksiyonları ve yüksek akciğer tüberkülozu prevalansı nedeniyle hala yaygın bir hastalık olarak görülmektedir (6). Bronşektazi bu tekrarlayan akciğer enfeksiyonları sonucu akciğer fonksiyon kaybına ve kronik morbiditeye neden olur (7).

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir düşme bu dengenin bozulmasına neden olur (8, 9). ‘Oksidatif stres’ olarak adlandırılan bu durum serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup, doku hasarına yol açmaktadır (8, 9).

Paraoksonaz (PO_{N_1}); gerek HDL'nin aterosklerozdan koruyucu etkisine katkıda bulunarak, gerekse lipoprotein peroksidasyonunu ve LDL kolesterolün oksidasyonunu önleyerek, aterosklerotik süreçte koruyucu bir role sahip olduğu düşünülen antioksidan bir enzimdir (10).

Antioksidan ve oksidanlar renal, akciğer, kardiyak, hematolojik ve nörolojik birçok hastalığın patogeneğinde yer almaktadır. Bunların ölçümüne dayalı çalışmalar akciğer hastalıklarından kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), tüberküloz (TBC), astım, akciğer kanseri ve kistik fibrozis (KF) üzerine yapılmış ancak literatürden araştırdığımız kadarıyla non kistik fibrozis bronşektazili (non-KF BE) çocuk hastalarda böyle bir çalışma yapılmamıştır. Vücudun antioksidan/oksidan durumu antioksidan/oksidan moleküllerin konsantrasyonları ayrı ayrı ölçülerek değerlendirilebilmekle beraber, genel antioksidan/oksidan durum total antioksidan durum (TAS) ve total oksidan durumun (TOS) ölçümü ile daha kolay değerlendirilebilmektedir.

Biz de çalışmamızda 01.06.2009–01.11.2010 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi (S.Ü.M.T.F) Çocuk Göğüs Hastalıkları polikliniğine müracaat eden 29 non

kistik fibrozis bronşektazi (non-KF BE) tanılı hastadan alevlenme döneminde, alevlenmeden 1 ay sonraki stabil dönemde ve herhangi bir hastalığı olmayan ve kontrol amaçlı genel polikliniğimize başvuran 30 sağlıklı, yaş ve cins uyumlu kontrol grubundan kan alınmasını planladık. Böylece non-KF BE’li çocuk hastalarda hastalık patogenezinde yeralan antioksidan ve oksidan denge arasındaki ilişkiyi PON₁ (paraoksonaz), TAS (total antioksidan status), TOS (total oksidan status) ölçümü yaparak ortaya çıkarmayı amaçladık.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. BRONŞEKTAZİNİN TANIMI

Bronşektazi orta çaplı bronşların, duvarlarındaki kaslar ve elastik yapıların destrüksiyonuna bağlı olarak kalıcı dilatasyonu ve distorsiyonuna verilen isimdir. Bronşektazi ilk kez 1819 yılında Laennec tarafından tanımlanmış, 1846'da Hasse tarafından bronşektazi ismi verilmiştir (1, 2). Araştırmacılar tarafından bu hastalık genellikle ihmal edilmiş olduğundan 'orphan disease' (öksüz hastalık) olarak adlandırılmıştır (11, 12).

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 (5).

Patogenezindeki en önemli iki olay, hava yolu obstrüksiyonu, buna bağlı olarak gelişen drenaj bozukluğu ve üzerine eklenen tekrarlayıcı enfeksiyonlardır (5).

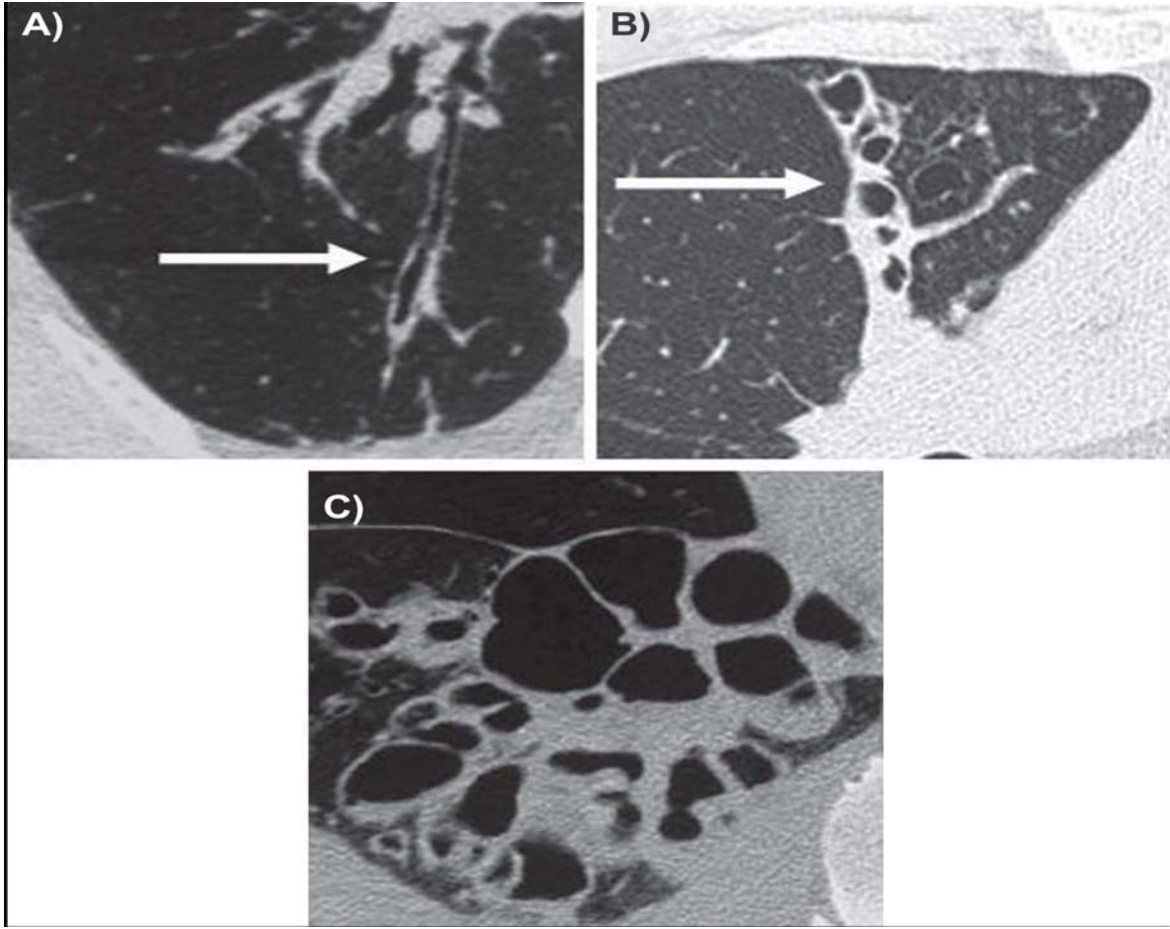
Bronşektazi etiyojisi postenfeksiyöz, idiyomatik ve altta yatan sistemik, anatomik nedenler olmak üzere kategorize edilebilir (5).

Sınıflandırma: Gelişmiş ülkelerde bronşektazi KF'e ait nedenler ve KF dışı nedenler olarak sınıflandırılmıştır (5). 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 (4).

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 (4).

c) Kistik (sakküler) bronşektazi: Bronşlar içi püy dolu kistik yapılar haline almıştır. Bu yapılar üzüm salkımına benzer görünüm yaratabilirler (13). 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 1: Reid sınıflandırmasının YÇBT görüntüleri A) Tübüler bronşektazi B) Variköz bronşektazi C) Kistik bronşektazi (14).

Gerçek bronşektazi: Bronşların, duvar destürksiyonu ile beraber kalıcı dilatasyonu ile karakterize süpüratif bir hastalıdır.

Pseudo (yalancı) bronşektazi: Atipik pnömonilerde, bronşiyal obstrüksiyon olan hastalarda bronşlarda geçici genişlemeler meydana gelebilir. Kapalı göğüs travmalarından sonra bronşlarda travmatik stenoz ve ardından akut kistik bronşektazi gelişebilir. Stenotik segmentin resolüsyonuyla radyolojik düzelme 8 gün, total düzelme bir ayı bulur (4).

Foliküler bronşektazi tanımı ise histolojik bir tanımdır. En önemli özelliği bronşiyal duvarlarda ve çevre akciğer parankim dokusunda lenfoid folikül ve lenf nodlarının bulunmasıdır (4).

4.2. BRONŞEKTAZİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Bronşektazi prevalansı çocuklarda tam olarak bilinmemektedir. Bronşektazi antibiyotik öncesi dönemde yaygın fatal bir hastalıkken, son 30 yılda gelişmiş ülkelerde nadir görülen bir hastalık haline gelmiştir (4).

Beslenme ve korunma yöntemlerinin düzenlenmesi, 2 yaşına kadar anne sütünün özendirilmesi, özellikle kızamık ve boğmacaya karşı bağışıklama bilincinde artma, aşılama programlarına *Hemophilus influenza* (HIB) ve *Streptococcus pneumoniae* aşılarının ilave edilmesi, antibiyotiklerin erken dönemde, sık kullanımı bronşektazi prevalansında azalmaya neden olmuştur. Ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde ise bronşektazi halen büyük bir problemdir (4, 11, 13).

Bronşektazi, gelişmiş ülkelerde kistik fibrozis dışında nadiren görülmekte hatta bu nedenlerle KF dışı nedenler tek bir başlık altında toplanıp non kistik fibrozis bronşektazi olarak adlandırılmaktadır (1, 15, 16).

Kronik hastalıklı çocukların toplumda rastlanma sıklığı yaklaşık olarak %18'dir. Pifferi ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada genel pediatrik popülasyonda bronşektaziye rastlanma sıklığının 1/6000 olduğu bildirilmiştir (17).

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 (18, 19). Tsang ve Tipoe Yeni Zelanda'da prevalansın 1/6000 olduğunu göstermişlerdir (20). Nikolaizik ve Warner solunum yolu problemi olan 4000 hastadan %1'inde non kistik fibrozis bronşektazi tanısı koymuşlardır (21).

Bronşektazide tanımlayıcı çalışmaların eksikliğinden dolayı mortaliteyi tahmin etmek zordur. İngiltere'de tahmin edilebilen prevalansı binde 1–2 dir. Genel prevalans binde 2–5 ve erkeklerde daha sıktır. Gençlerde %40–42 oranında hayatın ilk 10 yılı, %60–69 oranında hayatın ilk 20 yılında görülmektedir (22).

4.3. BRONŞEKTAZİNİN ETİYOLOJİSİ

Bronşektazi nedenini saptamak zordur. Ayrıntılı klinik, laboratuvar, patolojik testlerle bile %50–80 arasında değişen oranda bronşektazi vakası idiyopatik olabilir (6).

Etyolojide yer alan faktörler kazanılmış veya konjenital nedenler olarak ikiye ayrılabilir. Bronşektazilerin %15'inden konjenital malformasyon, %17'sinden primer silier diskinezi (PSD), %27'sinden immünolojik anormallikler, %5'inden aspirasyon sorumlu tutulmuş, %36'sında hiçbir neden bulunamamıştır. Toplamda %63'ünde bronşektazi gelişiminde altta yatan bir neden bulunmuştur (1, 23).

Eastham ve arkadaşları, 93 non-KF BE'li hastada yaptıkları bir çalışmada en sık neden olarak solunum yolu enfeksiyonlarını göstermişlerdir (24). Bronşektazi gelişimine neden olan etkenler arasında enfeksiyon en önde gelendir. Ruberman ve arkadaşları, pnömoni geçiren 1711 çocuğun izleminde 29'unda bronşektazi saptamışlardır. Muhtemelen tekrarlayan bakteriyel ve/veya viral enfeksiyonlar kümülatif hasara yol açarak bronşektazi gelişimine zemin hazırlamaktadır (25).

Bronşektaziye yatkınlık oluşturuca 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 bronşial obstrüksiyon yapan nedenler (yabancı cisim aspirasyonu, karsinom, lenfadenopati, mukoid sekresyon) gibi nedenlerle oluşur. Diffüz bronşektazi, daha çok geçirilmiş ciddi pnömoniler, genetik anormallikler (kistik fibrozis ve primer siliyer diskinezi) ve immün yetmezliklerle ilişkilidir (13, 26).

Bronşektazi oluşumunda rol alan birçok hastalık ve durum söz konusudur. Çocukluk çağında geçirilen enfeksiyonlar (kızamık, boğmaca vb), bronş obstrüksiyonu yapan nedenler (yabancı cisim aspirasyonu, tüberküloz ve sarkoidoz gibi hiler lenfadenopatiyle seyredabilen hastalıklar, neoplazmlar, mukoid tıkaç, astım ve kronik bronşit gibi obstrüktif akciğer hastalıkları), konjenital anatomik bozukluklar (bronkomalazi, bronşiyal kist, trakeobronkomegali, sarı turnak sendromu ve sekestrasyon gibi lenfatik ve damarsal defektler vb), immün yetmezlik durumları (Ig G ve Ig A yetmezliği, ağır kombine immün yetmezlik (SCID), yaygın değışken immün yetmezlik (CVID), hipogamaglobülünemi, lökosit disfonksiyonu), herediter anomaliler (kartagener sendromu ve immotil silia gibi solunum yolu epitelindeki siliyer defektler, kistik fibrozis, alfa-1 antitripsin eksikliği), inhaler iritanlar (sigara, deterjanlar, nitrojen dioksit vb), nörolojik bozukluğa bağılı tekrarlayan aspirasyon pnömonileri, romatoid artrit ve sjögren sendromu gibi bağı doku hastalıkları bronşektazinin oluşumunda rol alan predispozan faktörlerdir (7). Non-KF BE nedenleri **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Non kistik fibrozis bronşektazi nedenleri (1, 11)

Non kistik fibrozis bronşektazi nedenleri	
<u>Post enfeksiyöz</u>	<u>Konjenital</u>
Bakteriyel pnömoni	Williams–Campbell sendromu
Kızamık pnömonisi	Trakeomegali (Mounier–Kuhn Sendromu)
Adeno virüs pnömonisi	Marfan sendromu
Boğmaca trakeobronşiti	Sarı tırnak sendromu
İnfluenza	Alfa–1 antitripsin eksikliği
Tüberküloz	
Aspergillus fumigatus	<u>Siliver anormallikler</u>
Nekrotizan bakteriyel pnömoni	Kartagener sendromu
HIV	Primer silier diskinezi
RSV	
<u>İmmün yetmezlikler</u>	<u>Post obstrüktif</u>
Hipogamaglobülinemiler	Yabancı cisim aspirasyonu
—Ig A eksikliği	Endobronşiyal lezyon, tümör
—Ig G subgrup eksikliği	Ekstrinsik bası
—CVID	
—SCID	<u>Diğer</u>
Kompleman eksikliği	Astım
Nötrofil fonksiyon bozukluğu	Toksik gaz inhalasyonu
—Schwanman–Diamond sendromu	Alerjik bronkopulmoner aspergillozis
—Kronik granüloamatöz hastalık	Kronik aspirasyon sendromu
—Chediak–Higashi sendromu	—Gastroözofageal reflü (GÖR)
—Job sendromu	—Yutma disfonksiyonu

Çocukluk Çağında Görülen Bronşektazi Nedenleri

1) Enfeksiyöz nedenler: Bronşektazide en çok adı geçen predispozisyon faktörü, çocukluk çağı geçirilmiş enfeksiyonlarıdır. Kızamık, boğmaca, influenza gibi viral enfeksiyonların yanı sıra mikoplazma, klebsiella, stafilokok ve pseudomonas pnömonileri gibi ciddi enfeksiyonlardan sonra bronşektazi gelişebilir. Geçirilmiş tüberküloz enfeksiyonu öyküsü ülkemiz için mutlaka akılda tutulmalıdır. Tüberküloza bağlı bronşektazide daha çok üst lobların etkilenmesi beklenir. Tüberküloza bağlı olarak gelişen lenfadenopatiler orta lob bronşunu daraltarak orta lob atelektazilerine neden olabilirler. Buna “orta lob sendromu” denir. Non-tüberküloz mikobakteri (NTM) enfeksiyonları nodüle bronşektazi yapabilir. NTM akciğer enfeksiyonunda sağ orta lob ve lingular bronşektazi ilk defa 1989’da rapor edilmiştir. Kronik gastrik aspirasyon, yutma disfonksiyonu özellikle nörolojik sekelli çocuklarda tekrarlayan enfeksiyonlara ve bronşektazi gelişimine neden olabilir (6, 27).

2) İmmün yetmezlikler: Lokal ya da sistemik bozulmuş konak immunitesi de rekürren pnömoni ve bronşektazi gelişimine yol açabilir. Humoral ve hücrel bağışıklık sistemi bozuklukları, hipogamaglobülinemi, kongenital X-linked hipogamaglobülinemi, siliyer diskineziler, izole Ig G₂ defisiti, fagosit, kompleman, nötrofil killer sistem bozuklukları gibi nedenler bu grupta sayılabilir. Bu tür etyolojileri zamanında saptamak önemlidir. Çünkü intravenöz immünglobülin tedavisi ile yeni gelişecek enfeksiyonları engellemek mümkün olabileceği gibi, akciğer hasarı gelişimine de engel olunabilir. İmmün yetmezlikler içinde bronşektaziye en sık neden olanlar immünglobulin ve subgrup eksikliğine bağlı olan şekilleridir. IgG’nin total düşüklüğü ya da IgG subgrup eksikliği (en sık Ig G₂) tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlarına ve bronşektazi gelişimine yol açabilir. Ayrıca doğumdan itibaren tekrarlayan enfeksiyon hikayesi olan hastalarda hücrel immün yetmezlik, nötrofil fonksiyon bozukluğu ya da kompleman eksikliği olabileceği düşünülmelidir (11, 28).

3) Yabancı cisim aspirasyonu (YCA): Ülkemizde yabancı cisim aspirasyonları da lokalize bronşektazi nedenleri arasında önemli yer tutmaktadır. Aspire edilen yabancı cismin uzun süreli kalması lokalize bronşektazi gelişimine neden olabilmektedir. Kürklü ve arkadaşlarının çalışmasında bronşektazili hastaların %1.6’sında altta yatan nedenin uzun süre kalan yabancı cisim olduğu saptanmıştır (29). YCA’ya bağlı gelişen bronşektaziler sol alt lobda sağa göre 2.7

kat daha az görülmektedir. YCA'ya bağlı gelişen bronşektazi oranları %7.6–25 arasında değişmektedir (30, 31).

4) Allejik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA): Uzun süredir astımı olan ve tedaviye iyi yanıt vermeyen olgularda, KF'li hastalarda düzelmeyen akciğer bulguları ve yeni infiltrasyon varlığında ABPA akla getirilmelidir. Tanı esnasında diffüz variköz veya kistik bronşektazi ya da her ikisi de vardır (5).

Bu hastaların solunum yolları enfeksiyonunu düşündürür biçimde mukopürülan koyu kıvamlı balgam, epizodik wheezing, bronşiyal obstrüksiyon bulguları olur. Balgam kültüründe aspergillus üreyebilir. Bu durum aspergillus fumigatusa karşı vücudun geliştirdiği bir tip 3 immun kompleks reaksiyonudur. Bronkospazm, bronşektazi ve aspergillus spesmenlerine immünoljik reaksiyonla karakterizedir. Periferal eozinofili, Ig E yüksekliği ve aspergillus spesifik ve presipite edici antikorların varlığı tanı koydurucudur. Aspergillus deri testleri pozitif olabilir. Bilgisayarlı tomografide santral bronşektaziler görülür. Kortikosteroidlere dramatik yanıt söz konusudur (4).

5) Kistik fibrozis: Kistik fibrozis; bronşektazi, sinüzit ve tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. Endokrin ve ekzokrin bezlerde vizküz mukus sekresyonu, kronik sinopulmoner enfeksiyonlar ve pankreas yetmezliği görülür. Epitelyal membranlarda Cl⁻ kanal fonksiyonundan sorumlu kistik fibrosis transmembran regülatuar (KFTR) proteinini kodlayan 7. kromozomdaki genlerin mutasyonu ile karakterizedir. En sık görülen mutasyon $\Delta F 508$ 'dir. Tanı terde klorid konsantrasyonunun 55–60 mEq/l'yi aşması ile konur. KF insidansı canlı doğan 2000 bebekte 1'dir. Ülkemizde ise yapılan kısıtlı sayıdaki çalışmalarda insidansın 1/3000 olduğu belirtilmesine karşın, akraba evliliğinin çok sık olduğu göz önüne alınca bu oranın daha yüksek olduğu sanılmaktadır. KF'de bronşektazi genelde diffüz, bilateral ve üst loblarda görülür (11, 28, 32).

6) Primer silier diskinezi (PSD): Silianın yapısal ve fonksiyonel anormalliğinden kaynaklanır. Akraba evliliklerinde sık olduğu söylenen genetik bir bozukluktur. Otozomal resesiftir (33). Nazal kaviteden başlayarak siliaların olduğu tüm sistemler etkilenir. Sonuç olarak sinüzit, otit, bronşit, bronşektazi, korneada ve koku almada bozukluk ve erkek sterilitesi gibi geniş bir klinik spektrumu mevcuttur. Bu hastalarda spermatozoa vardır ancak hareketsizdirler. Etkilenen hastaların yaklaşık %50'sine situs inversus veya kartagener sendromu eşlik eder, erkeklerin tümü kadınların ise %50'si infertildir. Tanı koymak için erken çocukluk döneminden beri kronik

bronşiyal enfeksiyon, rinit, nazal polip öyküsü olan hastalarda akla gelmelidir (34). Situs inversus totalis ya da dekstrokardi, hareketsiz ancak canlı spermatozoa, trakeobronşiyal klirens bozukluğu ya da yokluğu, iletim tipi işitme kaybı, hidrosefali de bu silier bozukluk sonucu gözlenebilir (4).

7) Sarı turnak sendromu: Ekstremitelerde lenfödem, yineleyen plevral efüzyonlar ve turnaklarda kalınlaşma ve sararmadan oluşan bir sendrom olup çok ender görülür. Bronşektazi ve tekrarlayan pnömoniler tabloya eşlik edebilir. Bronşektazi patogenezi tam olarak bilinmemektedir, ancak solunum yollarındaki mukozal bir patolojiden kaynaklandığı düşünülmektedir. Temel anatomik bozukluk periferik lenfanjiyografi ile saptanabilen lenfatiklerdeki hipoplazi ve genişlemedir (4, 23).

8) Williams–Campell sendromu: Konjenital olarak bronşiyal kartilaj eksikliği mevcuttur. İlk defa 1960’da tanımlanmıştır. Segmental ve subsegmental bronşlarda destekleyici kıkırdak dokusu olmaması sonucu bronşektazi geliştiği gösterilmiştir. Kronik alt lob solunum yolu enfeksiyonu ve bronşektaziyle karakterizedir. Tanı 40–50’li yaşlarda konulur. Hastalarda grafilerde trakea geniş olarak gözlenir (11, 23).

9) Marfan sendromu: Marfan Sendromu iskelet sistemi ile birlikte kardiyovasküler ve oküler sistemleri tutan genetik bağ dokusu hastalığıdır. İskelet, gözler, kalp ve kan damarları, bronşlar dahil olmak üzere vücudun pek çok bölümünü etkisi altına alabilir. Marfan Sendromu, 15. kromozoma lokalize fibrillin genindeki (FBN1) defekt sonucu mikrofibrillerin yapısal glikoproteini olan fibrillin sentezinde kalitatif ve kantitatif bozuklukla karakterizedir. Fibrillin, bağ dokunun önemli bir kısmını oluşturur. Bağ doku, vücudun büyümesi ve gelişimi için bir çerçeve oluşturulmasına yardım eder. Bağ doku sorunları, vücudun pek çok bölümünü etkisi altına alabilir (35).

10) Young sendromu: Kronik sinopulmoner enfeksiyonlar (rekürren sinüzit %50, otitis media %33 ve bronşektazi %30) ve obstrüktif azospermi (normal spermatogenez) kombinasyonu vardır. Testiküler fonksiyon normaldir, ejakülasyon yoktur. Kliniği ve patogenezi kistik fibrozise ve PSD’ye benzerdir. PSD’den ultrastrüktürel siliyer anormalliğinin olmaması, kistik fibrozisten ise aile öyküsünün olmaması ve ter elektrolitlerinin ve pankreas enzim salınımının normal oluşu ile ayrılır. Hastalık PSD ya da kistik fibrozis gibi ağır seyretmez. Olguların % 70’inde bronşektazi görülür. Tanısı elektron mikroskopisinde siliyanın analiziyle konulur (36).

11) Mounier–Kuhn sendromu (Trakeobronkomegali): Çok nadir görülen anatomik bir defekt olup genişlemiş trakea ve bronşlar ile karakterizedir. Trakeobronşiyal elastik doku ve kas

tabakasında gelişimsel anomali mevcuttur. Patolojik çalışmalar trakea ve bronş duvarındaki düz kas tabakasında zayıflama, incelme ve elastik fibrillerde atrofi olduğunu göstermiştir. Klinik olarak olguların çoğu erişkin dönemde saptanır (37).

12) Alfa-1 antitripsin yetmezliği: Nadir görülen bir genetik anormallik olup daha çok kronik obstrüktif akciğer hastalığı patogenezinde rolü olan bir hastalıktır. Çocukluk çağında bronşektazi ilk bulgu değildir. Karaciğer tutulumu ilk olarak görülebilir. Nötrofil elastaza karşı organizmayı koruyan alfa-1 antitripsinin yetmezliği ile karakterizedir. Alfa-1 antitripsin eksikliğinde akciğerde proteaz antiproteaz dengesi bozulur, karaciğerde siroz görülür. Panasiner amfizem en yaygın pulmoner anormalliktir (4, 6, 38). Parr ve arkadaşları alfa-1 antitripsin eksikliği olan 74 hastanın %27'sinde YÇBT görüntülerinde bronşektazi saptamıştır (39).

13) Swyer-James (Mc Leod) Sendromu: Pulmoner arter hipoplazisine bağlı unilateral hiperlüsen akciğer ve etkilenen tarafta bronşektaziyle karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Tanı, çoğu zaman tesadüfen çekilen akciğer grafisinde bir taraf akciğer ya da bir lobun saydam olarak görülmesi ile konur. Çoğu olguda öyküde geçirilmiş akciğer enfeksiyonu mevcuttur. Özellikle geçirilmiş ağır adenovirüs enfeksiyonları etyolojide önemlidir (40, 41).

14) Romatizmal hastalıklar: Romatolojik bir takım hastalıklara bronşektazi eşlik edebilir. Romatoid artritli %3.2-5.2 hastada göğüs radyografisinde bronşektazinin görüldüğü, bunların %20-35'inde yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) bulgularının olduğu gösterilmiştir. Sistemik lupus eritematosus'da (SLE) bronşektazi nedeni tam olarak bilinmemektedir. SLE'de bronşektazinin tüm zonları eşit olarak etkilenmektedir (28).

4.4. BRONŞEKTAZİ PATOGENEZİ

Bronşektazinin patogenezi tam olarak aydınlatılmamakla beraber anahtar unsur enfekte mukuslu iltihabın bronş duvarıyla uzun süreli temasının kas, elastik doku ve bronş duvarı kıkırdağında inflamatuvar destrüksiyona yol açması olarak görülmektedir (33). Bronşektazi patogenezinde üç temel mekanizma söz konusudur. Atelektazi, sekresyon, traksiyon ve direk enfeksiyon hasarı normal bronş anatomisinin kaybına yol açan en önemli mekanizmalardır (1). Deneysel çalışmalar patogenezi traksiyon ve atelektazinin minimal, sekresyon retansiyonuyla bronş obstrüksiyonu ve enfeksiyonun ise belirgin rol oynadığını göstermiştir (1).

Tümör, yabancı cisim, mukosilyer temizlenmenin kötü olması sonucu gelişen mukus tıkaçı, eksternal kompresyon, bronş ağları ve atrezi nedeniyle obstrüksiyon gelişebilir (42). Bronş

obstrüksiyon ve drenaj bozukluğu nedeniyle obstrüksiyonun gerisinde biriken mukus uzun süre bronş duvarına temas eder. Bu sırada ortama hücum eden nötrofillerden salınan proteazlar, toksik oksijen radikalleri bronş duvarındaki düz kaslarda, elastik dokuda ve kartilaj yapısında inflamatuvar destrüksiyona, siliyer yapılarda harabiyete ve glandlardan hipersekresyona neden olur. Proteolitik ataklarla zayıflamış bronşlarda, sonrasında mekanik bronş dilatasyonunun olduğu enfekte mukosel gelişir (5).

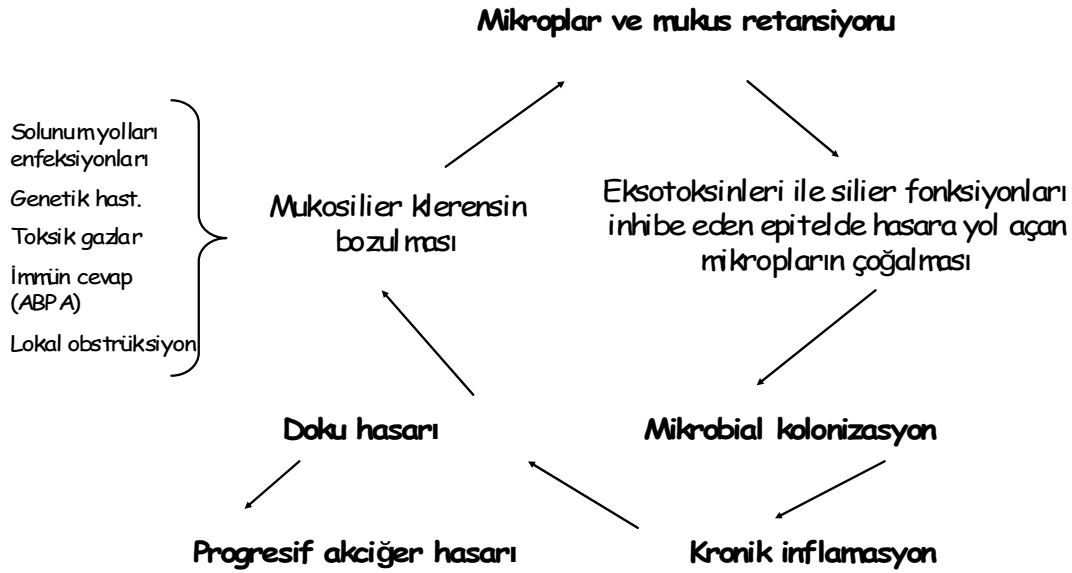
Bronşektazide inflamasyonda dominant hücreler nötrofil, lökosit ve makrofajlardır. Küçük havayollarının inflamasyonu özellikle nötrofiller, proteaz benzeri mediatörlerin salınımına, elastaz, kıkırdak ve kas dokusu kaybına ve bronş dilatasyonuna yol açar (14). Mukopürülan materyal akciğer dokusunda hasar yapan nötrofil ürünleri serin proteazlar, toksik oksijen radikalleri, nitrik oksit (NO), inflamatuvar sitokinler (IL-8, TNF-alfa), siliyer hareket ve mukosilier klirensi bozan maddeler içerir. Bu enfekte sekresyonların oluşumu, post-obstrüktif atelektazinin eşlik ettiği koyulaşmış muköz tıkaçlar sonucu oluşan tıkanmanın distalinde gerçekleşir (5). Watt ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada bronşektazili hastaların balgamında IL-8, TNF-alfa ve nötrofil elastaz seviyelerinin yüksek olduğu ve antibiyotik tedavisi ile düştüğü saptanmıştır (43).

Başlangıçtaki inflamatuvar atağı kısır bir döngü oluşturacak şekilde, daha fazla bronş duvar hasarıyla daha fazla kolonizasyona neden olan sekonder bakteriyel kolonizasyon takip eder. Bronşiyal kolonizasyon ile bu inflamatuvar hasar artarak devam eder. Bu durum, proksimal bronşlarda dilatasyon, distal bronş ve bronşiyollerde obliterasyon, post-obstrüktif atelektaziler, peribronşiyal dokuda fibrozis ve buna bağlı olarak zayıflamış çevre bronşlarda çekilmeler ve akciğerde atelektaziler meydana gelir. Bronş arterleri genişlemiş ve torsiyonedir. Bronşiyal sistem ile pulmoner sistem arasında anostomozlar gelişir (5).

Bordetella pertussis, kızamık, kızamıkçık, togavirüs, respiratuvar sinsitiyal virüs (RSV) ve tüberküloza bağlı mikobakteri enfeksiyonları kronik enflamasyonu, progresif bronş duvar hasarını ve dilatasyonu tetikleyebilir. Konjenital formlardaki bronşektazi gelişme mekanizmaları ise daha önceden de anlatıldığı gibi anormal kıkırdak oluşumu ile ilişkilidir. Sonuçta bronşektazi patogenezindeki ortak yol sekresyonların atılmasında güçlük ve tekrarlayan enfeksiyonlardır (42).

Bronşektazi üç patolojik form olan silindirik, variköz ve kistik bronşektazinin herhangi biri veya herhangi birinin kombinasyonu şeklinde meydana gelebilir. Silindirik bronşektazide

bronş sınırları düzenlidir ama bronş ünitesi diffüz olarak genişlemiştir. Mukus tıkaçları nedeniyle bronş lümeni aniden sonlanır. Variköz bronşektazide dilatasyon derecesi daha fazladır ve lokal daralmalar sınırlarda düzensizliğe neden olur. Ayrıca küçük keseleşmelerde olabilir. Sakküler (kistik) bronşektazide bronş dilatasyonundaki progresyon sonucunda sıvı veya mukus dolu keselerle sonlanan bronşlarda balonlaşma gelişir. Bu bronşektazinin en şiddetli formudur ve geri dönüşümsüzdür (42).



Şekil 2: Bronşektazi patogenezi

4.5. BRONŞEKTAZİNİN DOĞAL SEYRİ ve PROGNOZU

Bronşektazi, bronşlarda gelişen geriye dönüşsüz özellikte genişleme ve yapı bozukluklarıdır. Olay devam ederse bu genişleme çok daha yaygınlaşır. Belirtiler enfeksiyonla ortaya çıkar. Düzensiz aralıklarla görülen, bu belirtiler her defasında biraz daha uzayıp sıklaşırken genel durum giderek bozulur. Bronş ağacında enfeksiyonun ilerleyip yayılması ve hastalığın her alevlenmesi daha geniş bir akciğer doku bölgesinin yıkımına yol açar. Sonuçta solunum işlevleri giderek bozulur ve solunum yetmezliği gelişir.

Bronş genişlemeleri yapısal olarak geriye dönüşsüz bozukluklardır. Bu durumun belli bir bölgeyle sınırlı kaldığı olgular cerrahi girişimle tedavi edilebilir. Cerrahi girişim yapılamıyorsa hastalığın ilerleyici özelliği ve komşu dokuları da yıkıma uğratabileceği dikkate alınarak düzenli ilaç tedavisi uygulanır. İlaç tedavisinde amaç hastalığın ilerlemesini durdurmak ve sağlıklı dokuları korumaktır. Bu tedavi biçimiyle hastalık belirtilerinde uzun süreli gerilemeler sağlanabilir.

Gelişmekte olan ülkelerde bronşektazi hala morbidite ve mortalitenin major sebeplerinden biridir. Medikal tedavi ile mortalite %19–31'dir. Cerrahi mortalite %1–8'dir. Cerrahi tedavi uygulanan vakaların %80'i asemptomatiktir, %15'inde iyileşme olmaktadır, %5 vaka fayda görememektedir. Bronşektazide seçilmiş vakalarda komplet rezeksiyon maksimum yarar sağlamak için yapılabilir. Son yıllarda bronşektazili hastaların prognozunda belirgin iyileşme olmuştur. Bunun olası nedenleri arasında yatkinlik oluşturan koşulların erken tanınması ve önlenmesi, daha güçlü ve daha geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanıma girmesi, çocukluk yaş grubunda HİB, pnömokok aşılarının birçok ülkede aşı takvimine ilave edilmesi ve cerrahi sonuçların daha iyi olması yer alır (42).

4.6. BRONŞEKTAZİDE KLİNİK BULGULAR

Belirti ve bulgular sinsi olabildiği gibi akut alevlenmeyle de ortaya çıkabilir. Bronşektaziye neden olan olaydan aylar ya da yıllar sonra ortaya çıkabilir. Ana bulgu sarı yeşil koyu kıvamlı balgam içeren kronik öksürüktür. Ancak bazen kanlı balgam da eşlik edebilir. Balgam miktarı yetişkinlerde günde 500 ml'yi aşabilir. Üst lob bronşektazilerinde drenajın zor olması nedeniyle öksürük ve balgam görülmeyebilir (28).

Nefeste kötü koku, nefes darlığı, wheezing ve egzersiz intoleransı bir diğer semptomdur. Bronşektazi hastalarında iştahsızlık, yorgunluk ve kilo kaybı da görülebilir, hastaların %20'si

wheezing ve göğüs ağrısından şikâyet eder. Nadir klinik bulgular göğüs ağrısı, eklem ağrısı ve kanlı balgamdır (26).

Hemoptizi erişkinlerde sık bir semptom olmasına rağmen çocuklarda çok yaygın değildir. Çocuk hastalarda hemoptizi insidansı %14–15'tir ve hafiftir (44). Abellan ve arkadaşları çocukluk çağında tekrarlayan hemoptizilerin altında yabancı cisim aspirasyonlarına bağlı bronşektazi olabileceğini bildirmiştir. Bu olgulara bronkoskopi yapmanın önemini vurgulamışlardır (45). Masif hemoptizinin nedeni bronşiyal arterlerin neovaskülarizasyonu, ondülasyonu ve enfeksiyon sırasında hava yoluna açılmasıdır. Bronşektazili çocuklarda çeşitli göğüs duvarı deformiteleri, lordoz gibi postüral deformiteler de görülebilmektedir (11).

Çomak parmak çocuklarda %3–51 oranında rapor edilmiştir (44). Çomak parmağın derecesi hastalığın süresi, enfeksiyon ve alevlenmelerin sıklığı ile ilişkilidir. Çomak parmak medikal veya cerrahi tedavi ile geri dönebilir (1, 11). Çomak parmak gelişimi akciğer hasarının derecesiyle korele değildir (13).

Bronşektazide görülen semptom ve bulgular **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Bronşektazi semptom ve bulguları

Semptomlar	Bulgular
Kronik öksürük	Ral
Balgam çıkarma	Ronküs
Hışıltı	Çomak parmak
Göğüs ağrısı	Siyanoz
Hemoptizi	Solunum seslerinde kabalaşma
Dispne	Perküsyonda matite
Büyüme geriliği	Göğüs duvarı deformitesi/skolyoz
	Asemptomatik

Yeni ya da kötüleşmiş enfeksiyondan kaynaklanan akut alevlenme döneminde ateş, balgamın niteliğinde değişme, balgam miktarında artma, öksürük süresi ve sıklığında artış, nefes darlığında artma, egzersiz toleransında azalma, akciğerde doluluk hissinde artış gözlenebilir. Bu bulgular **Tablo 3**'de gösterilmiştir.

Tablo 3: Akut alevlenme döneminde semptom ve bulgular

Semptomlar	Bulgular
Ateş	Solunum sayısında artma
Öksürük süresi ve sıklığında artış	Yardımcı solunum kaslarının kullanılması
Balgam yapımında artış	İnterkostal çekilmeler
Balgam görünümünde değişiklik	Göğüs dinleme bulgularında değişiklik
Nefes darlığında artma	Solunum fonksiyon testlerinde bozulma
Egzersiz toleransında azalma	Ateş ve lökositoz
İştahta azalma	Kilo kaybı
Akciğerde doluluk hissinde artma	Akciğer grafisinde yeni infiltrasyon

4.7. BRONŞEKTAZİDE TANI ve TANI TESTLERİ

Bronşektazi hikâye ve fizik muayene ile teşhis edilebilir (46). Bronşektazide karakteristik semptomlar, kronik öksürük ve fazla miktarda mukopürülan balgamdır. Kronik öksürük, balgam çıkarma öyküsü, tekrarlayan bronşit, hemoptizi klinik olarak bronşektaziye düşündürür. Hastalığın enfeksiyonlar ile alevlendiği dönemlerde ateş, balgam miktarında artma, balgam renginde değişiklik, kırgınlık, halsizlik ve kilo kaybı gibi semptomlar eklenebilir. Bazı olgular kuru öksürük ve tekrarlayan hemoptiziler ile karşımıza çıkabilir. Bu tür bronşektaziye “kuru bronşektazi” denir. Hemoptizi yetişkenlerde sık görülen bir semptom olmasına rağmen çocuklarda yaygın değildir. Hastaların %50’sinde eşlik eden sinüzit bulunur. Fizik muayenede, dinlemekle tipik olarak orta, kaba raller mevcuttur (1, 44).

Bronşektazide tanıda kullanılan tetkiklerden vazgeçilmezi akciğer grafisidir. Akciğer grafisi ile bronşektazi saptanabilir. Bronşektazi tanısında akciğer grafisinin sensitivitesi %28 olarak bildirilmektedir (16). 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 (11). Daha şiddetli formlarda bazen hava sıvı seviyesi ve bal peteği görünümü şeklinde kistik boşluklar gelişebilir. Etkilenmemiş akciğerde

kompanseuar aşırı havalanma görülebilir. Olguların % 7–20'sinde akciğer grafisi normal olabilir (5).

Sol akciğer ana bronşu sağa göre biraz daha dar ve uzun olduğundan solda bronşektazi sağa göre 3 kat kadar daha sık gözlenir, bu durum sol ana bronşun pulmoner arteri çaprazladığı yerde aortik ark ve lenf bezleri tarafından basıya uğratılmasından kaynaklanmaktadır. Sol akciğer tutulumu farklı yayınlarda değişmekle birlikte %55–80 oranında bildirilmektedir (5, 47, 48). Drenaj sorunu nedeniyle alt lob posterior segmentler daha çok etkilenen bölgelerdir. Bronşektazi çoğunlukla alt loblarda görülür ve %30 oranında bilateral bulunabilir. Etkilenme sırasına göre en çok sol alt lob daha sonra da lingula ve sağ orta lobda bronşektazi gelişir. Mukus drenajı yer çekiminden dolayı daha iyi olduğundan üst loblar daha az sıklıkla etkilenir. Üst loblar etkilendiğinde en çok posterior ve apikal segmentler etkilenir. Bilateral ve özellikle üst loblardaki bronşektazi daha çok KF'li ve ABPA'lı hastalarda görülürken, tek taraflı üst lob tutulumu TBC'de, alt lob tutulumu ise YCA'da ve viral enfeksiyon sonrası görülebilir (11, 22).

Daha önceleri bronşektaziyi göstermenin en iyi tekniği bronkografiydi ancak son yıllarda bu tekniğin uygulanmasında sedasyon gerekmesi ve havayoluna kontrast madde verilmesi nedeniyle kullanılmamaktadır. Bu kontrast maddeler bronşları segmental düzeyde tıkayabileceği gibi alerjik reaksiyonlara da neden olabilmektedir (11).

İnce kesitli yüksek çözünürlüklü akciğer tomografi tetkiki (YÇBT) bronkografinin yerini almış ve altın standart yöntem olmuştur (42). İnvaziv olmayan bu yöntemin sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %95 ve %98 olarak bildirilmektedir (47). YÇBT ile hastalığın yerleşimi, mediastinal lezyonların varlığı ve segmental tutulumun boyutu hakkında bilgi edinilir. Rezeksiyon sınırlarının planlanmasında da kullanılmaktadır (47, 48).

Tomografide silindirik (tramvay yolu, taşlı yüzük görünümü, bronşiyal duvar kalınlaşması), variköz (boncuk dizilmiş gibi sınırları olan bronşlar), kistik bronşektaziye ait tipik bulgular saptanabileceği gibi, bronşektazinin indirekt bulguları olarak bilinen atelektazi, volüm kaybı ve hiler yer değişiklikleri de saptanabilir.

Sık tekrarlayan balgam kültürlerinde viral ve bakteriyolojik inceleme yapılması tedavide katkı sağlayacaktır. Persistan ve tekrarlayan atelektazi ve konsolidasyonları olan hastalarda fleksibl bronkoskopi mikrobiyolojik örnek alınmasında yabancı cisim olasılığını dışlamakta ve endobronşiyal anatomi tanımlamada faydalı bir yöntemdir (49).

Bronşektazilerde birçok mikroorganizma nedeniyle pnömoni atakları görülmektedir. Non-KF BE'de balgam kültüründe en sık görülen patojenler; *Haemophilus influenza*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Staphylococcus aureus*'tur. Sekonder enfeksiyon etkenleri ise *Moraxella catarrhalis* ve *Pseudomonas aeruginosa*'dır. KF ilişkili bronşektazide ise küçük yaşlarda *Staphylococcus aureus* daha sonra ise *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonlarına sık rastlanmaktadır (44).

Solunum fonksiyon testleri hastalığın ağırlık derecesini göstermek için çok hassas bir yöntem değildir ancak hasta takibinde önem taşır. BE'li hastaların çoğunda, özellikle ağır olmayanlarda obstrüktif bozukluk görülür, FEV₁ ve FVC değerleri sıklıkla düşüktür. FEV₁/FVC değerinin %70 ve altında olması bronşektazide tipiktir. Ağır hastalık derecelerinde obstrüktif ve restriktif pattern birlikte gözlenir (50).

Bronşektazi nedenleri arasında gelişmiş ülkelerde en sık rastlanan KF hastalığını dışlamak için gerekirse ter testi yapılmalıdır. Hastanın KF olması prognozu ve tedavi yaklaşımlarını değiştireceğinden özellikle birden fazla lobda tutulumu olan hastalarda bu hastalık akılda tutulmalıdır (46).

Ülkemiz açısından tüberküloz da alta yatan neden açısından düşünülmeli, hastalara PPD uygulanarak öykü, balgam veya açlık mide suyu kültürü eşliğinde değerlendirilmelidir (46).

Hastaların immünolojik durumları incelenmeli, tüm hastalarda Ig G, Ig M, Ig A, Ig E, Ig G subgrup seviyeleri araştırılmalıdır. Alta yatan neden saptanamayanlarda nötrofil fonksiyon testleri (NBT, opsonizasyon ve kemotaksis), tetanoz, periferik lenfosit alt grupları (PLAG), HIV taraması, antijen/mitojen stimülasyon testleri, *H. Influenza* tip b ve *S. Pneumoniae* aşılara karşı spesifik antikor yanıtları incelenmelidir (46).

Sıklıkla gastroözofageal reflü de kronik solunum hastalıklarına eşlik edebilmekte, bazen de hastalığın nedeni olabilmektedir. Özellikle gastrointestinal ve yutma problemi olanlarda floroskopi ve 24 saat pH izlemiyle reflü olasılığı dışlanmalıdır (46).

Tekrarlayan sinüzit ve otiti olan hastalarda PSD akla gelmelidir. Tanı için nazal veya bronkoskopi yardımıyla bronşiyal fırçalama yöntemiyle elde edilen silia yapısının elektron mikroskopisinde görüntülenmesi gerekir (46).

PSD dışında bronşektazili hastalarda bir inflamasyon göstergesi olan dışa solunan havadaki nitrik oksit düzeyleri yüksek bulunmakta olup hastalığın ağırlık derecesiyle korelasyon göstermektedir (51).

Klinik ve radyolojik olarak bronşektazi tanısı konulan hastada aktif enfeksiyon bulguları varsa ampirik olarak antibiyotik tedavisine hemen başlamak gerekir. Ancak etyolojik tanıya yönelik diğer tetkiklerin yapılıp yapılmayacağı endikasyonuna göre belirlenir. Bronşektazi tanı testleri **Tablo 4**'te görülmektedir.

Tablo 4: Bronşektazi tanı testleri

	KAN	RADYOLOJİ	DİĞER
PRİMER	TK, BK, Sedim, Crp, Prokalsitonin, IgA, Ig M, Ig G	PA Akciğer, YÇBT	SFT veya reversibilite
SEKONDER	IgE, Romatoid faktör, Aspergillus presipatanları, IgG subgrupları, İzohemaglutinin, Alfa-1 antitripsin, PLAG	Sinüs BT, GÖR sintigrafisi.	Balgam bakteri, mikobakteri, mantar kültürü, bronkoskopiyle mukoza biopsisi, ter testi, PPD, pH metre, Elektron mikroskopik inceleme

4.8. BRONŞEKTAZİ TEDAVİSİ

Bronşektazide tedavinin amacı; semptomları ve enfeksiyonları kontrol altına almak, hava yolu obstrüksiyonunu ve komplikasyonları önlemek, yaşam kalitesini artırmak, hastalık progresyonunu önlemektir. Uygun doz ve sürede antibiyotik tedavisi, postural drenaj, göğüs fizyoterapisi, hidrasyon, bronkodilatör ve mukolitik tedavi bronşektazi hastalarındaki ana tedavi prensibidir (6, 52).

4.8.1. Antibiyoterapi

Antibiyotikler akut alevlenme döneminde ve profilaktik olarak alevlenme sıklığını azaltmada kullanılır. Ciddi ya da persistan bronşektazi olan hastalara hastanede intravenöz antibiyotik ve fizyoterapi uygulanması önerilir. On-ondört gün kadar kısa süreli antibiyotik tedavisi semptomları ve inflamatuvar belirteçleri azaltır, yaşam kalitesini artırır (52).

Bronşektazili hastaların akut alevlenme döneminde balgam kültüründen en çok izole edilen mikroorganizmalar *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Staphylococcus aureus*'tur. Ampirik antibiyotik tercihi potansiyel patojen mikroorganizmalara göre olmalı varsa önceki atağın kültür sonuçları veya yeni atağın balgam veya bronkoalveolar lavaj kültürlerinde bulunan organizmaların tespiti, gram boyaması ile antibiyotik seçimi yapılmalıdır (42, 52, 53).

Stabil bronşektazili hastaların %60–80'si potansiyel patojen mikroorganizmalar ile kolonizedir (54). Kolonizasyon oranları *H. Influenza*'nın %29–42, *P. Aeruginosa*'nın %13–31, *S. Pneumonia*'nın %6–13'tür. Kolonizasyon için risk faktörleri arasında; 14 yaşından önce bronşektazi tanısı alma, FEV₁'in %80'nin altında olması, variköz veya kistik bronşektazi sayılabilir. *Pseudomonas aeruginosa* için risk faktörleri olarak son zamanlarda hastanede yatış, son bir yılda 4 ve üzerinde veya son 3 ayda antibiyotik kullanımı, şiddetli hastalık (FEV₁<%30) geçirme, *P. Aeruginosa* ile kolonize hasta veya son alevlenmesinde balgamda *Pseudomonas* izolasyonu olması düşünülebilir. Ayaktan hastada en iyi oral antipseudomonal ajan siprofloksasindir. Yatış gerektiren ağır hastada tedavi parenteral antipseudomonal β laktam antibiyotikler (seftazidim, sefepim, karbapenem, piperasilin–tazobaktam) ile aminoglikozit kombinasyonudur. Kültür için balgam örneği alınmalıdır. Genelde tedavi süresi en az 3 hafta olmak üzere balgam rengi açılana dek sürdürülür. *Pseudomonas* için risk faktörü yoksa ilk basamak tercih *H. Influenza*'yı kapsamalıdır. Sulbaktam–ampisilin, amoksisilin–klavulanat, levofloksasin, moksifloksasin, azitromisin, klaritromisin, 2. veya 3. kuşak sefalosporinler ilk tercih antibiyotiklerdir (42).

Aerosol antibiyotiklerin avantajı akciğerde daha yüksek konsantrasyon sağlamasıdır. Dezavantajı ise yüksek maliyet, alt hava yollarına dağılımda yetersizlik ve hastanın zaman harcamasıdır. Tobramisin, kolistin, gentamisin en sık kullanılan ilaçlardır (55). Aerosol antibiyotik kullanımında direnç gelişimi söz konusudur. Aerosol antibiyotik kullanımında görülebilen yan etkiler tinnitus, hemoptizi, bronkospazm ve ses değişikliğidir. Bronşektazide aerosol antibiyotik ile ilgili olarak, KF ilişkili BE'li hastalarda *P. Aeruginosa* ile kronik kolonizasyonda kullanıldığında, atakları azaltır, hayat kalitesini düzeltir. En yaygın kullanılan doz günde 300 mg 28 gün kullanıp 28 gün ara verilmesi şeklindedir (55).

4.8.2. Profilaktik antibiyotik kullanımı

Profilaktik antibiyotik kullanımı genellikle önerilmemekle birlikte, antibiyotik kesildiğinde semptomları belirginleşen, sık infeksiyon geçirenlerde ve immün yetmezlikli hastalarda solunum yolu enfeksiyonlarını önlemede profilaktik antibiyotik kullanımı önerilmektedir. Yılda 6'nın üstünde oral antibiyotik gerektiren alevlenme, yılda 2'den fazla hastaneye yatış, intravenöz tedavi sonrası nedeni açıklanamayan yeniden alevlenme profilaktik antibiyotik endikasyonudur. Profilakside oral tedavi olarak sıklıkla makrolidler kullanılabilir (11, 56).

4.8.3. Antiinflamatuvar tedavi

İnflamasyonun bronşektazideki rolü gösterilmiş olmasına rağmen tedavide antiinflamatuvar ajanların yararı henüz kanıtlanamamıştır. Yapılan çalışmalarla inhale kortikosteroidlerin inflamasyonu azalttığı ve astımda olduğu gibi bronşektazide de hava yolu obstrüksiyonunu düzelttiği gösterilmiştir (57). Bu çalışmalarda sekresyon miktarında azalma anlamlı bulunmuş; fakat akciğer fonksiyonlarında düzelme ve atak sıklığında azalma tespit edilmemiştir. Sistemik steroidler bronş duvarına daha iyi penetre olur, bu nedenle daha etkilidir. Fakat bu konuyla ilgili çalışmalar sınırlıdır (58).

Uzun dönem oral steroid kullanımı idiopatik bronşektazili hastalarda henüz çalışılmamıştır. Steroidler bronşektazinin eşlik ettiği ya da etmediği ABPA'nın tedavisinde yer almaktadır. Çocuklarda bronşektazide steroid tedavisi bu nedenle etyolojiye spesifiktir (26).

İdiopatik bronşektazili çocuklar arasında inhale steroid ya da oral ibuprofen kullanımının uzun dönem etkileriyle ilgili çalışma yoktur (59).

Lökotrien reseptör antagonistleri astım tedavisinde etkili olan yeni bir grup ilaçtır. Bu ilaçlar nötrofil mediatör salınımını inhibe ettiklerinden bronşektazide de faydalı olabilir. Fakat bronşektazide bu ajanla ilgili fazla çalışma yayımlanmamıştır. Rutin kullanımda önerilmez (60).

Makrolidlerin (roksitromisin, klaritromisin) antimikrobiyal etkilerinden bağımsız olarak antiinflamatuvar etkileri de vardır. Bronşektazili hastalarda bu etkileri ile ilgili birkaç çalışma yapılmış klinik ve akciğer fonksiyonlarında düzelme tespit edilmiştir (61, 62). Hacken ve arkadaşları makrolidleri antiinflamatuvar olarak ikinci derece kullanılabilir olarak bildirmişlerdir (63).

4.8.4. Bronkodilatörler

Non-KF bronşektazilerde ekspiratuar hava yolu obstrüksiyonunun mekanizması tam açık olmamakla birlikte aşırı mukus üretimi, bronş duvar distorsiyonu ve yumuşak dokunun konstrüksiyonunu içerir. Artmış bronşiyal hiperreaktivite ve reversibl hava yolu obstrüksiyonu yaygındır. Bronşektazilerde hava yolu obstrüksiyonu olan hastalarda sıklıkla bronkodilatör kullanılır (63). Beta-2 agonistler, antikolinerjikler ve metilksantinler kullanılabilen ajanlardır. Günlük pratikte, bu ajanların akut alevlenmelerde bronkodilatör ve mukosilyer klirensi stimüle edici etkilerinden yararlanılmaktadır. Non-KF BE’de bronkodilatörlerin kullanımıyla ilgili uzun dönem, randomize, kontrollü çalışma yoktur. Bu nedenle bu alanda iyi kaliteli çalışmalara ihtiyaç vardır (64).

4.8.5. Mukolitikler

KF ve siliyer diskinezili hastalarda mukus atılımı idiopatik bronşektazi hastalarına göre daha zordur. Mukolitik ajanlar, KF’li ve siliyer diskinezili hastalarda anormal olan mukusun fiziksel viskoelastik yapısını ve transport özelliğini değiştirirler. Hava yolunun nemlendirilmesi, mukusun dilüe edilmesine yönelik tedaviler mukus atılımını KF ve non-KF’li hastalarda artırır.

Mukolitiklerin hedefi, hipersekresyon veya bronşektazilerde görülen balgamın fizikokimyasal yapısını değiştirmektir. Böylece transbronşiyal temizliği amaçlar (63).

N-asetilsistein sülfid bağlarını bozar ve KF’li çocuklarda pürülan mukus viskositesini azaltır. Bronşektazide n-asetilsistein ile ilgili yapılmış çalışma yoktur (63).

Olivieri ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bronşektazilerde akut infeksiyon atağında antibiyotige ek olarak bromeksin günde 3 kez 30 mg verilen hastalarda ekspektorasyonun, balgam kalitesinin, niteliğinin ve dinleme bulgularının düzeldiğini bildirmişlerdir (65).

Önceleri KF’li hastalarda denenen rekombinant insan DNaz’ı ile non-KF’li hastalarda da çalışmalar yapılmıştır. Wills ve arkadaşları nebülize rekombinant insan DNaz’ı 2 hafta, günde 1-2 kez 2.5 mg verildiğinde hastaların bronşektazilerininin stabil kaldığını; fakat spirometre, yaşam kalitesi, dispne ve balgamın siliyer transportunda bir düzelme olmadığını bildirmişlerdir (66).

O’Donnell ve arkadaşları da yaptıkları geniş plasebo kontrollü bir çalışmada; 349 idiopatik bronşektazili hastada 24 hafta 2.5 mg rekombinant insan DNaz’ı kullanan hastaların stabil kaldığını, kontrol grubunda pulmoner kötüleşmenin daha fazla olduğunu ve FEV₁’de daha

fazla azalma olduğunu tespit etmişlerdir (67). Günümüzde daha çok KF'li hastalarda tercih edilen tedavi yöntemidir (64).

Havayolunun hidrasyonu hipertonic %6–7'lik salin inhalasyonu ile sağlanabilir. Osmolar yükü fazla olan salin hava yolu lümenine hücre ve dokulardan sıvı çeker. Kırk sekiz hafta boyunca günlük %7'lik salin kullanımıyla KF'li erişkin ve çocukları içeren bir çalışmada alevlenme sıklığının azaldığı ve FEV₁'de iyileşme olduğu görülmüştür (59, 68).

İnhale kuru toz mannitol, non-KF BE'li erişkin hastalarda doz bağımlı olarak (her inhalasyonda 160–480 mg) sekresyon klirensini artıran alternatif hidrasyon sağlayıcı ajandır. İki hafta süreli kısa dönem çalışmalarda, inhale mannitol kullanımı KF'li erişkin hastalarda FEV₁ düzeyini %7 oranında artırmış, non-KF BE'li hastalarında da yaşam kalitesini artırmıştır (59, 69).

Son yıllarda yapılan olumlu çalışmalar inhale mannitolü bronşektazide yeni bir ilaç olarak düşündürmektedir. Kullanımının daha kolay ve daha hijyenik olduğu düşünülmeyle beraber, rutin ve uzun süreli kullanımda etkinliği ve tolerabilitesini değerlendirmek için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (70, 71).

4.8.6. Göğüs fizyoterapisi

Enfeksiyonların gelişimini önleyebilmek için, akciğer fizyoterapisi uygulanmalı ve bronş ağacındaki balgam boşaltılmalıdır. Enfeksiyon oluşumu akciğerde biriken balgamın bakteri oluşumuna müsait olduğu durumlarda kendini gösterir, her sabah ve her gece akciğerler mümkün olduğunca temizlenmelidir. Non-KF BE'li hastalarda fizyoterapi etkinliği hakkında çok az araştırma bulunmaktadır. Bronşektazili ve KOAH'lı erişkin hastalarda dahi fizyoterapi tekniklerinin uzun dönem sonuçları hakkında yeterli çalışma yoktur. Hastaya genellikle egzersiz ve solunum tekniklerinden oluşan bir program oluşturulur (52).

Göğüs fizyoterapisi direk öksürükle ya da spontan olarak mukus klirensini artıran çok sayıda teknik içerir. Postural drenaj ve göğüs perküsyonu, zorlu solunum manevraları, öksürük manevraları, eksternal ossülasyon (flutter vb.) örnek olarak verilebilir (59).

Göğüs perküsyonu ve postural drenaj sekresyonların uzaklaştırılmasında kullanılır. Akciğer fizyoterapisi için fizyoterapistin hastaya özel duruş pozisyonları geliştirmesi veya yönlendirmesi gerekmektedir. Trendelenburg pozisyonundan (head-down tilt) gastroözefageal reflü ve olası aspirasyonu önlemek adına kaçınılmaktadır (72).

4.8.7. Cerrahi

Araştırmacıların çoğu cerrahi tedavi uygulamadan önce en az 2 yıl yoğun medikal tedavi uygulanması konusunda fikir birliğindedirler. Karadağ ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada cerrahi ve medikal tedavi yöntemlerine başvuru gruplarında tedavi başarısı arasında farklılık saptanmamış olması da bu düşünceyi desteklemektedir (53).

Konservatif tedaviye yanıt vermeyen, sık enfektif atak geçiren, fonksiyonel rezervi yerinde olan, hemoptizi ön planda olan ve lokalize bronşektazi olan hastalarda, selim tümör ve çıkarılamayan yabancı cisim durumunda segmental veya lobar rezeksiyon düşünülür (11). Ayrıca rezeksiyon yapılan olgularda ileride oluşabilecek intrakranial apse, amiloidoz, akciğer apsesi ve plevral komplikasyonların önüne geçilmektedir. Bronşektazili hastalarda torakotomi yapmadan önce sekresyonların temizliği ve yabancı cisim gibi endobronşiyal nedenleri araştırmak için bronkoskopi yapılmalıdır.

Pnöminektomi mortalitesi %43'lere ulaştığından kaçınılmalıdır (6). Bronşiyal arter embolizasyonu, bronşektazi nedeniyle oluşan ve önlenemeyen hemoptizilerde kullanılacak torakotomiye nispeten noninvazif bir tedavi yöntemidir. Bronşiyal arter embolizasyonu akciğer dokusunu koruduğundan ve torakotomi ihtiyacını kaldırdığından bronşektazi kaynaklı önlenemeyen kanamalarda ilk tedavi seçeneğidir (5).

Akciğer transplantasyonu, genç, ciddi progresif hastalığı olan, konservatif yollarla tedavi edilemeyen ve akciğer fonksiyonları rezeksiyonu tolere edemeyecek derecede bozuk olan hastalarda düşünülebilir. *Pseudomonas aureginosa* veya *Burkholderia cepacia* ile kolonize olmuş hastalarda çoklu antibiyotik direnci transplantasyon için mutlak kontraendikasyon değildir (5).

Yaygın bronşektazili ve KF'li olanlarda nakil edilmiş akciğerin karşı akciğer tarafından enfekte edilmesini önlemek için hastaya ait her iki akciğerin çıkarılması zorunludur. Halen ardına akciğer transplantasyonu bronşektazi ve KF hastalarında tercih edilen method olmakla birlikte gelecekte bilateral pnöminektomi ve tek akciğer transplantasyonu seçenek olabilir. 1998'den itibaren 5 yıllık sağ kalımın %72 olduğu İsveç akciğer transplant kayıtlarında bronşektazili ve kistik fibrozlu hastalar dahil edilmiştir. Literatürde kistik fibrozisli olup transplantasyon uygulanmış hastalarda post-operatif 1 yıllık sağ kalımın %72 ve 4 yıllık sağ kalımın %49 olduğu saptanmıştır (5).

4.8.8. Korunma

Kızamık ve boğmacaya karşı aşılama, pnömoninin tam ve efektif tedavisi, inhale yabancı cisimlerden çocukların korunması bronşektazi gelişimini önleyebilir. Hastalara rutin aşılamaya ek olarak *Pnömonokok* ve *H. Influenza* aşıları uygulanmalı, yılda bir *Influenza* aşılması mutlaka yapılmalıdır (1, 11).

4.9. OKSİDATİF STRES ve OKSİDATİF DENGE

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir düşme bu dengenin bozulmasına neden olur (8, 9). ‘Oksidatif stres’ olarak adlandırılan bu durum özetle serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup, sonuçta doku hasarına yol açmaktadır (8, 9).

Oksidatif stres altında oksijen radikallerinin oluşumu, antioksidan savunma sisteminin kapasitesini aşarsa, artan serbest oksijen radikalleri hücrenin çeşitli bileşenleri ve hücre dışı makromoleküller ile etkileşerek hücrede yapısal ve fonksiyonel bozukluğa neden olurlar. Eğer serbest radikaller nötralize edilmezlerse hücre membran proteinlerini yıkarak, membran lipid ve proteinlerini yok ederek, hücre membranını sertleştirip hücre fonksiyonunu engelleyerek, nükleer membranı geçip nükleustaki genetik materyale etki edip DNA'yı kırılma ve mutasyonlara açık hale getirir. Bunun sonucunda bağışıklık sistemindeki hücreleri yok edip bağışıklık sistemini zorlayarak vücutta ciddi hasarlara neden olabilirler (8, 73).

4.10. SERBEST RADİKALLER

Yapısında bir veya birden fazla ortaklanmamış elektron ihtiva eden, kısa ömürlü, kararsız, molekül ağırlığı düşük atomik veya moleküler yapılar serbest radikal olarak bilinir. Serbest oksijen radikallerinden etkilenen başlıca vücut kimyasal maddeleri proteinler (enzimler, kollojen) nörotransmitterler, nükleik asitler (DNA, RNA) ve hücre membranının başlıca bileşeni olan yağ asitleridir (8, 74).

Serbest radikaller hidroksil, süperoksit, nitrik oksit ve lipid peroksit radikalleri gibi değişik kimyasal yapılara sahiptir. En sık görülenleri reaktif oksijen ürünleri olan süperoksit

radikali (O_2^-), hidroksil radikali (OH^\cdot), singlet oksijen (1O_2) ve hidrojen peroksittir (H_2O_2). Biyolojik sistemdeki en önemli radikaller O_2 'den oluşan radikallerdir (8).

Oksijen molekülü, orbitalinde çiftlenmemiş elektron taşıyorsa süperoksit radikali olarak adlandırılır. Diğer reaktif oksijen partikülleri (ROP) grubunda ise normal oksijenden çok daha hızlı bir biyolojik molekül olan "singlet oksijen" bulunmaktadır. Singlet oksijen molekülü yapısında iki adet çiftlenmemiş elektron taşır. Singlet oksijen hücre membranındaki poliansatüre yağ asitleriyle doğrudan reaksiyona girerek lipid peroksitlerin oluşumuna yol açar (75). Hidrojen peroksit (H_2O_2) ise membranlardan kolaylıkla geçerek hücreler üzerinde bazı fizyolojik rollere sahiptir. Fakat çiftlenmemiş elektrona sahip olmadığından radikal olarak adlandırılmaz. Bu nedenle "reaktif oksijen partikülleri", süperoksit gibi radikaller, ayrıca hidrojen peroksit gibi radikal olmayanlar için ortak olarak kullanılan bir terimdir (76).

Başka moleküller ile çok kolayca elektron alışverişine giren bu moleküllere "oksidan moleküller" veya "reaktif oksijen partikülleri (ROP)" de denmektedir. Mitokondrilerdeki oksijenli solunumda olduğu gibi birçok anabolik ve katabolik işlemler sırasındaki reaksiyonlarda moleküler düzeyde elektron kaçışları olur ve bu sırada ROP'lar oluşur (77). Organizmada pek çok türde ROP oluşabilir. Ancak en sık olarak lipid yapılarla oluşur. Serbest radikal hasarına en hassas olanı lipidlerdir. Hücre membranları poliansatüre yağ asitlerinden (PASYA) ve kolesterolden zengindir. Kolaylıkla oksidan radikallerden etkilenirler. Lipid peroksidasyonu, serbest radikaller tarafından başlatılan ve zar yapısındaki doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunu içeren kimyasal bir olay olarak tanımlanmaktadır. Lipid peroksidasyonu, lipid hidroperoksitlerinin aldehid ve diğer karbonil bileşiklere dönüşmesi ile sona ermektedir (78).

Lipid radikaller yüksek derecede sitotoksik ürünlere de dönüşebilir. Bunlar arasında en çok bilinen ürün aldehid grubundan malondialdehiddir. Malondialdehid (MDA); nonenzimatik oksidatif lipid peroksidlerin parçalanması sonucu oluşan toksik etkili son ürünlerden biridir. MDA genellikle oksidatif stresin bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Malondialdehid (MDA) miktarı tiyobarbitürik asid testi ile ölçülmekte ve bu yöntem lipid peroksit düzeylerinin saptanmasında kullanılmaktadır (78).

Lipid peroksidasyon ürünlerinin, özellikle aldehidlerinin toksik ve biyolojik etkileri bulunmaktadır. Bunların uzun yaşam süreli olmaları ve zarları geçebilme özelliğinde olması, lipid peroksidasyonunun hedef organlardaki etkilerinden bu bileşiklerin sorumlu olduğunu düşündürmektedir. Bu son ürünler yüksek konsantrasyonda hücre ölümüne neden olmakta

mitokondriyal, solunum, monooksijenaz sistem fksiyonlarını ve protein sentezi gibi önemli fonksiyonları inhibe etmektedir.

Organizmada serbest radikaller, hücrelerde endojen ve ekzojen kaynaklı etmenlere bağı olarak oluşurlar. İskemi, hemoraji, travma ve radyoaktivite gibi durumlarda mitokondriilerdeki aerobik oksidatif fosforilasyon dengesi etkilenir ve elektron taşıma sisteminden elektron kaçakları daha fazla olur ve ROP düzeyi artar. Reaktif oksijen partiküllerinin düzeyi, yaşlanma süreci ile paralel bir artış gösterir. Yaşlanma ile protein karboksilasyonunun artışı ve katalize edici tüm enzimlerin azalmasının bu dengesizlikte önemli rolleri vardır. Enfeksiyonlarda ise nötrofiller tarafından kullanılan antibakteriyal savunma mekanizması myeloperoksidaz enzimidir. Süperoksit radikalının dismutasyonu sonucu oluşan hidrojen peroksit myeloperoksidaz enzimi aracılığıyla reaksiyona girerek güçlü bir antibakteriyal ajan olan hipoklorik asidi oluşturur. Enfeksiyöz ajanlarla savaş için gerekli olan ROP'lar kan hücreleri tarafından aşırı salgılanacak olurlarsa bu kez yarar yerine zararlı olmaya başlarlar. Enfeksiyöz olaylarda başta *Staphylococcus aureus* gibi patojenler lökotrienler, prostaglandinler gibi mediyatör maddeleri, nötrofil, eosinofil ve makrofajları aktive ederler, membrana bağı NADPH oksidaz enzimi yoluyla ROP salgılanmasına yol açarlar (79).

Serbest radikal oluşumuna neden olan ekzojen kaynaklı etmenler arasında parakuat, alloksan gibi kimyasalların etkisi altında kalma, karbon tetraklorür, parasetamol gibi ilaç toksikasyonları, iyonize ve ultraviyole radyasyon, hava kirliliği yapan fitokimyasal maddeler, sigara dumanı, solventler gibi çevresel faktörler, nitrofurantoin, bleomisin, doksorubisin ve adriamisin gibi antineoplastik ajanlar, alkol ve uyuşturucular gibi alışkanlık yapıcı maddeler bulunmaktadır. Bu nedenle serbest radikaller toksikolojik açıdan da önemlidir (8).

Serbest radikal hasarları şöyle sıralanabilir:

1. DNA'nın tahrip olması
2. Nükleotid yapılı koenzimlerin yıkımı
3. Tiyollere bağlı enzimlerin yapı ve fonksiyonlarının bozulması, hücre ortamının tiyol/disülfid oranının değişmesi
4. Protein ve lipidlerle kovalen bağlantılar yapması
5. Mukopolisakkaritlerin yıkımı
6. Enzim aktivitelerinde ve lipid metabolizmasındaki değişiklikler
7. Lipid peroksidasyonu ve zar yapısının bozulması
8. Zar proteinlerinin tahribi, taşıma sistemlerinin bozulması
9. Seroid ve yaş pigmenti denilen bazı maddelerin birikimi
10. Kollajen ve elastin gibi uzun ömürlü proteinlerdeki oksidoredüksiyon olaylarının bozularak kapillerlerde aterosklerotik değişikliklerin oluşması (80).

4.11. ANTIOKSİDANLAR

Reaktif oksijen türevlerinin vücutta meydana getirdiği hasarları önlemek üzere vücutta görev yapan, canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbonhidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddelere antioksidanlar ve bu olaya antioksidan savunma adı verilir (9). Hücre ve dokular, radikal ürünleri ve reaksiyonlarını inhibe eden bir sisteme sahiptir. Radikallerle oldukça ivedi reaksiyonlara girerek otooksidasyon/peroksidasyonun ilerlemesini önleyen maddeler antioksidanlar olarak tanımlanır (81).

Reaktif madde miktarındaki artışların hücresel homeostazisi olumsuz etkilenmesini vücut sıvılarında ve hücre membranlarında bulunan bu antioksidan maddeler gerçekleştirir. Antioksidanlar bu amaçla reaktif maddeleri ve reaksiyonlarını bir dengede tutabilmek üzere sürekli aktivite gösterirler. Sonuçta organizma doğuştan kazandığı çok hassas bir donanım sayesinde fizyolojik aktivitelerinin doğal sonucu olan serbest radikal nitelikli biyokimyasal ürünleri oksidan antioksidan denge olarak tanımlanabilecek bir çizgide tutmayı başarır. Tehlikeli olan bu durum radikallerin varlığında daha çok oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki bu dengenin herhangi biri lehine bozulmasıdır (82).

Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve/veya reaktif oksijen türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe ederler. Antioksidanlar endojen ve eksojen kaynaklı antioksidanlar veya enzimatik olan ve olmayan antioksidanlar olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar. Enzim kaynaklı (hücre içi) antioksidanlara örnek olarak mitokondriyal sitokrom oksidaz, süperoksid dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon-S-transferaz, hidroperoksidaz sayılabilir (9, 74). Enzim olmayanların (hücre dışı) başında lipid fazda yeralan α -tokoferol (E vitamini), beta karoten ve suda çözünenler ise askorbik asit (C vitamini), melatonin, sistein, seruloplazmin, hemoglobin, bilirubin gelir. Bakır, çinko, selenyum gibi eser elementler ise bu enzimlerin fonksiyonları için gereklidir (9). Likopeninin de son yıllarda antioksidan kapasiteye sahip olduğu rapor edilmektedir. Süperoksid radikalleri enzimatik dismutasyonla temizlenirken, antioksidan olarak bilinen fakat enzim olmayan bileşiklerde organizmada oksijen radikallerinin temizlenmesini sağlarlar. Bu kimyasal bileşiklerin en önemlileri A, E ve C vitaminleridir (83).

İntrasellüler major antioksidan enzimlerden en önemlisi süperoksid dismutazdır (SOD). Bakır-çinko SOD sitoplazmada, manganez SOD ise mitokondride süperoksid radikalini hidrojen peroksite dönüştürür. Diğer önemli bir antioksidan enzim ise glutatyon peroksidazdır. Bu enzim oluşan hidrojen peroksiti suya dönüştürür. Hidrojen peroksid ise fenton reaksiyonuyla hidroksil radikali oluşumuna neden olur. Ksantin oksidaz ise molibdenyum içeren bir enzim olup özellikle post iskemik reperfüzyon hasarında önemli rol alır. Bu yolla reaktif nitrojen bileşiklerinde rolleri vardır. Arginin metabolizmasıyla oluşan peroksinitrit bir taraftan nitrite dönüşürken hidroksil radikali de oluşturur. Reaktif oksijen bileşikleriyle ortamda oluşan radikal hücumu yeterli derecede antioksidan enzimlerce süpürülmediği takdirde aşırı oluşan bu serbest radikaller membran lipidlerindeki çoklu doymamış yağ asitlerine zarar vererek lipid peroksidasyon ürünleri olan malondialdehit, 4-hidroksinoneal gibi moleküllerin oluşmasına neden olur. Membranların bütünlüğünü kaybetmesi hücre akışkanlığının bozulmasına, membran potansiyellerinin değişimine ve hücrenin rüptürü ve organellerin dağılmasına yol açar (84).

Antioksidan savunma; radikal metabolit üretiminin önlenmesi, üretilmiş radikallerin temizlenmesi, oluşan hücre haraplanmasının onarılması, sekonder radikal üreten zincir reaksiyonlarının durdurulması ve endojen antioksidan kapasitenin artırılması olarak ayrımlanan 5 değişik şekilde yürür. Serbest radikallerin meydana getirdiği hasarı engellemeye çalışan antioksidanların bir kısmı enzim, bir kısmı enzim olmayan moleküllerden ibarettir (85).

Tablo 5: Biyolojik sistemlerde antioksidan savunma sistemi

Enzimatik	Nonenzimatik	
Süperoksit dismutaz (SOD) Katalaz (CAT) Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) Fosfolipid hidroperoksit glutasyon Peroksidaz (PLGSH-Px) Glutasyon S-transferaz (GST) Glutasyon redüktaz (GSSG-R)	Glutasyon (GSH) α -Tokoferol (vit E) Askorbat (vit C) β -Karoten Flavonoidler Ürat Bilirubin	Albümin Seruloplazmin Transferrin Ferritin Laktoferrin Melatonin Sistein

Antioksidanlar intrasellüler, membranöz ve ekstrasellüler olarak da sınıflandırılmıştır.

4.11.1. Sellüler Antioksidan Komponentler:

Reaktif oksijen metabolitleri süperoksit dismutaz, glutasyon peroksidaz, katalaz ve sitokrom oksidaz gibi sellüler antioksidan enzimlerce indirgenir (86). Bilinen intrasellüler antioksidanlar ve reaksiyonları **Tablo 6'**da gösterilmiştir.

Tablo 6: İntrasellüler antioksidanlar ve reaksiyonları (87)

Antioksidan	Reaksiyonu
Süperoksit dismutaz	Süperoksitin giderilmesi reaksiyonlarında katalizör.
Katalaz	H ₂ O ₂ 'nin yüksek konsantrasyonlarının giderilmesini katalizler.
Glutasyon peroksidaz	H ₂ O ₂ 'nin düşük konsantrasyonlarının giderilmesinde kullanılır.
Sitokrom oksidaz	Oksijen indirgenmesi basamaklarında reaktif tür oluşmasını önler.

Antioksidan enzimlerden süperoksit dismutaz aktivitesi bakır, çinko ve mangan, glutasyon peroksidaz aktivitesi ise selenyum elementleri ile ilişkilidir (81).

4.11.2. Membran Antioksidanlar

Membranların hidrofobik lipid yüzünde intrasellüler ortamdan farklı olarak lipidlerde çözünen ve hücrel enzimlerle yok edilemeyen radikaller üretilir (87). Başta α -tokoferol

(vitamin E) olmak üzere, β -karoten, ubiquinal bileşikleri ve koenzim Q temel membran antioksidanlarıdır (86).

Bilinen membran antioksidanları ve bazı özellikleri **Tablo 7**'de gösterilmiştir.

Tablo 7: Membran antioksidanları ve etkileri (87)

Antioksidan	Reaksiyonu
Vitamin E	Membran lipidlerinde çözünerek peroksidasyon zincirini kırar.
Koenzim Q	Mitokondriyal enerji metabolizmasında bir antioksidan olarak yer alır.
Beta karoten	Radikal türleri toplar, ayrıca singlet oksijen oluşumunu inhibe eder.

4.11.3. Ekstrasellüler Antioksidanlar

Hücre içi ortamın aksine hücre dışı sıvılarda enzimatik antioksidan sistemin aktivitesi sınırlıdır. Bu nedenle hücre dışı ortamda antioksidan savunmadan minör olarak enzimler, major olarak E ve C vitamini, transferrin, haptoglobin, seruloplazmin, albümin, bilirubin, β -karoten, ürik asit, glukoz, sistein, trakeobronşial mukus ve α -1 antitripsin sorumludur (75). Hücreler arası ortamda üretilen serbest radikal metabolitlerin demir ve bakır gibi katalizör metal iyonları ile karşılaşmalarının engellenmesi, ekstrasellüler antioksidan savunmanın temel yoludur (85).

Örneğin, demir taşıyıcı protein olan transferrin bire üç demir bağlayarak plazma serbest demir konsantrasyonunu düşürür. Böylelikle bağlı demir ve bakır iyonları serbest radikal reaksiyonlarını katalizleyemez ve tepkime sayısı azaltılmış olur. Laktoferrin, hemoglobin, miyoglobin, hemopeksin ve albümin hemen hemen aynı işlevselliktedir. Laktoferrinin nötrofillerde radikal oluşumunu önleyen bir ajan olduğu gösterilmiştir. Seruloplazmin bakırı bağlarken, glukoz, urat ve bilirubin ortamdaki radikalleri temizlerler (85, 87).

Bilirubin zincir kırıcı bir antioksidan olmakla birlikte önemli bir peroksil radikali toplayıcısıdır. Ayrıca bilirubin antioksidan kapasitesi β -karotene benzer şekilde oksijen konsantrasyonuna bağlı olarak değişmektedir (88). **Tablo 8**'de bazı ekstrasellüler antioksidanlar ve özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 8: Ekstrasellüler antioksidanlar ve özellikleri (87)

Antioksidan	Etkileri
Askorbik asit	Hidroksil radikal giderici ve tokoferolü indirgeyici antioksidan vitamin.
Transferrin	Serbest demir iyonlarını bağlayarak fenton reaksiyonunu inhibe eder.
Laktoferrin	Düşük pH'lı ortamlardaki demir iyonlarını bağlar.
Haptoglobulinler	Hemoglobini bağlayarak "hem" in salınmasını önler.
Hemopeksin	Ortamdaki serbest hem proteinlerini bağlayarak inhibe eder.
Albümin	HOCl radikalini toplar, hem proteini ve bakır metal iyonlarını bağlar.
Seruloplazmin	Süperoksit radikalini nötralize eder, bakır iyonlarını bağlar.
Bilirubin	Önemli bir peroksil radikali toplayıcısıdır.
Mukus	Hidroksil radikali toplayıcısı olarak işlev yapar.
Ürik asit	Genelde metal bağlayıcı olarak çalışırken değişik radikalleri de toplar.
Glukoz	Hidroksil radikali giderici antioksidan moleküldür.

4.12. PARAOKSONAZ (PON)

İnsanda 7. kromozomun uzun kolunda q 21.3 ve q 22.1 arasında tanımlanabilen paraoksonaz gen ailesinin paraoksonaz 1 (PON₁), paraoksonaz 2 (PON₂) ve paraoksonaz 3 (PON₃) şeklinde 3 üyesi bulunur. Paraoksonaz proteinlerinin aminoasit dizilimleri arasında %60 oranında benzerlik olduğu bildirilmektedir. PON₁ de 106. kodonda lizin bulunurken, PON₂ ve PON₃'de lizin bulunmamaktadır. Bu nedenle paraoksonu hidroliz edemedikleri ileri sürülmüştür (89). PON₁ ve PON₃ plazmada bulunmasına karşılık PON₂ bulunmaz. PON₁ özellikle karaciğer, böbrek, ince barsak ve plazmada bulunur (90).

Memeli türleri arasında geniş bir dağılıma sahip olan PON proteinleri, balıklarda, kuşlarda ve eklembacaklılar gibi omurgasızlarda mevcut değildir. Memelilerden insanlarda ve farelerde, aynı kromozom üzerinde birbirine komşu üç ayrı PON geni (PON_{1,2,3}) bulunmaktadır.

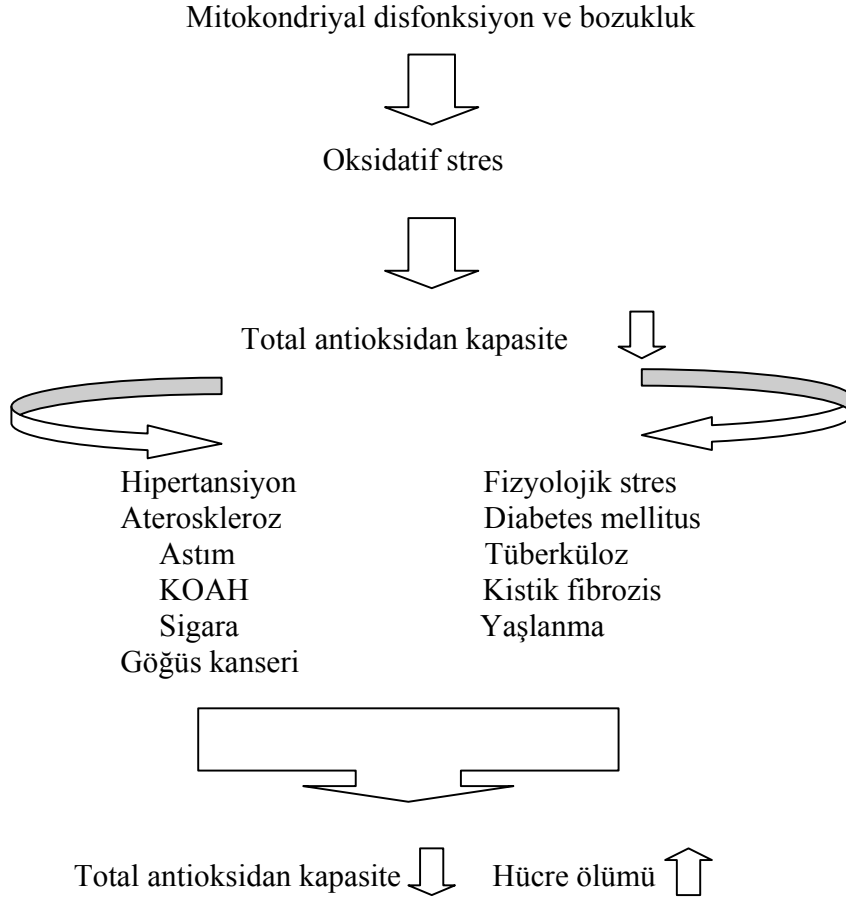
Farelerde 6. kromozom üzerinde yerleşen PON genlerinin, insanlarda 7. kromozomun uzun kolunda, q 21.3 ile q 21.1 bölgesinde lokalize oldukları bildirilmektedir (91). PON enziminin aktivitesi kalsiyuma bağımlıdır. Paraoksonaz polimorfizm gösteren bir enzimdir. Enzim aktivitesi yüksek ve düşük aktiviteli iki allelin genetik kontrolü altındadır. Enzim polimorfizmine ait bu değişkenliğin molekülün 192. pozisyonundaki amino asit farklılığından kaynaklandığı bildirilmiştir (92, 93).

Paraoksonaz kolinesterazların güçlü inhibitörü olan paraoksonu hidroliz edebilen, hem arilesteraz hemde paraoksonaz aktivitesine sahip arildialkilfofostafaz sınıfı bir ester hidrolaz enzimidir. LDL'nin oksidatif etkisinden metabolizmayı koruyan antioksidan bir enzimdir. PON serumda HDL üzerinde bulunur. HDL'nin antioksidan etkisinden sorumludur. Düşük HDL düzeyleri stroke ve ateroskleroz riskini artırır. PON aktivitesi diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, hiperkolesterolemiyi ve aterosklerozu önlemektedir. Lipid ve protein oksidan ürünlerin artması, antioksidan enzim ve vitaminlerin azalmasıyla oluşan oksidatif stres ise PON seviyesini azaltmaktadır (91). PON₁'in LDL ve HDL'nin oksidasyondan korunmasında, hücre membranlarında lipid peroksidasyonuna karşı antioksidan etkide, antiaterosklerotik ve antiinflamatuvar süreçte önemli rol oynadığına inanılmaktadır (89).

4.13. TOTAL ANTIOKSİDAN STATUS/TOTAL OKSİDAN STATUS

Doku hasarının miktarı oluşan serbest radikaller ile antioksidan koruyucu sistem arasındaki dengeye bağlıdır. Mevcut dengenin serbest radikaller yönünde bozulması sonucu oksidatif stres gelişir. Antioksidan savunma sistemindeki eksiklik ya da bozukluk alzheimer hastalığı, otoimmün hastalıklar, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, solunum sistemi hastalıkları, diabetes mellitus, multipl skleroz gibi kronik hastalıkların oluşumu ile sonlanan hasara neden olabilir.

Plazma ve vücut sıvılarında bulunan antioksidanların toplam etkisini TAS (total antioksidan status), oksidanların toplam etkisini ise TOS (total oksidan status) yansıtır. Plazmada antioksidanlar ve oksidanlar etkileşim içindedir. Vücudun antioksidan/oksidan durumu antioksidan ve oksidan moleküllerin konsantrasyonları ayrı ayrı ölçülerek değerlendirilebilmekle beraber, bu ölçümleri yapmak zaman alıcıdır ve yoğun iş yükü gerektirebilmektedir. Ayrıca pahalı ve komplike teknikler içerir. Genel antioksidan/oksidan durum total antioksidan durum (TAS) ve total oksidan durumun (TOS) ölçümü ile daha kolay değerlendirilebilmektedir (94, 95).



Şekil 3: Oksidatif stres ve total antioksidan kapasite (94)

5. MATERYAL ve METOD

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi (S.Ü.M.T.F) Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı'nda üniversitemiz etik kurul kararı alınarak 01.06.2009–01.11.2010 tarihleri arasında yapılmıştır.

Çalışma, prospektif tipte bir vaka–kontrol çalışmasıdır. Çalışmaya alevlenme döneminde ve alevlenme sonrası 1 aylık stabil dönemde olmak üzere non–KF BE tanılı 29 hasta alındı. Ancak 1 hasta alevlenme döneminde hastanede yatarken exitus oldu ve o nedenle stabil dönemde 28 hasta çalışmaya dahil edilebildi. Hastaların yaşları 16 ay–202 ay arasında idi. Kontrol grubu ise herhangi bir hastalığı olmayan ve kontrol amaçlı genel polikliniğimize başvuran 30 sağlıklı, yaş ve cins uyumlu çocuktan oluşturuldu. Etik kuruldan onay alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Ayrıca tüm ebeveynlere çalışmanın amacı ve içeriği hakkında bilgi verilerek izin alındı. Çalışmaya katılmak istemeyen ve kistik fibrozis ilişkili bronşektazili hastalar çalışmanın dışında tutuldu.

Çalışmaya alınan hastaların alevlenme döneminde çalışmaya alınış tarihleri, yaşları, cinsiyetleri, boyları, kiloları, persantilleri, BMI'leri, ateş, solunum sayısı, O₂ saturasyon değerleri, fizik muayene bulguları, evde sigara içimi, evde yaşayan kişi sayısı, göğüs fizyoterapisi uygulanma durumu, yıllık grip aşısı yaptıрма durumu, izlem süresi, alevlenme döneminde tedavi verilme süresi kaydedildi. Ardından stabil dönemde tekrar boy, kilo, persantil, BMI ölçümleri, ateş, solunum sayısı, O₂ saturasyon değerleri ve fizik muayene bulguları kaydedildi. Alevlenme kriterleri olarak balgam yapımında artış, balgam niteliğinde değişme, ateş, lökositoz, CRP ve prokalsitonin yüksekliği, öksürük ve nefes darlığında artma, akciğer grafisinde yeni infiltrasyon kabul edildi. Alevlenme döneminde hastalardan kriterleri belirlemek için tam kan, sedim, CRP, prokalsitonin, balgam kültürü ve kan gazı alındı. Tam kanda WBC normal aralığı 4000–10000, CRP normal aralığı 0–5, sedim normal aralığı 5–10, prokalsitonin 0.01–0.5, pH 7.35–7.45, pCO₂ 35–45, HCO₃ 22–26, O₂ saturasyonu>92 normal değerler olarak kabul edildi. Hastaların postero–anterior akciğer grafisi çekildi. Mevcut ya da yeni çekilmiş olan tomografiler değerlendirildi. Uyumlu olan ve 5 yaş üstü hastalara solunum fonksiyon testi yapıldı. FEV₁>80, FVC>80, FEV₁/FVC>80, FEF_{25–75}>80 normal değerler olarak kabul edildi. Hastalara bu dönemde hastaneye yatırılarak veya oral 10–14 gün antibiyotik tedavisi verildi.

Hastaların postero–anterior akciğer grafisi ve YÇBT kesitleri karina düzeyinden çekilen bir çizgi ve inferior pulmoner ven düzeyinden çekilen ikinci bir çizgi ile üst, orta ve alt zon

olarak sağ ve sol akciğerde toplam 6 zona ayrıldı. Zonlar karina hizası olarak ikinci ön kot alt ucunun sternuma birleştiği yerden çekilen tahmini yatay çizgi ve inferior pulmoner ven düzeyinde 4. ön kot alt ucunun sternuma birleştiği yerden çekilen tahmini yatay çizgi ile belirlendi. Akciğer grafilerindeki bronşektazi bulguları Gudjberg ölçütleri kullanılarak değerlendirildi (96). Bu ölçütlere göre grup A normal; grup B yalnızca artmış çizgilenme; grup C artmış çizgilenme ve kalabalıklaşma; grup D grup B ve C'nin yanında sirküler çizgilenme ve bal peteği görünümü şeklinde sınıflandırıldı.

Tüm hastaların YÇBT incelemesi yapılmış olup bronşektazinin anatomik yaygınlığı, hastaların klinik durumlarını bilmeyen bir radyolog tarafından ve altı lobun her biri için ayrı ayrı değerlendirilerek skorlandı: derece 0, bronşektazi bulgusu yok; derece 1, hafif (lobun <%25); derece 2, orta (lobun %25–50'si); derece 3, ağır (lobun %50'sinden fazlası). Tüm lobların skorları daha sonra toplanarak bronşektazinin yaygınlık şiddetine ait genel bir skor elde edildi (97). Skor toplamı 0–6 arası hafif, 7–12 arası orta, 13–18 arası ağır bronşektazi olarak değerlendirildi.

Bronşektazili hastaların akut alevlenme döneminde, tedavi sonrası 1 aylık stabil dönemde ve kontrol grubu olarak herhangi bir hastalığı olmayan, kontrol amaçlı genel polikliniğimize başvuran 30 sağlıklı, yaş ve cins uyumlu çocuktan TAS, TOS ve PON₁ için 5–6 cc kan alınarak 2500 devirde 10 dk santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Derin dondurucuda –20°C'de saklandı. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Biyokimya Merkez laboratuvarında toplu olarak bir defada çalıştırıldı.

5.1. SERUM PARAOKSONAZ AKTİVİTESİNİN ÖLÇÜMÜ

Paraoksonaz 1 aktivitesi ölçümünde paraokson substrat olarak kullanıldı ve paraoksonun hidrolizi ile oluşan rengin 412 nm'de, 37°C absorbansı kaydedildi (94). PON₁ aktivitesi bazal aktivite olarak ölçüldü sonuçlar U/L olarak verildi.

5.2. SERUM TOTAL ANTIOKSİDAN DURUM ÖLÇÜMÜ

TAS 2,2'-azino-bis (3-etilbenz-thiazoline-6-sulfonik asid) (ABTS) radikalinin oluşturduğu karakteristik rengin ortama ilave edilen numunedeki antioksidanlar ile açılması esasına dayanan otomatik ölçüm metodu ile belirlendi (94). Sonuçlar mmol Trolox eşdeğeri/L olarak verildi.

5.3. SERUM TOTAL OKSİDAN DURUM ÖLÇÜMÜ

TOS otomatik ölçüm metodu ile belirlendi (95). Örnekteki oksidanlar ferrous iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyonu dönüşürler. Ferrik iyonu asidik ortamda ksilenol oranj ile renkli kompleks oluşturur. Spektrofotometrik olarak ölçülen rengin yoğunluğu örnekte bulunan oksidan moleküllerin total miktarı ile ilişkilidir. Ölçüm hidrojen peroksit (H₂O₂) ile kalibre edildi ve sonuçlar litrede mikromolar H₂O₂ eşivalanı ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{equiv./L}$) olarak verildi.

İstatiksel analiz: Bulguların istatistiksel değerlendirilmesi SPSS 13.0 (Statistical Package For Social Sciences) paket programı ile yapıldı. Verilerin özetlenmesinde frekans (sayı), % (yüzde), aritmetik ortalama \pm standart sapma kullanıldı. Kategorik verilerin hasta ve kontrol gruplarına dağılımının kıyaslanması “ki-kare χ^2 testi” ile yapıldı. Sürekli sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluk analizinde “tek örnek Kolmogorov Smirnov testi” kullanıldı. Normal dağılıma uyan sürekli sayısal değişkenlerin hasta ve kontrol gruplarındaki değerlerinin karşılaştırılmasında “bağımsız gruplarda Student t testi”, hasta grubunun alevlenme ve stabil dönemlerindeki değerlerinin karşılaştırılmasında ise “bağımlı gruplarda Student t testi” kullanıldı. Hasta grubunun PON₁, TAS ve TOS değerlerinin bazı bağımsız değişkenler yönünden analizinde değişken 2 gruplu ise “bağımsız gruplarda Student t testi”, değişken 2’den fazla gruplu ise “tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve bu testin ikincil (post-hoc) testi olarak Turkey-HSD testi” kullanıldı. Tüm analizlerde $p > 0.05$ anlamsız olarak kabul edilirken, $p < 0.05$ anlamlı, $p < 0.01$ çok anlamlı, $p < 0.001$ ileri düzeyde anlamlı olarak kabul edildi.

6. BULGULAR

01.06.2009–01.11.2010 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi (S.Ü.M.T.F) Çocuk Göğüs Hastalıkları'nda poliklinikte ya da hastanede yatarak kistik fibrozis dışı nedenlerle bronşektazi tanısı ile takip edilen ve pulmoner alevlenme döneminde olan 29 hasta çalışmaya alındı. Olguların 14'ü (%48.3) erkek, 15'i (%51.7) kız olup, ortalama yaş 10.55 ± 4.31 yıl (dağılım 16 ay–202 ay) idi. **Tablo 9**'da görüldüğü gibi hasta ve kontrol grubu arasında hastaların cinsiyeti ve yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo 9. Non–KF BE'li hastaların ve kontrol grubunun cinsiyete ve yaşa göre dağılımı

Parametreler	BE alevlenme (n:29)	Kontrol (n:30)	P değeri
Cinsiyet (E/K)	14/15	14/16	0.902
Yaş (Ay)	126.59±51.77	124.43±50.67	0.872

13 (%44.8) hastada anne–baba arasında akrabalık bulunduğu görüldü. Çalışma grubundaki 6 hastanın (%20.6) boyu, 8 hastanın (%27.5) vücut ağırlığı üç persantilin altında bulundu. BMI normal değerleri 18–25 arasında kabul edildi. BMI değerleri <18 olan hasta sayısı 19 (%65.5) idi. Malnütrisyonu olan hastaların 4 tanesi destek gıda almaktaydı. Evinde sigara içilen hasta sayısı 8 (%27.5), evde yaşayan kişi sayısı >4 olan hasta sayısı ise 16 (%55.1) idi. Hastaların 6'sı (%20.6) bronşektazi nedeniyle opere olmuştu. Göğüs fizyoterapisi uygulanan hasta sayısı 17 (%58.6), düzenli takibe gelenler 26 (%89.6) ve takibinde her yıl düzenli grip aşısı yaptıranların sayısı ise 22 (%75.8) olarak tespit edildi (**Tablo 10**).

Tablo 10. Hastaların demografik özellikleri

	n	%
BMI<18	19	65.5
Kilo persantili<3	8	27.5
Boy persantili<3	6	20.6
Akrabalık	13	44.8
BE nedeniyle opere	6	20.6
Evinde sigara içilen	8	27.5
Evde yaşayan kişi>4	16	55.1
Göğüs FTR yapılan	17	58.6
Grip aşısı	22	75.8

Tablo 11'de görüldüğü gibi non-KF BE'li hastaların alevlenme ve stabil dönemlerindeki klinik ve laboratuvar parametrelerinden kilo, boy, FEV₁, FVC, FEF25–75, O₂ saturasyonu, pO₂ değerleri stabil dönemde alevlenme dönemiyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derece yüksekti (p<0.05). Ateş, solunum sayısı, tam kan sayımı, parçalı ve lenfosit yüzdesi, sedim, CRP değerleri ise stabil dönemde alevlenme dönemiyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (p<0.05). Hastaların stabil dönemde kilo alımı (p=0.001) ve boylarındaki uzama (p=0.000) istatistiksel olarak anlamlıydı. BMI, prokalsitonin, kan gazında pH, pCO₂, HCO₃, FEV₁/FVC oranı açısından alevlenme ve stabil dönemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p>0.05).

Alevlenme dönemindeki non-KF bronşektazi hastalarının 17'sinde (%58.6) lökositoz (WBC≥10.000), 2'sinde (%6.9) lökopeni (WBC≤4000) saptandı. Alevlenme dönemindeki 26 (%89.6) hastada sedimentasyon>10, 28 (%96.5) hastada CRP>5 saptanırken, hastaların sadece 1'inde (%3.4) prokalsitonin yüksekliği (prokalsitonin>0.5) gözlemlendi.

Solunum fonksiyon testinde FEV₁/FVC<80 ise obstrüktif, FEV₁/FVC>80 ise restriktif olarak kabul edildi. Hastaların 10 tanesinde (%41.7) SFT'de obstrüktif patern, 14'ünde (%58.3) ise restriktif patern saptandı. 5 hasta uyumlu olmadığı için SFT yapamadı. FEV₁<80 hastaların 18'inde (%75), FVC<80 hastaların 19'unda (%79.1) ve FEF25–75<80 hastaların 23'ünde (%95.8) saptandı.

Tablo 11. Non-KF BE hastalarının alevlenme ve stabil dönemlerinde klinik özellikleri ve laboratuvar değerleri

Parametreler	BE alevlenme (n:29)	BE stabil dönem (n:28)	P değeri
Kilo	32.43±16.14	33.16±16.48	0.001
Boy	135.36±24.47	136.11±24.14	0.000
BMI	16.36±3.10	16.65±3.21	0.116
Ateş	37.31±0.91	36.91±0.21	0.019
Solunum sayısı	28.75±8.80	22.79±2.82	0.000
Tam kan	11851.79±5061.10	7600.00±2360.75	0.000
PMNL %	64.39±16.44	58.34±7.95	0.020
Lenfosit %	25.71±14.42	30.37±7.89	0.032
Sedim	33.64±23.45	12.75±8.55	0.000
CRP	36.43±30.54	4.73±2.40	0.000
Prokalsitonin	0.58±2.54	0.07±0.10	0.303
pH	7.39±0.03	7.40±0.02	0.503
pCO ₂	41.58±4.58	39.86±1.53	0.092
HCO ₃	24.55±2.22	24.46±1.42	0.857
pO ₂	86.93±5.06	92.00±3.32	0.000
O ₂ saturasyonu	92.75±4.68	95.68±3.06	0.000
FEV ₁ (n:24)	61.54±22.87	68.92±24.02	0.001
FVC (n:24)	69.33±21.39	75.25±19.63	0.008
FEV ₁ /FVC (n:24)	81.92±11.94	83.46±12.04	0.366
FEF25-75 (n:24)	50.75±24.91	57.67±27.52	0.011

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

Hastaların pulmoner alevlenme dönemindeki başvuru yakınmaları arasında en sık bulgu 29 hastada (%100) öksürük iken, 27 hastada (%93.1) balgam miktarında artış gözlemlendi. Balgam renginde değişiklik 23 (%79.3), nefes darlığı 13 (%44.8), ateş 9 (%31), hemoptizi 2 (%6.9) olguda, göğüs ağrısı 1 (%3.4) olguda ve halsizlik 9 (%31) olguda başvuru yakınmaları arasındaydı (**Tablo 12**).

Tablo 12. Hastaların başvuru yakınmaları

	n	%
Öksürük	29	100.0
Balgam miktarına artış	27	93.1
Balgam renginde değişiklik	23	79.3
Nefes darlığı	13	44.8
Ateş	9	31.0
Halsizlik	9	31.0
Hemoptizi	2	6.9
Göğüs ağrısı	1	3.4

Hastaların fizik muayene bulgularının dağılımları **Tablo 13**'de görülmektedir. Buna göre hastaların tamamında patolojik akciğer dinleme bulguları saptanırken fizik muayenede en sık bulgu 24 hastada krepitan raller (%82.7), ikinci sıklıkta ise 17 hastada (%58.6) ronküs idi. Hastaların 13'ünde (%44.8) dispne bulguları, uzun süreli pulmoner patoloji belirtisi olarak 5 hastada (%17.2) çomak parmak ve 9 hastada (%31) göğüs deformitesi vardı. Alevlenme döneminde O₂ saturasyon değerleri %81 ile %99 arasında değişmekle beraber O₂ ≤ % 92 olan hasta sayısı 11 (%37.9), takipnesi olan hasta sayısı ise 9 (%31) idi. Yaşlarının küçük olması nedeniyle (<5 yaş) 5 hastada akciğer fonksiyon testi gerçekleştirilemedi. Yapılan balgam kültürlerinin 1 tanesinde (%3.4) *Pseudomonas aureginosa* ve mekanik ventilatördeki 1 hastanın (%3.4) bronko alveoler lavaj (BAL) kültüründe *Acinetobacter baumannii* üremesi saptandı. Diğerlerinde herhangi bir mikroorganizma üremesi saptanmadı. Aynı zamanda balgam örneklerinden viral PCR çalışılmadığından, hastalardaki aktivasyonların viral nedenleri belirlenemedi.

Tablo 13. Hastaların fizik muayene bulguları

	n	%
Krepitan ral	24	82.7
Ronkus	17	58.6
Dispne	13	44.8
Takipne	9	31.0
Göğüs deformitesi	9	31.0
Çomak parmak	5	17.2
Solunum seslerinde azalma	3	10.3

Hastaların hepsinden postero–anterior akciğer grafisi istendi. Hastaların mevcut ya da yeni çekilmiş tomografileri değerlendirildi. En sık tutulum 8 hastada %27.6 ile sol ve sağ alt lob birlikte tutulumuydu. Bilateral yaygın akciğer tutulumu 2 hastada (%6.9), tek lob tutulumu olarak da sol alt lob tutulumu 4 hastada (%13.8) gözlemlendi (**Tablo 14**).

Tablo 14. Bronşektazi lokalizasyonuna göre olguların dağılımı.

	n	%
Sağ alt+sol alt lob	8	27.6
Sol lingula+sol alt lob	6	20.7
Sol alt lob	4	13.8
Sağ orta+sol alt lob	4	13.8
Sağ orta+sağ alt lob	3	10.3
Sağ orta+sol lingula	2	6.9
Bilateral yaygın	2	6.9

Non–KF BE nedeniyle izlenen hastalarımızın etiyolojilerine bakıldığında etiyolojik faktörlerin başında geçirilmiş akciğer enfeksiyonu (%48.3), astım (%27.6) ve immün yetmezlik (%13.8) gelmekteydi. İmmün yetmezlikli 1 hastada ataksi telenjipektazi, 1’nde geç başlangıçlı adenoazin deaminaz (ADA) eksikliği ve 2 tanesinde ise yaygın değişken immün yetmezlik

(CVID) saptandı. Ayrıca 1 hastada (%3.4) TBC, 1 hastada (%3.4) Mc Leod Sendromu ve 1 hastada da (%3.4) primer silier diskinezi saptandı (**Tablo 15**).

Tablo 15. Non–KF BE etiolojisine göre olguların dağılımı

	n	%
Geçirilmiş akciğer enf	14	48.3
Astım bronşiyale	8	27.6
İmmün yetmezlik	4	13.8
Ataxi telenjiektazi	1	
CVID	2	
ADA eksikliği	1	
Tüberküloz	1	3.4
Mc leod sendromu	1	3.4
Primer silier diskinezi	1	3.4

Non–KF BE’li hastaların alevlenme dönemi, stabil dönem ve kontrol gruplarının PON₁, TAS ve TOS düzeylerinin ortalama ve standart sapma değerleri **Tablo 16**’da gösterilmiştir.

Tablo 16. Hastaların alevlenme, stabil dönem ve kontrol grubunun PON₁, TAS ve TOS düzeylerinin ortalama ve standart sapma değerleri

Parametreler	BE alevlenme (n:29) (Ort.±SD)	BE stabil dönem (n:28) (Ort.±SD)	Kontrol (n:30) (Ort.±SD)
PON ₁ (U/L)	46.15±31.38	52.01±34.96	66.55±45.06
TAS (mmol/trolox equiv./L)	1.96±0.35	2.14±0.37	2.19±0.30
TOS (µmol H ₂ O ₂ equiv./L)	40.28±26.61	40.78±26.20	37.30±19.21

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 16' da görüldüğü gibi grupların PON₁, TAS ve TOS düzeylerinin ortalama değerleri karşılaştırıldığında kontrol grubunda alevlenme ve stabil döneme göre PON₁ ve TAS düzeyi daha yüksekti. TOS düzeyi açısından ortalama değerler karşılaştırıldığında alevlenme ve stabil dönem değerleri arasında belirgin fark olmamasına rağmen kontrol grubundan daha yüksekti.

Çalışmaya alınan non-KF BE'li hastaların alevlenme döneminde, stabil dönemde ve kontrol grubundan PON₁, TAS ve TOS düzeyleri çalışıldı. Alevlenme ve stabil dönem PON₁, TAS ve TOS düzeyleri **Tablo 17'**de karşılaştırılmıştır.

Tablo 17. Non-KF BE hastalarının alevlenme ve stabil dönemlerinde PON₁, TAS ve TOS seviyelerinin karşılaştırılması

Parametreler	BE alevlenme (n:28)	BE stabil dönem (n:28)	P değeri
PON ₁ (U/L)	45.53±31.77	52.01±34.96	0.169
TAS (mmol/trolox equiv./L)	1.99±0.33	2.14±0.37	0.084
TOS (µmol H ₂ O ₂ equiv./L)	41.13±26.70	40.78±26.20	0.924

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 17'de görüldüğü gibi non-KF BE'li hastaların alevlenme ve stabil dönemlerindeki PON₁ (p=0.169), TAS (p=0.084) ve TOS (p=0.924) düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ancak hastaların alevlenme döneminde stabil döneme göre TOS plazma düzeyi yüksekken, PON₁ ve TAS düzeyleri düşük bulundu. Stabil dönemde ise alevlenme dönemiyle karşılaştırıldığında TOS'un düştüğü PON₁ ve TAS'ın ise yükseldiği görüldü.

Hastalarımızın alevlenme dönemi ve kontrol grubu PON₁, TAS ve TOS düzeyleri **Tablo 18'** de karşılaştırılmıştır.

Tablo 18. Non–KF BE hastalarının alevlenme dönemi ve kontrol gruplarının PON₁, TAS ve TOS seviyelerinin karşılaştırılması

Parametreler	BE alevlenme (n:29)	Kontrol grubu (n:30)	P değeri
PON ₁ (U/L)	46.15±31.38	66.55±45.06	0.048
TAS (mmol/trolox equiv./L)	1.96±0.35	2.19±0.30	0.012
TOS (µmol H ₂ O ₂ equiv./L)	40.28±26.61	37.30±19.21	0.626

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 18'de özetlendiği gibi non–KF BE'li hastaların alevlenme dönemi ve kontrol grubundaki PON₁ düzeyleri karşılaştırıldığında kontrol grubunun PON₁ düzeyleri alevlenme dönemine göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.048$). Kontrol grubu TAS düzeyleri de alevlenme dönemi TAS düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0.012$). Hastaların alevlenme dönemindeki TOS düzeyi, kontrol grubundaki TOS değerine göre yüksek iken bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.626$).

Tablo 19'da stabil dönem ve kontrol grubu PON₁, TAS ve TOS düzeyleri karşılaştırılmıştır.

Tablo 19. Non–KF BE hastalarının stabil dönem ve kontrol gruplarının PON₁, TAS ve TOS seviyelerinin karşılaştırılması

Parametreler	BE stabil dönem (n:28)	Kontrol grubu (n:30)	P değeri
PON ₁ (U/L)	52.01±34.96	66.55±45.06	0.174
TAS (mmol/trolox equiv./L)	2.14±0.37	2.19±0.30	0.640
TOS (µmol H ₂ O ₂ equiv./L)	40.78±26.20	37.30±19.21	0.564

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 19'da belirtildiği gibi non–KF BE'li hastaların stabil dönem ve kontrol grubundaki PON₁ (p=0.174), TAS (p=0.640) ve TOS (p=0.564) düzeyleri karşılaştırıldığında kontrol grubunda stabil döneme göre PON₁ ve TAS plazma düzeyleri yüksek, TOS plazma düzeyi ise düşük olmasına rağmen bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Stabil dönemde hastaların TOS seviyesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte halen yüksekti (p=0.564).

Tablo 20'de alevlenme döneminde bakılan postero–anterior akciğer skorlamasıyla PON₁, TAS ve TOS düzeyleri karşılaştırılmıştır.

Tablo 20. Non–KF BE'li hastaların alevlenme döneminde bakılan postero–anterior akciğer skorlamasıyla PON₁, TAS ve TOS seviyelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Grup B	Grup C	Grup D	P değeri
PON ₁ (U/L)	49.49±28.46	54.14±34.44	13.68±13.29	0.073
TAS (mmol/trolox equiv./L)	2.03±0.26	1.96±0.45	1.73±0.37	0.341
TOS (µmol H ₂ O ₂ equiv./L)	35.33±24.38	36.26±28.92	68.88±7.92	0.063

* p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Akciğer grafilerindeki bronşektazi bulguları Gudjberg ölçütleri kullanılarak değerlendirildi (96). Bu ölçütlere göre grup A normal; grup B yalnızca artmış çizgilenme; grup C artmış çizgilenme ve kalabalıklaşma; grup D grup B ve C'nin yanında sirküler çizgilenme ve bal peteği görünümü şeklinde sınıflandırıldı. Buna göre çalışmamızda 15 hasta grup B, 10 hasta grup C ve 4 hasta grup D olarak sınıflandırıldı.

Her hastada 6 zon olmak üzere 29 hastada 174 zon ayrı ayrı değerlendirildi. Akciğer grafisi bulguları Gudjberg ölçütlerine göre değerlendirildiğinde Grup A ve Grup B (normal veya artmış çizgilenme) 125 zonda, Grup C (artmış çizgilenme ve kalabalıklaşma) 32 zonda, Grup D (kistik görünümler balpeteği görünümü) 17 zonda saptandı.

Tablo 20'de görüldüğü üzere hastaların alevlenme döneminde bakılan PA Akciğer skorlamasına göre Grup B, Grup C ve Grup D skorlamasına dahil edilen hastaların PON₁, TAS ve TOS düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0.05). Bronşektazik alanların daha fazla olduğu Grup D hastalarında TOS plazma düzeyi diğer gruplara

göre yüksek, PON₁ ve TAS plazma düzeyi ise düşük tespit edilmesine rağmen bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 21'de alevlenme döneminde bakılan Torax BT skorlamasıyla PON₁, TAS ve TOS seviyeleri karşılaştırılmıştır.

Tablo 21. Non–KF BE’li hastaların alevlenme döneminde bakılan Torax BT skorlamasıyla PON₁, TAS ve TOS seviyelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Skor 0-6(hafif)	Skor 7-18 (orta- ağır)	P değeri
PON ₁ (U/L)	49.57±30.10	29.76±35.70	0.205
TAS (mmol/trolox equiv./L)	2.02±0.35	1.67±0.21	0.043
TOS (µmol H ₂ O ₂ equiv./L)	37.63±26.79	52.99±24.24	0.247

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

Tüm hastaların YÇBT incelemesi yapılmış olup bronşektazinin anatomik yaygınlığı, hastaların klinik durumlarını bilmeyen bir radyolog tarafından ve altı lobun her biri için ayrı ayrı değerlendirilerek skorlandı: derece 0, bronşektazi bulgusu yok; derece 1, hafif (lobun <%25); derece 2, orta (lobun %25-50’si); derece 3, ağır (lobun %50’sinden fazlası). Tüm lobların skorları daha sonra toplanarak bronşektazinin yaygınlık şiddetine ait genel bir skor elde edildi (97). Skor toplamı 0–6 arası hafif, 7–12 orta, 13–18 arası ağır bronşektazi olarak değerlendirildi. Buna göre bronşektazili 24 hasta YÇBT’de hafif, 4 hasta orta, 1 hasta ise ağır bronşektazik alanlara sahipti.

Tablo 21'de görüldüğü gibi hastaların alevlenme döneminde bakılan göğüs tomografisinde bronşektazi yaygınlık skoruna göre hafif bronşektazide PON₁ düzeyi orta–ağır bronşektaziye göre yüksek, TOS plazma düzeyi ise orta–ağır bronşektaziye göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte düşük tespit edildi ($p > 0.05$). Hastaların Torax BT skoruna göre TAS düzeyleri karşılaştırıldığında, hafif bronşektazide bakılan TAS plazma düzeylerinin orta–ağır bronşektazideki TAS düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p = 0.043$).

Tablo 22'de hastaların etiyolojik dağılımına göre PON₁, TAS ve TOS seviyeleri karşılaştırılmıştır.

Tablo 22. Non-KF BE'li hastaların etiyolojik dağılımına göre PON₁, TAS ve TOS seviyelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Tek Akc Enf	Astım	İmmün Yetmezlik	P değeri
PON ₁ (U/L)	48.51±30.75	51.83±36.52	24.80±17.53	0.343
TAS (mmol/trolox equiv./L)	1.90±0.31	2.09±0.41	1.98±0.44	0.467
TOS (µmol H ₂ O ₂ equiv./L)	30.60±21.00	38.56±18.29	84.86±14.22	0.000

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 22'de görüldüğü üzere hastaların etiyolojilerine göre PON₁, TAS ve TOS düzeyleri karşılaştırıldığında TOS plazma düzeyi immün yetmezlikli hastalarda, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ve astıma oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0.000$). PON₁ plazma düzeyi ise astımlı hastalarda, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ve immün yetmezlikli hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksekken bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.343$). TAS plazma düzeyi de astımlı hastalarda tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ve immün yetmezlikli hastalara göre yüksekken bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.467$).

Tablo 23'de hastaların evde sigara maruziyetine göre PON₁, TAS ve TOS seviyeleri karşılaştırılmıştır.

Tablo 23. Non–KF BE’li hastaların evde sigara maruziyetine göre PON₁, TAS ve TOS seviyelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Evde sigara içilen	Evde sigara içilmeyen	P değeri
PON ₁ (U/L)	61.52±20.95	40.30±33.08	0.105
TAS (mmol/trolox equiv./L)	1.98±0.25	1.96±0.39	0.881
TOS (μmol H ₂ O ₂ equiv./L)	28.73±18.27	44.68±28.30	0.090

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 23'de görüldüğü üzere hastaların evde sigara maruziyetine göre PON₁, TAS ve TOS düzeyleri karşılaştırıldığında evde sigara içilen ve içilmeyen non–KF BE’li hastalar arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Göğüs fizyoterapisi uygulanan hasta sayısı 17 (%58.6) idi. Göğüs fizyoterapisi yapılan hastalarla yapılmayanların TAS, TOS ve PON₁ düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Göğüs fizyoterapisi yapılanlarda TOS düzeyinin daha yüksek, yapılmayanlarda daha düşük, PON₁ düzeyinin ise göğüs fizyoterapisi yapılanlarda daha düşük, yapılmayanlarda daha yüksek olduğu görüldü. TAS düzeyleri açısından her iki grup arasında belirgin bir fark saptanmadı.

7. TARTIŞMA

Bronşektazi, bronş duvarının anormal kalıcı dilatasyonu ile seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Gelişmekte olan ülkelerde yaklaşık her 10.000 kişide 10–50 bronşektazi hastasına rastlanmakla birlikte insidans ve prevalansı hakkında çok sağlıklı bilgiler yoktur (4). Son yıllarda kronik inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi bronşektazi ve diğer kronik inflamatuvar akciğer hastalıklarının patogenezinde de oksidan ve antioksidan dengeden söz edilmektedir (98). Oksidatif stres, ateroskleroz, karsinogenezis, astım, KOAH, romatoid artrit ve psöriyazis gibi bir çok kronik inflamatuvar hastalığın patogenezinde yer almaktadır (99).

Plazma ve vücut sıvılarında bulunan antioksidanların toplam etkisini TAS (total antioksidan status), oksidanların toplam etkisini ise TOS (total oksidan status) yansıtır (94, 95). PON₁, LDL'nin oksidatif etkisinden metabolizmayı koruyan paraoksonu hidrolize eden antioksidan bir enzimdir. HDL'nin yapısında bulunur, antiaterosklerotik ve antiiskemiktir (91). Araştırdığımız kadarıyla non–KF BE'li çocuk hastalarda literatürde daha önce TAS, TOS ve PON₁'i içeren oksidan ve antioksidan denge ile ilgili bir çalışma yapılmamıştır. Biz de bu nedenle çalışmamızda non–KF BE'li çocuk hastaların akut alevlenme dönemleri, stabil dönemleri ve yaş ve cins uyumlu sağlıklı çocuklardan oluşturulan kontrol grubu arasındaki oksidan/antioksidan dengeyi araştırmak amacıyla tek tek enzim düzeylerini ölçmek yerine enzimlerin toplam antioksidan aktivitesini gösteren TAS, toplam oksidan aktiviteyi gösteren TOS ve PON₁ düzeylerini serumda ölçtük. Ardından non–KF BE'li hastaların alevlenme döneminde, ardından stabil dönemde ve kontrol grubunun PON₁, TAS, TOS düzeylerini karşılaştırdık. Ayrıca hastaların klinik, laboratuvar, demografik özellikleri ve radyolojik bulgularını değerlendirdik.

Çalışmamıza tanısı klinik ve laboratuvar bulguları ile konulmuş ve takipli 29 non–KF BE'li çocuk hasta alındı. Literatürlerden biraz farklı olarak hastalarımızın %48.3'ü erkek, %51.7'si ise kız hastalardan oluşmaktaydı. Özdemir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bronşektazili hastaların %62,3'ünün erkek, %37,7'sinin ise kadın olduğu bildirilmiştir (100). Gerçek ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise hastaların %60'ının erkek, %40'ının kız olduğu bildirilmiştir (16).

Çalışmaya aldığımız hastalarımızda %43.8 gibi yüksek bir oranda anne–baba akrabalığı bulunmaktaydı. İnal ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da %52.7 oranında anne–baba akrabalığı olduğu bildirilmiştir (101). Bu yüksek oran bronşektazilerin zemininde olası bir genetik nedeni düşündürmekte olup daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Malnütrisyon kronik obstrüktif ve inflamatuvar akciğer hastalığı olan hastalarda önemli bir problemdir. Bu hastalarda solunumsal kas kaybı ile solunum fonksiyonlarında kötüleşmeye malnütrisyonun mu yol açtığı yoksa ilerlemiş hastalarda kilo kaybı ve malnütrisyon hipokseminin mi yol açtığı hala net değildir (102). Bizim çalışma grubumuzdaki 8 hastanın (%27.5) kilosu ve 6 hastanın (%20.6) boyu üçüncü persantilin altında bulundu. BMI<18 olan hasta sayısı ise 19 (%65.5) idi. İnal ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 55 non-KF BE'li çocuk hastanın 12'sinin (%21.8) boyu ve 18'inin (%32.7) vücut ağırlığı beşinci persantilin altında bulunmuştur (101). Gerçek ve arkadaşlarının çalışmasında da hastaların 8'inde (%16) büyüme geriliği (ağırlık ve boy ölçümleri 3 persantilin altında) saptanmıştır (16).

Çokuğraş ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada en sık fizik muayene bulgusu raller (%100) iken, kronik pulmoner patoloji belirtisi olarak %17 oranında çomak parmak, %14 oranında göğüs deformitesi en sık da fiçı göğüs formasyonu saptanmıştır (3). Bizim çalışmamızda da en sık fizik muayene bulgusu raller (%82.7) idi. Çomak parmak %17.2, göğüs deformitesi ise %31 oranında görüldü. En sık görülen göğüs deformitesi ise pectus excavatus idi.

Bronşektazili hastalarda görülen başlıca semptom ve bulgular arasında öksürük, balgam miktarında artış, balgam renginde değişiklik, nefes darlığı, ateş, hemoptizi, halsizlik ve göğüs ağrısı sayılabilir. Bazen paroksizmal olan öksürük, bronşektazili olgularda ilk ve en sık rastlanan semptomdur (4). Bizim çalışmamızda da en sık (%100) başvuru semptomu öksürük ikinci sırada ise balgam miktarında artışı. Hemoptizi sıklığı ise %6.9 idi. Gerek Çokuğraş ve arkadaşlarının, gerekse Gerçek ve arkadaşlarının çalışmalarında öksürüğün en sık (sırasıyla %96 ve %80) semptom olduğu bildirilmiştir. Yine Gerçek ve arkadaşlarının çalışmasında hemoptizi sıklığı %2 olarak bildirilmiştir (3, 16).

Kistik fibrozis dışı bronşektazinin etiyolojisinde pek çok neden mevcuttur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda nedeni aydınlatılabilen bronşektazilerin etiyolojisinde en sık neden olarak enfeksiyonlar bildirilmektedir (53, 103). Spesifik olan ve olmayan enfeksiyon, Doğru ve arkadaşlarının çalışmasında %33 oranında sorumlu görünürken, Karakoç ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada %34.8 oranında sorumlu bulunmuş ve özellikle de tüberküloza bağlı bronşektazilerin sıklığı üzerinde durulmuştur (103, 104). İnal ve arkadaşları kistik fibrozis dışı 55 çocuk hastada yaptıkları çalışmada, etiyolojik faktör olarak en sık idiopatik faktörleri, ikinci sıklıkta ise immün yetmezlikleri göstermişlerdir (101). Eastham ve arkadaşlarının 93 pediatrik olguda yaptıkları çalışmada non-KF BE etiyolojisinde en sık tekrarlayan akciğer

enfeksiyonlarının ve 2. sırada ise immün yetmezliğin olduğu bildirilmiştir (24). Gerçek ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada BE'li 50 pediatrik olgu değerlendirildiğinde en sık etiyolojik faktörün geçirilmiş akciğer enfeksiyonları ve ardından astım olduğu gösterilmiştir (16). Singleton ve arkadaşlarının çalışmasında ise tekrarlayan pnömoniler, bronşektazilerin %86'sında neden olarak belirtilmiş ve bu hastaların %80'inde bronşektazi tanısı konmadan önceki bir yıl içerisinde en azından bir adet geçirilmiş alt solunum yolu enfeksiyonu bildirilmiştir (105). İnal ve arkadaşlarının çalışmasında immün yetmezlikler 11 hastada (%20) sorumlu faktör olarak saptanmış olup bu oran Doğru ve arkadaşlarının çalışmasında %5.4 ve Karakoç ve arkadaşlarının çalışmasında ise %15.3 olarak bildirilmiştir (101, 103, 104).

Diğer gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi, ülkemizde de enfeksiyon halen mücadele edilmesi gereken bir faktör olarak görünmekte olup, bizim çalışmamızda da literatürlerle uyumlu olarak en sık etiyolojik faktörün tekrarlayan akciğer enfeksiyonları (%48.3), 2. sırada ise astım (%27.6) olduğu görüldü. Hastalarımızın bir tanesinde sorumlu olan faktör PSD ve 1'inde de TBC idi. Çalışmamızda immün yetmezlikler ise 4 hastada (%13.8) sorumlu faktör olarak saptandı.

Sol akciğer ana bronşu sağa göre biraz daha dar ve uzun olduğundan solda bronşektazi sağa göre 3 kat kadar daha sık gözlenir. Kistik fibrozise bağlı bronşektazilerde daha sık görülen üst lob tutulumunun aksine, kistik fibrozis dışı bronşektazinin en sık alt lobları ve özellikle de sol alt lobu tuttuğu birçok yayında bildirilmiştir (103, 106). Çokuğraş ve arkadaşları da 96 BE tanılı çocuk hastada yaptıkları çalışmada en sık tutulumun sol alt lobta olduğunu, en sık üretilen mikroorganizmaların ise *Staphylococcus aureus* ve *Diplococcus pneumoniae* olduğunu göstermişlerdir (3). Doğru ve arkadaşlarının çalışmasında da en sık tutulan akciğer alanının sol alt lob olduğu bildirilmiştir (103). Fleshman ve arkadaşlarının çalışmasında farklı olarak sağ üst lob tutulumuna daha sık rastlandığı görülmektedir (107). Çeşitli yayınlarda bilateral tutulum sıklığı %30 ile %61 arasında değişmektedir (104). Bu farklı rakamların olası nedeni, tanıda bazı çalışmalarda bronkogramın, bazılarında ise YÇBT incelemesinin kullanılmış olmasından kaynaklanabilir. Ülkemizde YÇBT'nin kullanıldığı iki ayrı çalışmada, multilobar hastalık sıklığı %57 civarında diğer bir çalışmada ise %32 olarak bildirilmiştir (53, 104).

Bizim çalışmamızda ise en sık sağ alt ve sol alt lob (%27.6) birlikte tutulumu vardı. Hastaların %6.9'unda bilateral yaygın tutulum ve %13.8'inde sol alt lob tutulumu vardı. İki veya daha fazla lob tutulumu olan hasta sayısı %86.2 gibi yüksek orandaydı. Çalışmamızda ayrıca literatürden farklı olarak alınan balgam kültürlerinin 1'inde (%3.4) *Pseudomonas aureginosa* ve

mekanik ventilatördeki 1 hastanın (%3.4) BAL kültüründe *Acinetobacter baumannii* üremesi saptandı.

Bronşlarda patolojik kalıcı genişleme ve aşırı sekresyonla karakterize bir hava yolu hastalığı olan bronşektazide göğüs fizyoterapisi yöntemlerinin etkinliği bilinmektedir (108). Çalışmamızda takipte düzenli olarak göğüs fizyoterapisi uygulayanlar hastaların 17'sini (%58.6) oluşturmaktaydı. Göğüs fizyoterapisi yapılan hastalarla yapılmayanların TAS, TOS ve PON₁ düzeylerini karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık. Göğüs fizyoterapisi yapılanlarda TOS düzeyinin daha yüksek, yapılmayanlarda daha düşük, PON₁ düzeyinin ise göğüs fizyoterapisi yapılanlarda daha düşük, yapılmayanlarda daha yüksek olduğunu gördük. TAS düzeyleri açısından her iki grup arasında belirgin bir fark saptamadık. Literatürde bununla ilgili çalışmaya rastlamadık ve bu durumu tam olarak açıklayamadık.

Hastalarımızın alevlenme dönemi ve stabil dönemdeki laboratuvar parametrelerini incelediğimizde alevlenme döneminde tam kan, sedim, CRP, parçalı, lenfosit yüzdeleri, ateş, solunum sayısının arttığını, FEV₁, FVC ve FEF₂₅₋₇₅ değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığını gördük. Bu sonuçlara göre bu parametrelerin alevlenme döneminin kriterleri arasında yer alabileceği kanaatine vardık. Prokalsitonin değerleri de alevlenme döneminde stabil döneme göre yüksek iken istatistiksel açıdan belirgin bir fark gözlemedik ($p>0.05$). Murray ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada bronşektazi alevlenme kriterlerinden CRP, sedim, balgam miktarının alevlenme döneminde tedaviye yanıtı değerlendirmede çok faydalı parametreler olduğunu göstermişlerdir (109).

Bronşektazi ve kistik fibrozis gibi kronik akciğer hastalıklarında SFT'de hem obstrüktif hem de restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu görülebilmektedir (13). Biz de çalışmamızda SFT yapabilen 24 hastanın 10 tanesinde (%41.7) obstrüktif tipte, 14'ünde (%58.3) ise restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu saptadık. Obstrüktif pattern olan hastalardan 6'sında primer hastalık olarak astım bronşiyale bulunmaktaydı. Gerçek ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bronşektazili pediatrik hastalardan SFT yapabilen 20 hastanın 10 tanesinde obstrüktif pattern saptamışlar, obstrüktif pattern olan hastalardan 8'inde primer hastalık olarak astım tespit etmişlerdir (16).

Hastalarımızın enfeksiyon ve inflamasyonun neden olduğu alevlenme döneminde CRP yüksekliği olanlarla olmayanları karşılaştırdığımızda CRP'si normal olanlarda TOS düzeyini daha yüksek saptadık ve CRP yüksekliği ile TOS düzeyi arasında pozitif korelasyon göremedik.

Bu durumu CRP'nin akut inflamatuvar hastalıklarda ve enfeksiyonlarda 24–48 saat sonra yükselmesine ve TOS düzeyi için kanın ise başlangıçta alınmasına bağladık. Alevlenme döneminde CRP'si normal olanlarda TAS ve PON₁ düzeyini CRP yüksekliği olan gruba göre daha yüksek bulduk ve buna göre CRP'si normal olan grupta antioksidan sistemlerin daha iyi çalıştığını düşündük. Alevlenme döneminde sedim yüksekliği olanlarda TOS düzeyini yani oksidatif stresi istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptadık (p=0.022). PON₁ ve TAS düzeyleri ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte sedim yüksekliği olan grupta daha düşüktü. Hastalarımızın tam kan sayımında lökositoz olanlarla olmayanları karşılaştırdığımızda da lökositozu olan hastalarda PON₁ düzeyini daha yüksek, TAS ve TOS düzeylerini düşük saptadık ki bu da lökositozu olan hastalarla TOS düzeyi arasında pozitif korelasyon olmadığını gösterdi. Literatürde araştırdığımız kadarıyla CRP, sedim, lökositozla PON₁, TAS ve TOS ilişkisini açıklayan çalışmaya rastlamadık.

İnflamatuvar akciğer hastalıklarında oksidanlar ve proteazların etkileşimleri ve proteaz/antiproteaz dengesindeki bozulma ile meydana geldiği düşünülen bir akciğer hasarından söz edilmektedir. Etyopatogenezinde oksidanlar/proteazların etkileşimlerinin suçlandığı hastalıklar arasında KOAH, astım, bronşektazi, kistik fibrozis ve akut solunum sıkıntısı sendromu gibi klinik durumlar işaret edilmektedir (98).

Patogenezinde enfeksiyon, inflamasyon ve bronş hiperreaktivitesi olan akciğer hastalıklarında ve bronşektazide oksidanlara maruziyet söz konusudur. Akciğerler, bu tür oksidanlara maruz kalmayı minimum düzeye indirmek için antioksidanlara sahiptir, ancak serbest oksijen radikallerinin aşırı üretiminde ya da varlığında, bu koruyucu sistem yetersiz kalmakta ve oksidan hasar meydana gelmektedir (110). Sürekli oksijene maruz kalan solunum yolları ve akciğerlerde bu ihtimal çok daha fazla ortaya çıkmaktadır (111).

Pulmoner hastalıklarda aktive olan inflamatuvar hücrelerden kaynaklanan serbest oksijen radikallerindeki artma ve SOD gibi antioksidanlarda azalmayla oluşan oksidatif stres pek çok hasarlayıcı etkiye sahiptir. Bu radikaller nükleer faktör kappa B'yi (NF-κB) artırarak IL-8 ve TNF-α'nın artmış sekresyonuna, sekretuar lökoproteaz inhibitör (SLPI) ve proteazlara karşı savunmanın en güç ögesini inhibe ederek proteolitiklere karşı savunmada zayıflamaya neden olurlar. Artan oksidatif stres vasküler endotelial büyüme faktör (VEGF) seviyesinde azalmaya yol açarak alveoler endotelial hücrelerin apoptozisine yol açar (112, 113). Oksidanların toksisitesi ve intrasellüler ekstrasellüler antioksidan savunma sistemlerinin koruyucu etkisi

arasında pulmoner hücresel fonksiyonların devamını sağlayan çok hassas bir denge vardır. Antioksidan sistemin defasının azalması ve/veya oksidanların aşırı miktarları akciğer hasarı ile sonuçlanır. Bronşektazi gelişiminde de inflamasyon hakim olduğundan artmış oksidatif stres ve azalmış antioksidan kapasitenin patogeneizde etkili olduğu düşünülmektedir (114, 115).

Biz de çalışmamızda non-KF BE'li hastalarımızın enfeksiyon ve devamlı inflamasyonun neden olduğu akut alevlenme döneminde TOS düzeyleri yükselirken oksidan aktivitenin arttığını, PON₁ ve TAS düzeyleri ise düşerken antioksidan aktivitenin azaldığını gördük. Stabil dönemde ise alevlenme dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte PON₁ ve TAS düzeyleri yükselirken, TOS düzeyinin düştüğünü ancak oksidan aktivitenin kontrol grubuna göre halen yüksek olduğunu saptadık. Kontrol grubunda ise PON₁ ve TAS düzeylerini alevlenme ve stabil döneme göre daha yüksek, TOS düzeyini ise daha düşük saptadık. Buna göre alevlenme ve stabil dönemde kontrol grubuna göre oksidatif stresin yüksek olması ve antioksidan sistemlerin kontrole göre yetersiz olması bu hastaların hem alevlenme hem de stabil dönemde antioksidan desteğe ihtiyaç duyduğunu göstermektedir.

Normalde, solunum yolu epiteli, endojen ve eksojen SOR yüküne karşı antioksidan enzim ve moleküllerle korunur. Hücre içi enzimler arasında süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon (GSH) redoks halkası bulunur. Enzimatik olmayan başlıca antioksidanlar arasında serüloplazmin (SP), E vitamini ve vit C mevcuttur. Alt solunum yolları yüzey epitel sıvısında antioksidan olarak SOD, CAT ve albümin, SP, transferrin gibi plazma proteinleriyle GSH ve vitaminler bulunur (116). Literatürde non kistik fibrozis bronşektazili çocuk hastalarda bu oksidan ve antioksidanların toplam aktivitesini gösteren TAS, TOS ve PON₁ düzeyleri ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. O nedenle biz de literatürdeki bazı spesifik oksidan ve antioksidan belirteçlerle ilgili pulmoner çeşitli hastalıklarda yapılmış çalışmalardan bahsettik.

Serbest radikallere bağlı doku hasarı oluşumunda en önemli mekanizma, hücre zarındaki lipidlerin peroksidasyona uğramasıdır (117). Oksidanlar, çoklu doymamış yağ asitleriyle reaksiyona girerek lipid peroksidasyonunu başlatırlar. Bunun sonucunda, hidroperoksidaz ve uzun etkili aldehitler ortaya çıkar. Lipid peroksidasyonunun son ürünlerinden olan MDA oksidatif stresin bir göstergesidir (118). Rai ve arkadaşları yaptıkları çalışmada farklı solunum sistemi hastalıklarında oksidan ve antioksidan statusun değişiklik arzettiğini, plazma oksidan statusun bir göstergesi olan MDA seviyelerinin KOAH, amfizem, bronşektazi ve bronşiyal

astımlı hastalarda belirgin arttığını, SOD, antioksidan vitaminler olan vit E ve C düzeylerinin ise kontrollerle karşılaştırıldığında düşük olduğunu yani oksidatif stresin arttığını antioksidan kapasitenin azaldığını göstermişlerdir (119). Bu durum bizim çalışmamızda da olduğu gibi bronşektazi gibi patogenezinde inflamasyonun olduğu akciğer hastalıklarında da oksidan stresin arttığını ve antioksidan kapasitenin azaldığını göstermektedir.

Çobanoğlu ve arkadaşları yaptıkları çalışmaya Hacettepe üniversitesi pediatrik göğüs hastalıklarında takip edilen 18 KF, 15 BE'li hasta ve 15 sağlıklı çocuk almışlar, kontrollerle karşılaştırıldığında beta karoten düzeyini KF'li grupta, vitamin E düzeyini KF ve BE'li grupta belirgin düşük bulmuşlardır. KF ve BE'li hastalarda MDA ve TNF alfa düzeyi yüksekken, beta karoten tedavisinden 6 ay sonra her iki grupta da plazma beta karoten ve vitamin E düzeyinin artmış, MDA ve TNF alfa seviyesinin ise azalmış olduğunu göstermişlerdir (120). Çalışmamızdaki hastaların da alevlenme ve stabil dönemlerinde oksidatif stres yüksek antioksidatif mekanizmaları yetersiz olduğundan antioksidan destek tedavisinden fayda görebileceklerini düşünmekteyiz.

Madarasi ve arkadaşlarının yaşları 6–12 arasında olan 21 KF'li ve 24 sağlıklı kontrolle yaptıkları çalışmada KF'li hastalarda MDA seviyeleri yüksek, SOD ise daha düşük bulunmuştur. Katalaz, glutatyon peroksidaz ve TAS düzeyleri açısından ise kontrollerle KF'li hastalar arasında belirgin fark görülmemiştir. Retinol, α -tokoferol ve askorbik asit seviyeleri ise her iki grupta normal seviyelerde bulunmuştur (121). Puget ve arkadaşları 312 KF'li hasta ve 53 kontrolü içeren yaptıkları çalışmada antioksidan olarak vitamin A, E, keratonoid ve glutatyon, oksidan olarak ise MDA ve lipid peroksit düzeylerine bakmışlar, kontrollerle karşılaştırıldığında KF'li hastalarda antioksidan seviyesini düşük saptamışlardır. Antioksidan düzeylerinin akut alevlenme döneminde azaldığını, antibiyotik tedavisi sonrası arttığını görmüşlerdir. Lipid peroksidasyon açısından kontrollerle hastalar arasında farklılık görülmemiştir (122). Mcgrath ve arkadaşları KF'li hastalarda akut alevlenme döneminde serbest radikal belirteci olan serum MDA düzeyini, inflamasyon belirteçlerini kontrollerle karşılaştırıldığında yüksek bulmuşlardır (123). Range ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 17 KF'li hastanın akut alevlenme döneminde antibiyotik tedavisi öncesi ve sonrasında antioksidanlardan askorbik asit, α -tokoferol, ürik asid, total thiol grupları ve bununla beraber retinol, MDA, lipid hidroperoksit ve protein karbonil düzeylerine bakmışlar ve alevlenme tedavisinin serum antioksidan seviyelerinde artışa neden olup, lipid oksidasyonunu azaltırken, plazma protein oksidasyonunda anlamlı bir değişiklik yapmadığını saptamışlardır

(124). Bu sonuçlara göre KF gibi sürekli inflamasyonun hakim olduğu hastalıklarda oksidatif stresin yüksek antioksidan kapasitenin düşük olduğu ve alevlenme döneminde verilecek olan antioksidan tedaviyle progresyonda ve atak sıklığında azalma sağlanabileceği söylenebilir. Bizim çalışma grubumuz da kronik inflamatuvar bir hastalık olan kistik fibrozis dışı bronşektazili hastaları kapsamaktaydı ve inflamasyonun arttığı alevlenme döneminde biz de KF'li hastalarla benzer sonuçlara ulaştık.

Astımda gözlenen inflamatuvar değişikliklerin yanı sıra astımlı hastalarda inflamatuvar hücrelerden (nötrofil, lenfosit, eosinofil, mast hücre) hastaların akciğerlerinde oksidan ve antioksidan dengesi değişirebilen serbest oksijen radikalleri salgılanır. SOR, doğrudan solunum yolu düz kas kontraksiyonuna, doku harabiyetine, damar geçirgenliğinde artışa, bronş aşırı duyarlılığına ve medyatör salınımına neden olmaktadır. Ayrıca SOR, mast hücrelerinden histamin salınımına ve hava yolu epitel hücrelerinden mukus salgılanmasına neden olmaktadır (125). Serbest oksijen radikalleri salınımının arttığı ve antioksidan düzeyinin azaldığının gösterilmesi, astım patogenezinde ve atak oluşumunda oksidan–antioksidan dengesizliğinin rol oynadığını düşündürmektedir (126). Rahman ve arkadaşları astım hastalarında plazma TAS düzeylerini kontrol grubundan düşük olarak rapor etmişler, KOAH ve astım akut alevlenme döneminde MDA düzeylerini stabil döneme göre daha yüksek bulmuşlardır (127). Bir diğer çalışmada Rahman ve arkadaşları KOAH akut alevlenmesinde MDA düzeyinin arttığını stabil dönemde düşüğe geçtiğini, stabil dönemde kontrol grubuyla arasında önemli bir fark olmadığını göstermişlerdir (128). Astımlı hastalarda SOR aktivitesi yüksek saptanırken, çeşitli çalışmalarda antioksidan aktivite artmış ya da azalmış bulunmaktadır. Joseph ve arkadaşları astımlı hastalarda SOD aktivitesini düşük bulduklarını bildirmişlerdir (129). Kalaycı ve arkadaşları, astımlı çocuklarda antioksidan vitamin düzeylerine bakmışlar, antioksidanların, remisyonadaki çocuklarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğunu bulmuşlardır (130). Vit C düzeyi düşük beslenmenin astım için bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Vit C, hava yollarının yüzey epiteli sıvısında bulunan en önemli antioksidandır ve endojen ve eksojen oksidanlara karşı önemli bir koruyucu olduğu belirtilmektedir (125). 51 astımlı hasta ile yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada, plazma vitamin C düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (130). Astımlı hastalarda Vit C verilerek yapılan çeşitli çalışmalarda bronş aşırı duyarlılığı ve çeşitli astım semptomlarında azalma olduğu gözlenmiştir (131). Antioksidan bir belirteç olan vitamin C düzeyinin astımlı hastalarda düşük olması da oksidan sistemlere karşı koruyucu

sistemlerin zayıf olduğunu ve antioksidan tedaviyle semptomlarda belirgin azalma olabileceğini bize göstermektedir.

Ülkemizde TBC, bronşektazinin etiyolojik faktörleri arasında hala sorumlu tutulan bir hastalıktır. Biz de literatürde TBC tanılı ancak bronşektazisi olmayan hastalarla yapılmış birkaç çalışmayı inceledik. Selek ve arkadaşları 25 pulmoner tüberkülozlu ve 33 sağlıklı kontrolden oluşan çalışmalarında pulmoner tüberkülozlu hastalarda PON, arilesteraz ve total SH grub seviyelerini kontrol grublarıyla karşılaştırıldığında düşük, TOS ve LOOH seviyelerini ise yüksek bulmuşlardır (132). Gök ve arkadaşları yaptıkları çalışmada tüberküloz hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre bir lipid peroksidasyon ürünü olan MDA seviyesini ve sedimi istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek bulmuşlar, total antiosidan kapasite açısından ise kontrol ve hasta grubu arasında anlamlı bir fark bulmamışlardır (133). Madebo ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada aktif akciğer tüberkülozlu 125 hasta ve 45 sağlıklı kontrol grubunda serum MDA ve vitamin A, C ve E seviyeleri çalışılmış, hasta grupta MDA anlamlı derecede yüksek ve vitamin E düşük bulunmuştur (134). Güler ve arkadaşları yaptıkları çalışmaya 16 pulmoner tüberkülozlu hasta ve 14 sağlıklı gönüllü almışlar, hasta ve kontrollerden 12 saatlik açlık sonrası kan örneklerinden TAK, ürik asid, glukoz, albümin, kolesterol, trigliserit ve tiroid fonksiyon testlerini çalışmışlardır. Pulmoner tüberkülozlu hastalarda total antioksidan kapasite (TAK), albümin, kolesterol düzeylerini kontrol grubundan anlamlı derecede düşük, glukozu ise yüksek bulmuşlar; TG, ürik asid ve tiroid fonksiyon testleri açısından farklılığa rastlamamışlardır (135). Buna göre TBC hastalarında da bizim hastalarımızda olduğu gibi oksidatif stresin arttığı ve antioksidan kapasitenin azaldığı söylenebilir.

Bronşektazili hastalarda çalışılan farklı oksidatif stres belirteçlerinden diğer ikisi de H_2O_2 ve karbonmonoksittir (CO). H_2O_2 inflamatuvar hücrelerden nötrofil, eozinofil ve makrofajların neden olduğu inflamatuvar patlama sonucu oluşan reaktif oksijen türlerindedir. Loukides ve arkadaşları 37 BE'li ve 25 sağlıklı kontrole yaptıkları çalışmada BE'li hastaların ekspiryum havasındaki H_2O_2 'nin kontrol grubundan belirgin yüksek olduğunu görmüşlerdir. FEV₁ ve H_2O_2 arasında ise negatif korelasyon saptamışlardır (136). Horvath ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 42 sigara içmeyen inhale steroidle tedavi edilen ya da edilmeyen bronşektazili hasta ve 37 sigara içmeyen kontrol grubunda CO seviyelerini karşılaştırmışlardır. Bronşektazili hastalarda CO bir oksidatif stres belirteci kabul edilmiş ve ekspiryum havasında CO seviyelerinin antiinflamatuvar tedaviye rağmen yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre CO

ölçümünün bronşektazili hastaların ve diğer kronik akciğer hastalıklarının yönetiminde faydalı olabileceğine kanaatine varmışlardır (137). Buna göre H₂O₂'in ve CO'in inflamasyon ve oksidatif stresin noninvaziv, basit bir ölçüm yöntemi olarak kullanılabilmesi söylenebilir.

Sigara içiminin gaz fazı ve katran fazı olmak üzere her iki fazında da reaktif oksijen türevleri, serbest radikaller, aldehitler, peroksitler ve nitrojenoksitleri içeren organik ve inorganik oksidanlar bulunmaktadır. Sigara içenlerde alveoler makrofajlar 2–4 kat, nötrofiller ise 10 kat artmıştır (138). Sigara içen kişilerde yapılan çalışmalarda, oksidan madde artışıyla birlikte GSH, GSH-Px, CAT düzeyleri de yüksek bulunmuştur (139). Endojen antioksidan mekanizma, sigara içen kişilerde, antioksidan düzeyini artırabilmektedir. Sigara dumanına maruz bırakılan fare ve hamsterlerde koruyucu yanıt olarak antioksidan aktivitede artış, oksidatif tolerans modelini oluşturmaktadır. Oksidatif tolerans, tam açıklanamamış bir fenomendir. Ancak düşük düzeyde oksidatif strese karşı adaptasyon ve antioksidan savunmada artış olarak tanımlanmaktadır. Böylece, sigaranın oksidan etkisi KOAH gelişimine katkıda bulunurken, antioksidanların artışı koruyucu olabilmektedir. Sigara içenlerin bir kısmında belki de oksidatif tolerans nedeniyle KOAH gelişmemektedir (140).

Biz de evinde sigara içilen ve içilmeyen hastaların TAS, TOS ve PON₁ düzeylerini karşılaştırdık. Buna göre evinde sigara içilen hastalarda oksidatif stresin yani TOS düzeylerinin daha düşük, antioksidan savunma sistemlerinden PON₁'in daha yüksek olduğunu gördük. TAS düzeyi açısından her iki grup arasında belirgin fark gözlemedik. Bu durumu çok net açıklayamamakla birlikte yukarıda bahsettiğimiz oksidatif tolerans mekanizmasına ve sigaranın hem oksidatif stresi hem de antioksidan mekanizmaları artırıcı etkisine bağladık. Rahman ve arkadaşları KOAH'lılarda ve sigara içenlerde lipid peroksidasyon ürünlerinin arttığını, antioksidan kapasitenin azaldığını ve sigara içen sağlıklı insanlarda lipid peroksidasyonunun sigara içmeyenlere göre fazla olduğunu da göstermişlerdir (127). Frei ve arkadaşları sigaranın gaz fazının lipid peroksidasyonunu artırdığını ve bir antioksidan olan C vitamini seviyesini düşürdüğünü bulmuşlardır (141). Ayçiçeği ve arkadaşları yaptıkları çalışmada pasif sigara içici infantlarda ve onların annelerinde oksidanların arttığını ve antioksidanların azaldığını göstermişlerdir (142).

Çalışmamızda bronşektazili hastalar etiyolojilerine göre sınıflandırıldığında immün yetmezlikli hastalarda TOS düzeyinin buna dayanarak oksidatif stresin, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu olan ve astımlı hastalara göre daha yüksek olduğunu saptadık ki bu farklılık

istatistiksel olarak da anlamlı idi ($p=0.000$). Bu durumu immün yetmezlikli hastaların sık hastalanmasına ve sürekli olarak oksidan strese maruz olmasına bağladık. PON_1 ve TAS düzeyleri açısından karşılaştırdığımızda da, astımlı hastaların PON_1 ve TAS düzeylerinin immün yetmezlikli ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonu olan hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksek olduğunu gördük. Buna göre astımlı hastaların antioksidan savunma sistemlerinin immün yetmezlikli ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonu olan hastalara göre daha iyi çalıştığını gördük. Araştırdığımız kadarıyla bu konuyla ilgili literatür bilgisine rastlamadık.

Bronşektazili hastalarda oksidatif stresi etkileyen başka bir durum bronşektazik alanların yaygınlığıdır. Biz de çalışmamızda postero–anterior akciğer grafisi skorlaması ve Torax BT skorlamasıyla belirlediğimiz grupların yaygınlık derecesinin oksidatif stresle ilişkisini inceledik. Hastaların alevlenme döneminde bakılan PA Akciğer skorlamasına göre Grup B, Grup C ve Grup D skorlamasına dahil edilen hastaların PON_1 , TAS ve TOS düzeylerini karşılaştırdığımızda bronşektazik alanların daha fazla olduğu Grup D hastalarında TOS plazma düzeyini diğer gruplara göre daha yüksek, PON_1 ve TAS plazma düzeylerini ise düşük tespit etmemize rağmen bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Hastaların Torax BT skoruna göre TOS düzeylerini karşılaştırdığımızda orta–ağır bronşektazideki TOS düzeylerini hafif bronşektaziye göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksek bulduk. TAS plazma düzeylerini karşılaştırdığımızda ise hafif bronşektazide bakılan TAS plazma düzeylerinin, orta–ağır bronşektazideki TAS düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu gördük ($p=0.043$). Torax BT skoruna göre hafif bronşektazideki PON_1 düzeyini orta–ağır bronşektazidekine göre daha yüksek saptamamıza rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sonuçta postero–anterior akciğer grafisi ve Torax BT’de bronşektazik alanlar yaygınlaştıkça TOS düzeyinin yani oksidatif stresin arttığını, PON_1 ve TAS düzeylerinin dolayısıyla antioksidan kapasitenin azaldığını gördük. Buna göre bronşektazik alanların yaygınlığı arttıkça oksidatif stresin arttığını ve antioksidan kapasitenin ise yetersiz kaldığını söyleyebiliriz.

Sonuç olarak non–KF BE’li hastaların inflamasyon ve enfeksiyonun neden olduğu alevlenme döneminde stabil dönem ve kontrol grubuna kıyasla oksidatif stresin yüksek, antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz olduğunu, stabil dönemde de kontrol ile karşılaştırıldığında oksidan aktivitenin halen yüksek ve antioksidatif sistemlerin yetersiz olduğunu gördük. Dolayısıyla bu hastaların gerek alevlenme gerek stabil dönemde sağlıklı kişilere göre antioksidan savunmaları yetersiz olduğu için ve sürekli maruz kaldıkları oksidatif

hasardan korunabilmeleri için hem alevlenme hem de stabil dönemde antioksidan destek almaları gerekmektedir. Buna göre non kistik fibrozis bronşektazili hastalara alevlenme ve stabil dönemde antioksidan destek tedavi verilmesiyle hastaların oksidatif stresin zararlı etkilerinden korunabileceği, hastalık progresyonu ve alevlenme atak sıklığının azaltılabileceği kanaatindeyiz.

8. ÖZET

Amaç: Non kistik fibrozis bronşektazinin gelişmiş ülkelerde azalmakta olan bir problem olduğu söylenebilirken, gelişmekte olan ülkelerde prevalansının hala yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmanın amacı non–kistik fibrozis bronşektazili çocuk hastalarda hastalık patogenezinde ve progresyonunda rol alan antioksidan ve oksidan denge arasındaki ilişkiyi kanda PON₁ (Paraoksonase), TAS (Total Antioxidant Status) ve TOS (Total Oxidant Status) düzeyi ölçümü yaparak araştırmaktır.

Metot: Çalışma Haziran 2009–Ekim 2010 tarihleri arasında S.Ü.M.T.F’de yapıldı. Çalışmada non–kistik fibrozis bronşektazi tanısıyla izlenen 29 çocuk hasta yer aldı. Vakalar alevlenme döneminde ve ataktan bir ay sonra stabil dönemde değerlendirildi. 29 hastadan alevlenme ve stabil dönemde ve 30 sağlıklı kontrol grubundan alınan venöz kanda PON₁ (Paraoksonase), TAS (Total Antioxidant Status) ve TOS (Total Oxidant Status) düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Hastaların alevlenme ve stabil dönem PON₁, TAS ve TOS düzeyleri karşılaştırıldığında, stabil dönem PON₁ ve TAS seviyeleri alevlenme dönemine göre yüksek ve alevlenme dönemi TOS seviyeleri de stabil dönemden yüksek bulundu. Non–kistik fibrozis bronşektazili hastaların alevlenme ve stabil dönemde ölçülen PON₁ (p=0.169), TAS (p=0.084), TOS (p=0.924) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Hastaların alevlenme ve kontrol grubu PON₁, TAS, TOS düzeyleri karşılaştırıldığında, kontrol grubunda PON₁ ve TAS düzeyleri alevlenme dönemi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0.05). Ancak alevlenme dönemi TOS düzeyi (40.28±26.61) kontrol grubu TOS düzeyine (37.30±19.21) göre yüksek iken istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hastaların stabil ve kontrol grubu PON₁, TAS ve TOS düzeyleri karşılaştırıldığında, kontrol grubu PON₁ ve TAS düzeyleri stabil dönemden daha yüksekti ve TOS seviyesi stabil dönemde kontrol grubundan daha yüksekti. Ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (p>0.05).

Sonuç: Çalışmamız literatürde non–kistik fibrozis bronşektazili çocuk hastalarda PON₁, TAS ve TOS düzeyinin çalışıldığı ilk klinik çalışmadır. Non–kistik fibrozis bronşektazili hastaların alevlenme döneminde stabil dönem ve kontrol grubundan, stabil dönemde de kontrol grubundan TOS düzeyi daha yüksekti, buna göre non–kistik fibrozis bronşektazili hastalarda oksidatif stresin hem atak hem de stabil dönemde arttığı söylenebilir. Ayrıca alevlenme ve stabil dönem PON₁ ve

TAS düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olması da bize non-kistik fibrozis bronşektazili hastaların antioksidan kapasitesinin azalmış olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak alevlenme ve stabil dönemdeki non-kistik fibrozis bronşektazili hastalara verilecek olan antioksidan tedavinin prognozda iyileşme sağlayabileceği, akut alevlenme sıklığını ve oksidatif stres hasarını azaltabileceği söylenebilir.

9. ABSTRACT

Purpose: Non-cystic fibrosis bronchiectasis is said to be a declining problem in developed countries, although its prevalence in indigenous communities is the highest reported. The aim of this study to investigate the oxidant and antioxidant balance which takes part on pathogenesis and prognosis of non-cystic fibrosis bronchiectasis in children by evaluating PON₁, TAS and TOS in venous blood.

Method: The study was performed between June 2009 and October 2010 in Selcuk University Medical Faculty of Meram. 29 children who were diagnosed and followed-up with non-cystic fibrosis bronchiectasis were participated in the study. Cases were evaluated during the attacks and stabil period one month after the attacks. In 29 of the patients both during the attacks and stabil period and in 30 of the healthy control group, PON₁, TAS and TOS levels determined and evaluated.

Findings: When PON₁, TAS and TOS levels of attacks period of patients are compared with levels of stabil period, PON₁ and TAS levels of stabil period were found to be higher than levels of attacks period and TOS levels of attacks period were found to be higher than stabil period. No statistically significant difference was obtained between PON₁ (p=0.169), TAS (p=0.084) and TOS (p=0.626) levels during attacks and stabil period of patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. When PON₁, TAS and TOS levels of attacks period of patients are compared with levels of control group, PON₁ and TAS levels of control group were found to be statistically higher (p<0.05) than levels of attacks period of patients. However, while TOS levels during attacks (40.28±26.61) were found to be higher than levels of control group (37.30±19.21), no statistically significant association could be determined. When PON₁, TAS and TOS levels of stabil period of patients are compared with levels of control group, PON₁ and TAS levels of control group were found to be higher than levels of stabil period and TOS levels of stabil period were found to be higher than control group. But no statistically significant difference was obtained (p>0.05).

Conclusion: Our study is the first study about PON₁, TAS and TOS in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. TOS levels during attacks were higher than both those of controls and the patients during stabil period, TOS levels during stabil period was higher than control group, so it can be said that oxidative stress increased in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis during either attacks or stabil period. Also low levels of PON₁ and TAS during attacks and stabil

period according to control grup showed us that antioxidant capacity decreased in patients with non–cystic fibrosis bronchiectasis.

Consequently, it can be said that antioxidant treatment during attacks and stabil period of patients with non–cystic fibrosis bronchiectasis can recover prognosis of bronchiectasis and reduce frequency of attacks and oxidative stress damage.

10. KAYNAKLAR

1. Dagli E. Non cystic fibrosis bronchiectasis. *Paediatric Respiratory Reviews* 2000; 1: 64–70.
2. Arıbaş OK, Görmüş N. Bronşektazi: cerrahi uygulanan 39 olgunun değerlendirilmesi. *T Klin J Med Sci* 2002; 22: 24–30.
3. Çokuğraş H, Akçakaya N, Söylemez Y, Dayıoğlu E, Kulak K, Aydoğan M. 10 yıllık bronşektazi olgularımızın değerlendirilmesi. *GKD Cer. Derg* 1994; 2: 371–374.
4. Fishman AP. Bronchiectasis. Fishman AP, Elias JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, editors. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1998: 2045–2069.
5. 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.
6. Arslan S. Bronşektazi: demografi, risk faktörleri ve lokalizasyonları. *Cumhuriyet Tıp Derg* 2009; 31: 140–144.
7. O'Donnell AE. Bronchiectasis. *Chest* 2008; 134: 815–823.
8. Tekcan M. Oksidatif stres-antioksidan sistemler ve testis. In: *İnfertilite*; 131–136.
9. Atlan N, Dinçel AS, Koca C. Diabetes mellitus ve oksidatif stres. *Turk J Biochem* 2006; 31: 51–56.
10. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 473–480.
11. Karadağ B. Bronşektazi ve bronşiolitis obliterans. In: Dağlı E, Karakoç F, editors. *Çocuk göğüs hastalıkları*, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 2007: 197–202.
12. Barker AF, Bardana EJ. Bronchiectasis: update of an orphan disease. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 969–978.
13. Marostica PJC, Fischer GB. Non cystic-fibrosis bronchiectasis: a perspective from South America. *Paediatric Respiratory Reviews* 2006; 7: 275–280.
14. King PT. The pathophysiology of bronchiectasis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009; 4: 411–419.
15. King P, Holdsworth S, Freezer N, Holmes P. Bronchiectasis. *Internal Medicine Journal* 2006; 36: 729–737.
16. 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: 101–104.
17. 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: 298–303.
18. Weycker D, Edelsberg J, Oster G, et al. Prevalence and economic burden of bronchiectasis. *Clin Pulm Med* 2005; 12: 205–209.
19. Bilton D. Update on non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 595–599.
20. Tsang KW, Tipoe GL. Bronchiectasis: not an orphan disease in the East. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 691–702.
21. Nikolaizik WH, Warner JO. Aetiology of chronic suppurative lung disease. *Arch Dis Child* 1994; 70: 141–142.
22. Babayiğit A, Olmez D, Uzuner N, Cakmakci H, Tuncel T, Karaman O. A neglected problem of developing countries: Noncystic fibrosis bronchiectasis. *Ann Thorac Med* 2009; 4: 21–24.

23. Fraser RS. Bronchiectasis and other bronchial abnormalities. In: Fraser RS, Colman N, Müller NL, Pare PD, editors. *Fraser and Pare's Diagnosis of Diseases of the Chest*, 4th ed. USA: WB Saunders Company, 1999: 2265–2294.
24. Eastham KM, Fall AJ, Mitchell L, Spencer DA. The need to redefine non-cystic fibrosis bronchiectasis in childhood. *Thorax* 2004; 59: 324–327.
25. Karakoç F, Dagli E, Günay I, Bakac S, Yuksel M, Kiyan G, Dagli T. The outcome and long-term follow-up of children with bronchiectasis. *Eur Respir J* 1997; 10: 338.
26. Hazinski TA. Bronchiectasis. In: Rudolph CD, Rudolph AM, editors. *Rudolph's Pediatrics*. 21st ed. USA: Mcgraw Hill, 2002: 1948–1949.
27. Glassroth J. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacterium. *Chest* 2008; 133: 243–251.
28. O'Regan AW, Berman JS. Bronchiectasis. In: Crapo JD, Glassroth J, Karlinsky JB, King TE, editors. *Baum's Textbook of Pulmonary Diseases*. 7th ed. USA: Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 257–276.
29. Kürklü EU, Williams MA, Le Roux BT. Bronchiectasis consequent upon foreign body retention. *Thorax* 1973; 28: 601–602.
30. Pasteur M, Helliwell S, Houghton S, Webb SC, Foweraker JE, Coulden RA, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1277–1284.
31. Cataneo AJ, Reibschied SM, Ruiz Junior RL, Ferrari GF. Foreign body in the tracheobronchial tree. *Clin Pediatr* 1997; 36: 701–706.
32. Seaton D. Bronchiectasis. In: Seaton A, Seaton D, editors. *Crofton and Douglas's Respiratory Diseases*. 5th ed. USA: The Blackwell Science, 2000: 794–825.
33. Barker AF. Bronchiectasis. *N Engl J Med* 2002; 346: 1383–1393.
34. Bush A, Cole P, Hariri M, et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnosis and standards of care. *Eur Respir J* 1998; 12: 982–988.
35. Bozbuğa NU. Marfan Sendromu ve Nicolo Paganini. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 9: 186–187.
36. Bandyopadhyay D, Bose S, Majumder S, Bandyopadhyay S. Young's Syndrome: an uncommon cause of bronchiectasis. *JACM* 2004; 5: 351–353.
37. Gay S, Dee P. Tracheobronchomegaly. *Br J Radiol* 1984; 57: 640–644.
38. ATS/ERS statement: Standards for the diagnosis and management of individuals with AAT deficiency I. Executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 818–900.
39. Parr DG, Guest PG, Reynolds JH, Dowson LJ, Stockley RA. Prevalence and impact of bronchiectasis in α 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1215–1221.
40. Swyer PR, James GCW. A case of unilateral pulmonary emphysema. *Thorax* 1953; 8: 133–136.
41. Arab HC, Uçar Aİ, Erçakal H, Uğur P. Swyer James (Macleod) sendromu olgusu. *T Klin Tıp Bilimleri* 1992; 12: 254–257.
42. Lakser O. Bronchiectasis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2007: 1800–1801.
43. Watt AP, Brown V, Courtney J, et al. Neutrophil apoptosis, proinflammatory mediators and cell counts in bronchiectasis. *Thorax* 2004; 59: 231–236.
44. Ferkol TW, Davis PB. Bronchiectasis and bronchiolitis obliterans. In: Taussig LM, Landau LI, Le Souef PN, Morgan WJ, Martinez FD, Sly PD, editors. *Pediatric respiratory medicine Missouri*: Mosby Inc, 1999: 784–789.

45. Abellan Martinez MC, Mendez Martinez P, Sanchez Gascon F, Hernandez MJ, Ruiz LF. Repeated hemoptysis for foreign body bronchial aspiration: Presentation of a case and review of literature. *An Med Interna* 2000; 17: 652–654.
46. Karadağ B. Çocukluk döneminde bronşektazi: tanı ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2006; 2: 15–19.
47. Nadir A, Kaptanoğlu M, Şahin E, Acemoğlu M, Akkaş Y. Yabancı cisim aspirasyonu nedeniyle gelişen bronşektazi olgusu. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2003; 25: 75–78.
48. Mootoosamy IM, Reznick RH, Osman J, Rees RS, Gren M. Assessment bronchiectasis by computed tomography. *Pediatr Radiol* 2000; 30: 632–637.
49. McGuinness G, Naidich D. CT of airways disease and bronchiectasis. *Radiol Clin North Am* 2002; 40: 1–19.
50. Ip M, Lam WK, SO SY, et al. Analysis of factors associated with bronchial hyperreactivity to metacholine in bronchiectasis. *Lung* 1991; 169: 43–51.
51. Kharitonov SA, Wells AU, O'Connor BJ, Cole PJ, et al. Elevated levels of exhaled nitric oxide in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1889–1893.
52. Fall A, Spencer D. Paediatric bronchiectasis in Europe: what now and where next? *Paediatric Respiratory Reviews* 2006; 7: 268–274.
53. Karadağ B, Karakoç F, Ersu R, et al. Non-cystic fibrosis bronchiectasis in children: a persisting problem in developing countries. *Respiration* 2005; 72: 233–238.
54. Angrill J, Agusti C, Torres A. Bronchiectasis. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 193–197.
55. Do Pico G. Aerosolized Antibiotics. 2004: Lesson 21, Volume 15 American College of Chest Physicians
56. Evans DJ, Greenstone M. Long-term antibiotics in the management of non-CF bronchiectasis-do they improve outcome? *Respir Med* 2003; 97: 851–858.
57. Kolbe J, Wells A, Ram FS. Inhaled steroids for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000996.
58. Lasserson T, Holt K, Greenstone M. Oral steroids for bronchiectasis (stable and acute exacerbations). *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD002162.
59. Gregory J, Redding. Bronchiectasis in Children. *Pediatr Clin N Am* 2009; 56: 157–171.
60. Corless JA, Warburton CJ. Leukotriene receptor antagonists for non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (4): CD002174.
61. Koh YY, Lee MH, Sun YH, et al. Effect of roxithromycin on airway responsiveness in children with bronchiectasis: A double-blind, placebo-controlled study. *Eur Respir J* 1997; 10: 994–999.
62. Yalçın E, Kiper N, Özçelik U, et al. Effects of claritromycin on inflammatory parameters and clinical conditions in children with bronchiectasis. *J Clin Pharm Ther* 2006; 31: 49–55.
63. Ten Hacken NH, Wijkstra PJ, Kerstjens HA. Treatment of bronchiectasis in adults. *BMJ* 2007; 335: 1089–1093
64. Franco F, Sheikh A, Greenstone M. Short acting beta-2 agonists for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD003572.
65. Olivieri D, Ciaccia A, Marangio E, et al. Role of bromhexine in exacerbations of bronchiectasis. Double-blind randomized multicenter study versus placebo. *Respiration* 1991; 58: 117–121.

66. Wills PJ, Wodehouse T, Corkery K, et al. Short-term recombinant human DNase in bronchiectasis. Effect on clinical state and in vitro sputum transportability. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 413–417.
67. 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: 1329–1334.
68. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 229–240.
69. Daviskas E, Anderson SD, Gomes K, et al. Inhaled mannitol for the treatment of mucociliary dysfunction in patients with bronchiectasis: effect on lung function, health status and sputum. *Respirology* 2005; 10: 46–56.
70. Daviskas E, Anderson SD, Eberl S, Young IH. Effect of increasing doses of mannitol on mucus clearance in patients with bronchiectasis. *Eur Respir J* 2008; 31: 765–772.
71. Daviskas E, Anderson SD, Eberl S, et al. The 24-h effect of mannitol on the clearance of mucus in patients with bronchiectasis. *Chest* 2001; 119: 414–421.
72. Mazzocco MC, Owens GR, Kiriloff LH, Rogers RM. Chest percussion and postural drainage in patients with bronchiectasis. *Chest* 1985; 88: 360–363.
73. Burçak G, Andican G. Oxidative DNA damage and aging. *Cerrahpaşa J Med* 2004; 35: 159–169.
74. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Office Journal Of The Turkish Nephrology, Association* 1997; 3–4: 92–95.
75. Halliwell B. Drug antioxidant effects. *Drugs* 1991; 42: 569–605.
76. McCord J. Human disease, free radicals and the oxidant /antioxidant balance. *Clin Biochem* 1993; 26: 351–357.
77. Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, McCord JM, Harman D. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med* 1987; 107: 526–545.
78. Uçgun Nİ, Yarışan A, Düzgünçinar Ö, Gürsel E. Diabetik retinopati ve oksidatif stres. *Ret-Vit* 2005; 13: 299–302.
79. Henderson W. The role of leukotrienes in inflammation. *Ann Intern Med* 1994; 121: 684–697.
80. Bounnes-Taourel D, Guerin MC, Torreilles J. Is Malonaldehyde a valuable indicator of lipid peroxidation. *Biochem. Pharmacol.* 1992; 44: 985–988.
81. Aslan R, Şekeroğlu M, and Bayıroğlu. Serbest radikal türlerin membran lipid peroksidasyonuna etkileri ve hücre sel antioksidan savunma. *Sağlık Bil. Derg* 1995; 2: 137–142.
82. Del Maestro RF. An approach to free radicals in medicine and biology. *Acta Physiol* 1980; 492: 153–168.
83. Halifeoğlu İ, Karataş F, Çolak R, Canatan H, Telo S. Tip 2 Diabetik hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası oksidan ve antioksidan durum. *Fırat Tıp Dergisi* 2005; 10: 117–122.
84. Özgöçmen S. Romatizmal hastalıklarda oksidatif stresin rolü. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2007; 53 özel sayı 2; 33–35.
85. Byung PY. Cellular defenses against damage from reactive species. *Physiological Reviews* 1994; 74: 139–172.
86. Dündar Y, Aslan R. Hücre moleküler statüsünün araştırılması ve fizyolojik önem açısından radikaller-antioksidanlar. *Cerrahi Tıp Bilim Dergisi* 1999; *İnsizyon* 2: 134–42.
87. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995; 41/12: 1819–1828.

88. Aslan R. Homeostatik mekanizmanın korunması ve sağaltımda antioksidanlar. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1999; 12: 475–480.
89. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. *Gen Pharm* 1998; 3: 329–336.
90. Hong-Liang L, De-Pei L, Chihj-Chuan L. Paraoxonase gene polymorphisms, oxidative stress and diseases. *J Mol Med* 2003; 81: 766–779.
91. Başkol G, Köse K. Paraoxanase biochemical features, functions and clinical importance. *Erciyes Medical Journal* 2004; 26: 75–80.
92. Türkoğlu S, Bulmuş FG, Parmaksız A, Özkan Y, Gürsu F. Metabolik sendromlu hastalarda paraoxanase I ve arilesteraz aktivite düzeyleri. *Fırat Tıp Dergisi* 2008; 13: 110–115.
93. Azarsız E, Sönmez EY. Paraoksonaz ve klinik önemi. *Türk Biyokimya Dergisi*. 2000; 25: 109–119.
94. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004; 37: 277–285.
95. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005; 38: 1103–1111.
96. Gudbjerg CE. Roentgenologic diagnosis of bronchiectasis. *Acta radiol* 1955; 43: 209–225.
97. Ooi GC, Khong PL, Chan-Yeung M, et al. High-resolution CT quantification of bronchiectasis: clinical and functional correlation. *Radiology* 2002; 225: 663–672.
98. Buhl R, Meyer A, Vogelmeier C. Oxidant-protease interaction in the lung. *Chest* 1996; 110: 267–272.
99. Horvath I, Donnelly LE, Kiss A, et al. Raised levels of exhaled carbon monoxide are associated with an increased expression of heme oxygenase-1 in airway macrophages in asthma: a new marker of oxidative stress. *Thorax* 1998; 53: 668–672.
100. Özdemir L, Tabakoğlu E, Hatipoğlu ON, Altıay G, Özlen B, Çiftçi A, Çağlar T. Bronşektazi olgularında sosyoekonomik özellikler ve predispozan faktörler. *Trakya Univ Tıp Fak Derg* 2007; 24: 98–100.
101. İnal A, Karakoç GB, Yılmaz M, Altıntaş DU. Kistik fibrozis dışı bronşektazili çocukların klinik ve radyolojik özellikleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2009; 52: 20–24.
102. Dilektaşlı AG, Ulubay G, Bayraktar N, Eminsoy I, Eyüboğlu FO. The effects of cachexia and related components on pulmonary functions in patients with COPD. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2009; 57: 298–305.
103. Dogru D, Nik-Ain A, Kiper N, et al. Bronchiectasis: the consequence of late diagnosis in chronic respiratory symptoms. *J Trop Pediatr* 2005; 51: 363–365
104. Karakoc GB, Yılmaz M, Altintas DU, Kendirli SG. Bronchiectasis: still a problem. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32: 175–178
105. Singleton R, Morris A, Redding G, et al. Bronchiectasis in Alaska Native children: causes and clinical courses. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 182–187
106. Field CE. Bronchiectasis: third report on a follow-up study of medical and surgical cases from childhood. *Arch Dis Child* 1969; 44: 551–561
107. Fleshman JK, Wilson JF, Cohen JJ. Bronchiectasis in Alaska Native children. *Arch Environ Health* 1968; 17: 517–523
108. Pryor JA. Physiotherapy for airway clearance in adults. *Eur Respir J* 1999; 14: 1418–1424
109. Murray MP, Turnbull K, MacQuarrie, Hill AT. Assessing response to treatment of exacerbations of bronchiectasis in adults. *Eur Respir J* 2009; 33: 312–317

110. Vural H, Uzun K, Erel Ü. Antioxidant status and lipid peroxidation in asthma. *Solunum Hastalıkları* 1999; 10: 77–83
111. Vliet AV, Cross CE. Oxidants, nitrosants, and the lung. *Am J Med.*2000; 109: 398–421
112. Ciencewicky J, Trivedi S, Kleeberger SR. Oxidants and the pathogenesis of lung diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 456–468
113. Chung KF, Adcock IM. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction. *Eur Respir J* 2008; 31: 1334–1356
114. Rahman I, Macnee W. Role of oxidants/antioxidants in smoking induced lung diseases. *Free Radic Biol Med* 1996; 21: 669–681
115. Rahman I, Macnee W. Oxidants/Antioxidants balance in smokers and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51: 348–350
116. Ünlü M, Akkaya A. Reaktif oksijen metabolitleri ve akciğer hastalıkları. *Solunum Hastalıkları* 1999;10: 207–211
117. Şahin Ü, Tahan V, Akkaya A ve arkadaşları. Primer akciğer kanserinde lipid peroksidasyonu ve eritrosit antioksidan enzim aktivitesi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999; 47: 31–35
118. Petruzzelli S, Hietanen E, Barstch H et al. Lipid peroxidation in cigarette smokers and lung cancer patients. *Chest* 1990; 98: 930–935
119. Rai RR, Phadke MS. Plasma oxidant-antioxidant status in different respiratory disorders. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 2006; 21: 161–164
120. Cobanoğlu N, Özçelik U, Göçmen A, Kiper N, Doğru D. Antioxidant effect of beta-carotene in cystic fibrosis and bronchiectasis: clinical and laboratory parameters of a pilot study. *Acta Paediatr* 2002; 91: 793–798.
121. Madarasi A, Lugassi A, Greiner E, Holics K, Biro L, Mozsary E. Antioxidant status in patients with cystic fibrosis. *Ann Nutr Metab* 2000; 44: 207–211.
122. Puget ML, Durieu I, Ecochard R, Chorfa FA, Draï J, Steghens JP, Pacheco Y, Durand DV, Bellon G. Longitudinal study of oxidative status in 312 cystic fibrosis patients in stable state and during bronchial exacerbation. *Pediatric Pulmonology* 2004; 38: 43–49.
123. McGrath LT, Mallon P, Dowey L, Silke B, McClean E, McDonnell M, Devine A, Copeland S, Elborn S. Oxidative stress during acute respiratory exacerbations in cystic fibrosis. *Thorax* 1999; 54: 518–523
124. Range SP, Dunster C, Knox AJ, Kelly FJ. Treatment of pulmonary exacerbations of cystic fibrosis leads to improved antioxidant status. *Eur Respir J* 1999; 13: 560–564
125. Hatch GE. Asthma, inhaled oxidants, and dietary antioxidants. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 625–630
126. Barnes PJ. Reactive oxygen species and airway inflammation. *Free Radic Biol Med* 1990; 9: 235–243
127. Rahman I, Morrison D, Donaldson K, MacNee W. Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1055–1060
128. Rahman I, Skwarska E, Macnee W. Attenuation of oxidants/antioxidant imbalance during treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52: 565–568
129. Joseph BZ, Routes JM, Borish L. Activities of superoxide dismutases and NADPH oxidase in neutrophils obtained from asthmatic and normal donors. *Inflammation* 1993;17: 361–370
130. Kalayci O, Beslar T, Kilinc K, et al. Serum levels of antioxidant vitamins (alpha tocopherol, beta carotene, and ascorbic acid) in children with bronchial asthma. *Turk J Pediatr* 2000; 42: 17–21

131. Schünemann HJ, Grant BJ, Freudenheim JL, Muti P, Browne RW, Drake JA, Klocke RA, Trevisan M. The relation of serum levels of antioxidant vitamins C and E, retinol and carotenoids with pulmonary function in the general population. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1246–1255.
132. Selek S, Cosar N, Koçyigit A, Erel O, Aksoy N, Gencer M, Gunak F, Aslan M. PON1 activity and total oxidant status in patients with active pulmonary tuberculosis. *Clinical Biochemistry* 2008; 41: 140–144.
133. Gök M, Yapıcı İ, Uzun K, Erdem S, Ünlü A, Büyükbaş S. Aktif tüberküloz hastalarında total antioksidan kapasitesi ve malondialdehid (MDA) seviyeleri. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2006; 4: 22–24.
134. Madebo T, Lindtjorn B, Aukrust P, Berge RK. Circulating antioxidants and lipid peroxidation products in untreated tuberculosis patients in Ethiopia. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 117–122
135. Güler T, Çelebi N, Sürer H, Yılmaz FM, Güler S, Şipit T, Duranay M, Yücel D. Pulmoner tüberkülozlu hastalarda serum total antioksidan kapasite. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2004; 24: 618–623.
136. Loukides S, Horvath I, Wodehouse T, Cole PJ, and Barnes PJ. Elevated levels of expired breath hydrogen peroxide in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 991–994.
137. Horvath I, Loukides S, Wodehouse T, Kharitonov SA, Cole PJ, Barnes PJ. Increased levels of exhaled carbon monoxide in bronchiectasis: a new marker of oxidative stress. *Thorax* 1998; 53: 867–870.
138. Selby C, Drost E, Lannan S, Wraith PK, MacNee W. Neutrophil retention in the lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1359–1364
139. Cantin AM, North SL, Hubbard RC, Crystal G. Normal alveolar epithelial lining fluid contains high levels of glutathione. *J Appl Physiol* 1989; 63: 152–157
140. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 341–357
141. Frei B, Forte TM, Ames BN, Cros CE. Gas phase oxidants of cigarette smoke induce lipid peroxidation and changes in lipoprotein properties in human blood plasma. *Biochem J* 1991; 277: 133–138
142. Ayçiçeği A, Erel O, Kocuyigit A. Decreased total antioxidant capacity and increased oxidative stress in passive smoker infants and their mothers. *Pediatr Int* 2005; 47: 635–639

11. TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında titizlikle ilgilenen, bilgilerinden ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Sevgi Pekcan'a,

Bu çalışmanın hazırlanmasında büyük emekleri olan Prof. Dr. Kemal Ödev, Prof. Dr. Tahir Kemal Şahin, Yrd. Doç. Dr. Sevil Kurban'a ve Biolog Reyhan Kara'ya,

Uzmanlık eğitimim sırasında tecrübelerinden ve bilgilerinden istifade ettiğim, bugünlere gelmemizi sağlayan değerli hocalarımıza,

Eğitim sürelerini tamamlayıp fakülteden ayrılan değerli uzman doktor kıdemlilerimize, çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum mesai arkadaşlarımız asistan doktor, hemşire ve personellere,

Öğrenim ve meslek hayatımda yanımda olan aileme, gerek asistanlık yıllarımda, gerek ev hayatımda zorluklarımı paylaşarak yardımlarını ve desteğini benden esirgemeyen sevgili eşim Murat Karataş'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.....

