T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

EOZİNOFİLİK BRONŞEKTAZİ: ESKİ BİR HASTALIĞIN YENİ YÜZÜ

Dr. Ayşe Zeynep PEHLİVAN

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

2025

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

EOZİNOFİLİK BRONŞEKTAZİ: ESKİ BİR HASTALIĞIN YENİ YÜZÜ

Dr. Ayşe Zeynep PEHLİVAN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. İlknur Başyiğit

Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Haşim BOYACI

Tarih:21/11/2024 Etik Kurul Uygunluk Onayı
Karar No: KÜ GOKAEK-2024/19/13
Proje No:2024/468

2025

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ-TEŞEKKÜR vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ……..ix
ŞEKİLLER DİZİNİ……...xi
TABLOLAR DİZİNİ……...….xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ…….1
2.GENEL BİLGİLER…….3
2.1.Tanım,Tarihçe, Epidemiyoloji……..3
2.1.1.Tanım…….3
2.1.2.Tarihçe……...…3
2.1.3.Epidemiyoloji……..…6
2.2.Prognoz…….7
2.3.Patogenez ve Patofizyoloji……8
2.3.1.Kısır Döngü Hipotezi…….9
2.3.2.Bozulmuş Mukosiliyer Klirens……..……..10
2.3.3.Kronik Enfeksiyon ve Kolonizasyon……...…….11
2.3.4.Nötrofilik İnflamasyon…….13
2.3.5.Yapısal Havayolu Hasarı……...…17
2.3.6.Eozinofilik İnflamasyon……...……18
2.4.Bronşektazi Nedenleri…….19
2.4.1.Post-enfeksiyöz……...…….19
2.4.1.1.Tüberküloz…….…...20
2.4.1.2. Tüberküloz Sonrası Akciğer Hastalığı (PTLD)……21
2.4.2.İmmün Sistem İlişkili Nedenler……....23
2.4.2.1. IgG Alt Sınıf Eksikliği……...…23
2.4.2.1. X'e bağlı Agammaglobülinemi (XLA)…….....24
2.4.2.3. Selektif IgA Eksikliği……..…….24
2.4.2.4. Selektif IgM Eksikliği……..…….25
2.4.2.5. IgE Eksikliği…….25
2.4.2.6. HIV/AIDS (Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu)…….……26

2.4.3. Genetik ve Konjenital Nedenler…….……26
2.4.3.1. Kistik Fibrozis…….…….26
2.4.3.2. Primer Siliyer Diskinezi…….……...……...27
2.4.3.3. Alfa-1 Antitripsin Eksikliği (AATD)…… ……..27
2.4.3.4. Williams–Campbell Sendromu…….……...27
2.4.3.5. Mounier–Kuhn Sendromu…….……..28
2.4.3.6. Young Sendromu…...……...……...28
2.4.3.7. Marfan Sendromu……....28
2.4.3.8. Kıkırdak-Saç Hipoplazisi (KSH) …….……...……29
2.4.3.9. Sarı Tırnak Sendromu…….....…29
2.4.4. Alerjik İmmünolojik Nedenler……...…….29
2.4.4.1. Alerjik Bronkopulmoner Aspergillozis (ABPA)…….……...…….29
2.4.4.2. Eozinofilik Granülomatozis ve Polianjiitis (EGPA).. ……...…..30
2.4.5. Otoimmün ve Bağ Doku Hastalıkları İlişkili Nedenler……...…...30
2.4.5.1. Romatoid Artrit (RA)…… ……...……30
2.4.5.2. Sjögren Sendromu…….……...31
2.4.5.3. Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)…… ……...…….31
2.4.5.4. Sistemik Skleroz (Skleroderma)……. ……...32
2.4.5.5. Ankilozan Spondilit (AS)…..… …….……32
2.4.6. Aspirasyon İlişkili Bronşektazi…….……...……...33
2.4.7. İdiyopatik Bronşektazi……...…..……....33
2.5.Bronşektazi ve Hava Yolu Hastalıkları….……...……..34
2.5.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)..……...……..34
2.5.2. Astım……...……35
2.5.3. Bronşiyolitis Obliterans (BO) …….……...……35
2.6. Tıbbi Öykü, Semptomlar, Fizik muayene...…….……...……..36
2.6.1.Tıbbi Öykü/Anamnez…….……...……...36
2.6.2.Semptomlar…….……...……..36
2.6.3.Fizik Muayene…….……...…….38
2.7. Bronşektazi Tanı Yaklaşımları…….……...……..39
2.7.1. Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri…….……...….40
2.7.1.1. PA Akciğer Grafisi……..…..……...40

2.7.1.2. Yüksek Çözünürlüklü BT (HRCT) ……...…….……40
2.7.2. Laboratuvar Tetkikleri……...……42
2.7.3. Balgam Kültürü…….……...……..43
2.7.4. Solunum Fonksiyon Testleri…….……...……...44
2.7.5. Bronkoskopi…….……...……...44
2.8. Bronşektazide Koruyucu Önlemler…….……...……...45
2.8.1. Aşılama…….……...……..46
2.9. Bronşektazide Alevlenmeler…….……...……..47
2.10. Bronşektazide Skorlamalar …….……...…….48
2.10.1. FACED Skorlaması…….……...……..48
2.10.2. BSI (Bronchiectasis Severity Index) Skorlaması……...……...49
2.10.3. Reiff Skoru…….……...……50
2.11. Tedavi…….……...……..50
2.11.1. Farmakolojik Tedaviler…….……...…….50
2.11.1.1. Antibiyoterapi…….……...……50
2.11.1.1.1. İnhale Antibiyotikler……...……51
2.11.1.1.2. Makrolid İdame Tedavisi……...…….51
2.11.1.2. Bronkodilatörler…….……...…….52
2.11.1.3. İnhale Kortikosteroidler (İKS)…….……..……52
2.11.1.4. Sistemik Kortikosteroidler……...……..53
2.11.1.5. Mukolitikler…….……...……54
2.11.1.6. Antiinflamatuar Ajanlar……...……..54
2.11.1.7. Biyolojik Ajanlar…….……...……55
2.11.1.8. Brensocatib……..…….55
2.11.2. Havayolu Temizliği Ve Fizyoterapi……..…….……..56
2.11.2.1. Havayolu Temizleme Teknikleri (Airway Clearance Techniques-ACT) …….……..…….56
2.11.2.2. Salınımlı Pozitif Ekspiratuar Basınç (Oscillatory Positive Expiratory Pressure - OPEP) Cihazları……...……..……57
2.11.2.3. Solunum Fizyoterapisi……...……57
2.11.3. Destek Tedavisi…….……...…….58
2.11.3.1. Sigara Bırakma……...……58

2.11.3.2. Oksijen Tedavisi...…….……...…….59
2.11.3.3. Nütrisyon…….……...……59
2.11.4. Cerrrahi Tedavi Seçenekleri…….……...…….60
2.11.5. Akciğer Transplantasyonu…….……...……61
2.12. Bronşektazide Komorbiditelerin Yönetimi…….……..……..62
3. GEREÇ VE YÖNTEM…….……...…….64
3.1. Çalışma Dizaynı Ve Hasta Popülasyonu…….……...……...64
3.1.1. Dahil Etme Kriterleri…….……...……..64
3.1.2. Hariç Bırakma Kriterleri…….……...…….64
3.2. İstatistiksel Analiz…….……...…….65
4. BULGULAR…….……..…….66
5. TARTIŞMA…….……...…….78
6. SONUÇ ve ÖNERİLER…….……...……...91
7. ÖZET…….……...……...93
8. ABSTRACT…….……...…95
9. KAYNAKLAR DİZİNİ…….……...…..……..97

ÖNSÖZ-TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin ilk gününden son gününe kadar olağanüstü bilgi birikimi, engin donanımı ve detaycı yaklaşımıyla yoluma ışık tutan; zor günlerimde bir anne şefkatiyle desteğini hiçbir zaman esirgemeyen; tezimin tüm aşamalarıyla sabır ve özveriyle ilgilenerek bu çalışmanın var olmasını sağlayan; yalnızca mesleki değil, hekimlik sanatı ve yaşamın kendisiyle ilgili de paha biçilmez dersler öğreten çok kıymetli tez danışmanım, biricik hocam Prof. Dr. İlknur Başyiğit'e,

Bölümümüzü hayatın içinden, sıcak ve samimi bir yuva hâline getiren, dört yıl boyunca bizlere gerçek bir aile ortamı sunan, her sıkıntımızda çekinmeden kapısını çalabildiğimiz, merhametli ve anlayışlı yaklaşımıyla bizleri kucaklayan, aynı zamanda anabilim dalı başkanımız olan değerli hocam Prof. Dr. Haşim Boyacı'ya,

Akademik yolculuğumda hayal bile edemeyeceğim ufukların kapısını aralayan, yol göstericiliği, teşviki ve inancıyla daima arkamda duran, bilimsel düşünce ve vizyonumu şekillendiren, hem mesleki hem kişisel gelişimimde daimi bir kılavuz olan kıymetli hocam Prof. Dr. Ahmet Hamdi Ilgazlı'ya,

Bizlere zorluklar karşısında nasıl dimdik durulacağını, güçlü bir hekim ve güçlü bir kadın olmanın ne anlama geldiğini yaşayarak gösteren; engin bilgi birikimi, içten sevgisi ve her daim yanımızda hissettirdiği kıymetli destekleriyle bizlere ilham veren değerli hocam Prof. Dr. Serap Argun Barış'a,

Bölümümüze katıldığı ilk günden itibaren sıcaklığı, samimiyeti ve içtenliğiyle bizleri kuşatan; yalnızca bir hoca değil, adeta bir abla gibi her anımızda yanımızda olan, her sıkıntımıza koşan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Tuğba Önyılmaz'a,

Hayat yolculuğumun en kıymetli yapı taşlarını döşeyen, bana yalnızca okumayı ve yazmayı değil, hayal etmeyi, öğrenmeyi ve büyümeyi öğreten, ilk rehberim, canım ilkokul öğretmenim Necmettin Ataş'a,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte yol aldığım ve bu sürecin hem kolay hem de huzurlu geçmesine katkı sağlayan tüm bölüm arkadaşlarıma,

Ömrüm boyunca tüm başarılarımın ardındaki birinci isim olan, her daim beni destekleyen, bana güvenen ve tüm başarılarımı kendisine adadığım canım babam İbrahim Pehlivan'a,

Fedakârlığı, emeği, şefkati ve sevgisiyle bugünlere gelmemi sağlayan; tüm kelimelerin kendisini tarif etmekte yetersiz kalacağı canım annem Fahriye Pehlivan'a,

Kardeşlik bağlarımızın ötesinde dostluklarıyla hayatıma güç katan; attığım her adımda yanımda durup, tökezlediğimde ilk uzanan eller olan sevgili ablam Merve Pehlivan Frostick ve canım kardeşim Sümeyye Elif Pehlivan'a,

Sonsuz minnet, sevgi ve teşekkürlerim ile…

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AATD : Alpha-1 Antitrypsin Deficiency
ABPA : Alerjik Bronkopulmoner Aspergillozis
ACBT : Active Cycle of Breathing Technique
ACT : Airway Clearance Techniques
AMP : Antimikrobiyal Peptitler
ARB : Aside Dirençli Basil
AS : Ankilozan Spondilit
BO : Bronşiolitis Obliterans
BSI : Bronchiectasis Severity Index
BTK : Bruton Tirozin Kinaz
BTS : British Thoracic Society (İngiliz Toraks Derneği)
CRP : C Reaktif Protein
DLCO : Karbon Monoksit Difüzyon Kapasitesi
DPP-1 : Dipeptidil Peptidaz 1
EGPA : Eozinofilik Granülomatozis ve Polianjiitis
ERS : European Respiratory Society (Avrupa Solunum Derneği)
ESH : Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FeNO : Fraksiyonel Ekshale Edilen Nitrik Oksit
GÖRH : Gastroözefageal Reflü Hastalığı
HRCT : Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi
IgA : İmmünoglobulin A
IgE : İmmünoglobulin E
IgG : İmmünoglobulin G
IgM : İmmünoglobulin M
IL : İnterlökin
IVIG : İntravenöz İmmünoglobulin
İAH : İntersitisyel Akciğer Hastalığı
İKS : İnhale Kortikosteroid
KF : Kistik Fibrozis
KOAH : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LABA : Long Acting Beta Agonist (Uzun etkili beta agonist)
LAMA : Long Acting Muscarinic Antagonist (Uzun etkili muskarinik antagonist)
MMP : Matriks Metalloproteinaz
mMRC : Modifiye Medical Research Council Dispne Skalası
MPO : Miyeloperoksidaz
NAC : N-Asetilsistein
NE : Nötrofil Elastaz
NET : Nötrofil Ekstraselüler Tuzak
NTM : Non-Tüberküloz Mikobakteri
OPEP : Salınımlı Pozitif Ekspiratuar Basınç
PAD-4 : Peptidil Arjinin Deiminaz-4
PMN : Polimorfnüveli Nötrofil
PSD : Primer Siliyer Diskinezi
pSS : Primer Sjögren Sendromu
PTLD : Tüberküloz Sonrası Akciğer Hastalığı
RA : Romatoid Artrit
ROS : Reaktif Oksijen Türleri
SFT : Solunum Fonksiyon Testi
SLE : Sistemik Lupus Eritematozis
SSc : Sistemik Skleroz
TB : Tüberküloz
TGF-beta : Transforming Growth Factor-beta
TLR : Toll Benzeri Reseptör
TNF-alfa : Tümör Nekroz Faktör-alfa
USOT : Uzun Süreli Oksijen Tedavisi
ÜSYE : Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
VKİ : Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1.: Eşlik eden komorbid hastalıkların dağılımı……. 68
Şekil 4.2.: BT'de bronşektazinin yaygınlığı……. 70
Şekil 4.3.: Eozinofilinin son bir yıl içindeki hastane yatışları üzerine etkisi…… 73
Şekil 4.4.: Eozinofilinin son bir yıl içindeki acil servis başvuruları üzerine etkisi 74

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2: FACED skoru…… 49
Tablo 4.1.: Hastaların demografik dağılımı……. 67
Tablo 4.2.: Gruplar arasında demografik verilerin karşılaştırılması…… 67
Tablo 4.3.: Eşlik eden kronik hastalıkların eozinofilik ve non-eozinofilik gruplar arasında karşılaştırılması……..... 69
Tablo 4.4.: BT'de bronşektazinin yaygınlığı……... 70
Tablo 4.5. : BT'de bronşektazi yaygınlığının eozinofilik, non-eozinofilik gruplar arasında karşılaştırılması……..... 70
Tablo 4.6.: Laboratuvar verileri…… 71
Tablo 4.7.: Solunum fonksiyon testi değerleri……..... 71
Tablo 4.8.: Eozinofilinin SFT değerleri üzerine etkisi……. 72
Tablo 4.9.: Eozinofilinin son bir yıl içindeki hastane yatışları ve acil servis başvuruları üzerine etkisi……. 73
Tablo 4.10.: Son bir yıl içinde solunum hastalıkları nedeniyle antibiyotik kullanımı ve son bir yıl içinde balgam kültüründe üremiş olan mikroorganizma dağılımı……. 75
Tablo 4.11.: Eozinofilik ve non-eozinofilik hastalarda antibiyotik kullanım dağılımı 76
Tablo 4.12.: Bronşektazi ile ilgili değişkenlerin regresyon analizi…….. 77

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Bronşektazi, hava yollarının geri dönüşsüz genişlemesi, mukosiliyer klirensin bozulması ve tekrarlayan enfeksiyonlar ile karakterize kronik bir akciğer hastalığıdır. Artan tanısal farkındalık ve yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT) kullanımının yaygınlaşmasıyla, son yıllarda bronşektazi prevalansında küresel çapta bir artış gözlenmiştir. Hastalık; prodüktif öksürük, balgam üretimi, nefes darlığı ve hemoptizi gibi semptomlarla yaşam kalitesini belirgin şekilde düşürmekte, morbidite ve sağlık hizmeti kullanımını artırmaktadır.

Bronşektazide inflamatuar süreç uzun yıllar boyunca nötrofil ağırlıklı kabul edilse de, son dönemde yapılan çalışmalar periferik kan ve hava yolu eozinofili varlığının da anlamlı bir hasta alt grubunu oluşturduğunu ortaya koymuştur. Eozinofilik bronşektazi fenotipinin sıklığı, klinik seyri ve prognozu hakkındaki bilgiler hâlen sınırlıdır. Bu fenotipin, astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi diğer kronik akciğer hastalıklarında olduğu gibi, hastalığın alevlenme sıklığı, akciğer fonksiyonları, mikrobiyolojik kolonizasyon profili ve tedavi yanıtı üzerinde birtakım etkilerinin olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, eozinofilik fenotipin klasik nötrofilik fenotipten farklı immün mekanizmalarla ilerleyebileceği ve bu durumun tedavi yaklaşımlarını etkileyebileceği ileri sürülmektedir.

Literatürde eozinofil düzeylerinin hastane yatışı, acil başvurular ve solunum fonksiyonu ile ilişkisine dair artan sayıda çalışma bulunmakla birlikte, bu çalışmalar sınırlı örneklem, heterojen popülasyon ve metodolojik varyasyonlardan ötürü çelişkili sonuçlar sunmaktadır. Ülkemizde eozinofilik bronşektazi alt grubuna dair özgül veri eksikliği, fenotipik ayrımların netleştirilmesi ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin belirlenmesi adına ileri araştırmaları zorunlu kılmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, bronşektazi hastalarında periferik kan eozinofil düzeyine göre tanımlanan eozinofilik fenotipin; demografik, klinik, radyolojik ve laboratuvar özellikleri üzerindeki etkilerini araştırmak; eozinofili varlığı ile hastane yatışları, acil servis başvuruları, solunum fonksiyon testleri ve mikrobiyolojik profiller arasındaki ilişkiyi

değerlendirmek ve eozinofilik bronşektazi fenotipinin klinik önemine dair mevcut literatüre katkı sunmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım, Tarihçe, Epidemiyoloji

2.1.1. Tanım

Bronşektazi, bronşların kalıcı dilatasyonu ve kronik hava yolları inflamasyonu ile karakterize olan, geri dönüşümsüz bir solunum sistemi hastalığıdır. [1]Bronşiyal hava yollarındaki bu patolojik durum; kalıcı hava yolu hasarı, mukosiliyer klirensin bozulması, yoğun öksürüğün ve bol miktarda mukus üretiminin sebebidir.[1] Klinik olarak öksürük, balgam, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları ve alevlenmelerle seyreder. [2] Hastalığın anlaşılmasındaki önemli ilerlemelere rağmen, birçok bronşektazi vakası idiyopatik olmaya devam etmektedir.[3]

Etimolojik olarak; Yunanca bronşiyal tüpler anlamına gelen "bronkhia" ve genişleme anlamına gelen "ektasis" kelimelerinin birleşimiyle oluşur. [4]

2.1.2. Tarihçe

Bronşektaziye benzeyen kronik solunum rahatsızlıklarına ilişkin ilk referanslar eski metinlere kadar uzanmaktadır, ancak hastalık modern tıbbın ortaya çıkışına kadar tam olarak anlaşılamamıştır.[4]

Antik çağda hekimler inatçı öksürük, balgam ve nefes darlığı gibi kronik akciğer hastalığı ile uyumlu semptomlar tanımlamışlardır. Hipokrat (M.Ö. 460-370) ve diğer ilk hekimler bu semptomları kabul etmiş ve genellikle spesifik bir ayrım yapmadan genel akciğer hastalığına bağlamışlardır. Ancak tıp biliminin sınırlamaları nedeniyle, bronşektazi benzersiz bir patoloji olarak diğer akciğer hastalıklarından ayırt edilememiştir.[5]

Bronşektazinin ayrı bir hastalık olarak resmen tanınması 19. yüzyılın başlarında gerçekleşmiştir. 1819 yılında, stetoskobu icat etmesiyle tanınan Fransız doktor René Laennec, "De l'Auscultation Médiate" adlı çığır açan çalışmasında bronşektazinin anatomik ve patolojik özelliklerini ilk kez tanımlamıştır.[1,6] Laennec, bronşların anormal genişlemesini ve hava yollarında pürülan materyal birikimini ayrıntılı olarak tanımlamıştır. Bronşektaziyi, kronik öksürük ve balgam üretimi gibi benzer semptomlar nedeniyle o

dönemde sıklıkla karıştırılan tüberkülozdan ayrı bir hastalık olarak kabul etmiştir. Laennec'in açıklamaları, bronşektazinin gelecekte anlaşılması ve solunum yolu hastalıklarının teşhisinde klinik oskültasyonun önemi için temel oluşturmuştur.[7]

Tıp bilimi ilerledikçe bronşektazinin anlaşılması da ilerlemiştir. 1900'lerin başında İngiliz doktor Sir William Osler, "The Principles and Practice of Medicine" adlı ufuk açıcı ders kitabında hastalığın tanımlanmasına daha fazla katkıda bulunmuştur.[8] Osler, bronşektazinin kronik doğasını ve tekrarlayan enfeksiyonlarla ilişkisini vurgulamıştır. Hastaların sıklıkla tekrarlayan pnömoni veya bronşit atakları geçirdiğini ve bunun da hava yollarının ilerleyen tahribatına katkıda bulunduğunu belirtmiştir. [8,9]

Bu dönemde bronşektazinin altında yatan nedenlerin anlaşılması da artmıştır. Doktorlar kızamık, boğmaca ve tüberküloz gibi enfeksiyonların hastalığın gelişiminde kilit rol oynadığını fark etmeye başlamıştır. Yabancı cisimlerin solunması veya kistik fibrozis gibi doğuştan gelen diğer nedenler de kaydedilmiştir. Bu ilerlemelere rağmen, tedavi seçenekleri sınırlı kalmıştır ve bronşektazi genellikle solunum yetmezliği veya enfeksiyonlardan kaynaklanan komplikasyonlar nedeniyle ciddi morbidite ya da ölümlerle sonuçlanmıştır.[4]

20. yüzyılın ortaları bronşektazi tedavisinde bir dönüm noktası olmuştur. Antibiyotiklerin 1940'larda kullanılmaya başlanması, bronşektazinin ayırt edici özelliği olan enfeksiyonların sıklığını ve şiddetini azaltarak hastalar için sonuçları önemli ölçüde iyileştirmiştir. Penisilin ve streptomisin gibi antibiyotikler bakteriyel enfeksiyonların kontrol altına alınmasına ve hastalığı karakterize eden yıkıcı inflamasyon ve enfeksiyon döngüsünün önlenmesine yardımcı olmuştur. Sonuç olarak, ciddi komplikasyon gelişen hasta sayısı azalmıştır.[10]

1950'ler ve 1960'larda, etkilenen akciğer dokusunun cerrahi rezeksiyonu, özellikle antibiyotiklere yanıt vermeyen, tekrarlayan enfeksiyonları olan hastalar ve lokalize bronşektazisi olan hastalar için yaygın bir tedavi haline gelmiştir. Tek taraflı bronşektazi vakalarında yaşam kalitesini iyileştirmek için lobektomi veya pnömonektomi uygulanmıştır.[11]

20. yüzyılın sonlarında, HRCT gibi gelişmiş görüntüleme tekniklerinin kullanılmaya başlanması bronşektazinin tanı ve tedavisinde devrim yaratmıştır. HRCT, bronş ağacının ayrıntılı bir şekilde görüntülenmesini sağlayarak hava yolu dilatasyonunun ve bronş duvarı kalınlaşması gibi diğer karakteristik değişikliklerin varlığını doğrulamıştır. Bu yenilik, daha doğru tanılar konulmasına ve hastalık tutulumunun kapsamının daha iyi anlaşılmasına yol açmıştır.[12]

Gelişmiş tanı araçlarına ek olarak, immün yetmezlikler, otoimmün hastalıklar ve primer siliyer diskinezi gibi bronşektazinin non-enfeksiyöz nedenleri konusunda da farkındalık artmıştır. Akciğerlerde kalın, yapışkan mukus birikmesine neden olan genetik bir durum olan kistik fibrozis, özellikle çocuklarda ve genç yetişkinlerde bronşektazinin önemli bir nedeni olarak kabul edilmiştir.[13]

Son yıllarda bronşektazi, önemli bir kronik akciğer hastalığı olarak yeniden dikkat çekmiştir. Moleküler biyoloji, immünoloji ve genetik alanındaki gelişmeler, inflamasyon, immün fonksiyon bozukluğu ve mikrobiyal kolonizasyonun rolü de dahil olmak üzere bronşektazinin altında yatan mekanizmalara ışık tutmuştur.[13] Tezimizde de vurgulanacağı gibi, eozinofilik bronşektazi, bazı hastalarda alevlenme sıklığını ve hastalığın ilerlemesini etkileyen önemli bir fenotip olarak ortaya çıkmıştır.[14]

21. yüzyılda tedavi, enfeksiyon ve inflamasyon döngüsünü kırmaya odaklanmaktadır. Antibiyotiklerin, mukolitiklerin, hava yolu temizleme tekniklerinin ve inhaler bronkodilatörlerin uzun süreli kullanımı standart yaklaşım haline gelmiştir. Buna ek olarak, eozinofilik bronşektazi için interlökin-5 (IL-5) içeren ajanlar gibi inflamatuar yolları hedefleyen biyolojik tedaviler potansiyel tedavi seçenekleri olarak araştırılmaktadır.[15]

2.1.3. Epidemiyoloji

Bronşektazinin epidemiyolojisini belirlemek, tanı kriterlerindeki farklılıklar, sağlık hizmetlerine erişim ve gelişen görüntüleme teknolojilerine erişimde kısıtlılık nedeniyle zor olmuştur. Ancak son yıllarda, büyük ölçüde HRCT gibi gelişmiş tespit yöntemleri ve kistik fibrozis dışı bronşektazi konusunda artan farkındalık sayesinde önemli bilgiler elde edilmiştir.

Hastalığın yaygınlığı bölgelere göre büyük farklılıklar göstermekte olup, bu durum sağlık altyapısı, teşhis kapasitesi, enfeksiyonlar, genetik koşullar ve çevresel maruziyetler gibi altta yatan nedenlerdeki farklılıklara bağlanabilir.[16]

Bronşektazinin küresel prevalansını kesin olarak belirlemek zordur, ancak son çalışmalar düşünülenden daha yaygın olduğunu göstermektedir. Kistik fibrozis dışı bronşektazinin, sayıları bölgelere göre değişmekle birlikte, genel popülasyonda bildirilen prevalans 100.000'de 52,3 ile 1000 arasında değişmektedir. [16]

Bununla birlikte, farklı ülkelerden farklı epidemiyolojik veriler rapor edilmektedir. İngiltere'de yapılan bir çalışmada yetişkinler arasında 100.000'de 701 vakanın görüldüğü bildirilmiştir. Prevalans son yirmi yılda önemli ölçüde artmıştır, bu da daha iyi tanı uygulamalarını ve yaşlanan nüfusu yansıtıyor olabilir.[17]

Amerika Birleşik Devletleri'nde yetişkinler arasında bronşektazi prevalansının 100.000'de 100-600 arasında olduğu ve yaşlı kadınlarda bu oranın daha yüksek olduğu yayımlanmıştır.[18]

Ülkemizde ise bronşektazi, giderek daha fazla tanınmaktadır. Yakın zamanda Türkiye'de yapılan ve 1.035 hastayı kapsayan çok merkezli bir çalışma; bronşektazinin klinik özellikleri, etiyolojileri ve mikrobiyolojik profillerine odaklanmıştır. Bu çalışma ulusal bir prevalans oranı vermemekle birlikte, tanımlanan en yaygın nedenin post-enfeksiyöz kökenli (%39,5) olduğunu ve tüberkülozun vakaların %11,3'ünü oluşturduğunu vurgulamıştır.[2] Farklı bir çalışmada ise Türkiye'deki bronşektazi prevalansı %18,9 olarak belirtilmiştir. [16]

Bronşektazi dünya genelinde (özellikle Avrupa ve Amerika'da) ağırlıklı olarak yaşlı yetişkinleri etkiler. Prevalans, özellikle 65 yaş üstü kişilerde yaşla birlikte önemli ölçüde artar. Daha genç popülasyonlarda bronşektazi daha az yaygındır, ancak özellikle kistik fibrozis, primer siliyer diskinezi veya immün yetmezlikler gibi altta yatan rahatsızlıkları olanlarda olmak üzere belirli gruplarda ön planda görülmektedir.[12] Bronşektazi prevalansında kayda değer bir cinsiyet eşitsizliği vardır. Çalışmalar sürekli olarak kadınların, özellikle de menopoz sonrası kadınların erkeklerden daha sık etkilendiğini göstermektedir. [16] Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da, kadın-erkek oranı genellikle 2:1 olarak belirtilir, ancak bu popülasyona göre değişebilir. [19]

Bronşektazi prevalansı, sağlık hizmetlerine erişim, enfeksiyon kontrolü, aşılama programları ve sosyoekonomik faktörlerdeki farklılıklar nedeniyle coğrafi bölgeler arasında da farklılık göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde, bronşektazi genellikle kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım veya otoimmün hastalıklar gibi kronik durumlarla ilişkilidir. İngiltere, ABD ve Avustralya gibi ülkelerde artan prevalans; yaşlanan nüfusa, hastalığın HRCT ile daha iyi tespit edilmesine ve kronik akciğer hastalıklarına sahip olanların daha uzun süre hayatta kalmalarına bağlanmaktadır.[19] Gelişmekte olan ülkelerde ise; bronşektazinin enfeksiyöz nedenleri hala ön plandadır. Tüberküloz, çocukluk çağı pnömonisi ve diğer solunum yolu enfeksiyonları bronşektazi gelişimi için önemli risk faktörleri olmaya devam etmektedir. [2]

2.2. Prognoz

Bronşektazinin prognozu; hastalığın şiddeti, altta yatan nedenler, alevlenme sıklığı, eşlik eden hastalıklar ve tedaviye uyum gibi faktörlere bağlı olarak büyük ölçüde değişir. Bazı hastalarda stabil, hafif ve uzun vadeli sonuçları iyi olan bir seyir izlerken, diğerlerinde progresif olarak akciğer fonksiyonlarında azalma, sık alevlenmeler ve morbidite ile mortaliteyi artıran komplikasyonlar görülür.

Çeşitli skorlama sistemleri bronşektazide prognozu tahmin etmeye yardımcı olur. Bronşektazi Şiddet İndeksi (BSI); yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), alevlenme sıklığı, P.aeruginosa kolonizasyonu, dispne ve radyolojik yaygınlığı içerir. Daha yüksek skorlar

daha kötü prognoz ile ilişkilidir.[20] FACED skoru; FEV_1, yaş, kronik Pseudomonas enfeksiyonu, alevlenme sıklığı ve dispneyi (mMRC ölçeği) kullanır. [20] Alevlenme sıklığına bakılacak olursa; yılda 3 ve daha fazla alevlenme geçiren hastalarda mortalite yüksektir ve akciğer fonksiyonları daha hızlı bozulmaktadır. Hastaneye yatış gerektiren ciddi alevlenmeler özellikle kötü sonuçlarla ilişkilidir.[21] Kronik enfeksiyon varlığı bronşektazinin prognozunu olumsuz yönde etkileyen bir diğer faktördür. P. aeruginosa kolonizasyonu daha yüksek mortalite, daha sık alevlenme ve daha fazla akciğer fonksiyonu kaybı ile ilişkilidir.[22] Kronik enfeksiyonu olan hastaların ölüm riski, kronik enfeksiyonu olmayanlara kıyasla yaklaşık 3 kat artmıştır.[15] Prognozu değerlendirirken solunum fonksiyonları da göz önüne alınır. Bronşektazisi olan yetişkin hastalar daha sık FEV_1 kaybı yaşarlar.[23] Düşük bazal FEV_1 (<%50) daha yüksek mortalite ve hastaneye yatış ile ilişkilidir.[23] Bronşektazinin birtakım komorbiditelerle seyretmesi de prognoz üzerinde etkilidir. KOAH, astım, kardiyovasküler hastalık ve immün yetmezlikler prognozu kötüleştirir; daha sık alevlenmelere ve hastane yatışlarına yol açarlar.[24]

Bronşektazinin mortalitesi ve sağkalım oranları da hastalığın şiddetine, kronik enfeksiyonlara göre değişir. Daha hafif hastalığı olanlarda 5 yıllık sağkalım daha yüksektir.[25]

Bronşektazinin oluşma sebebi de hastalığın prognozunu belirleyebilir. Enfeksiyon sonrası gelişen bronşektaziler genellikle stabil seyreder, tekrarlayan enfeksiyonlar ise prognozu kötüleştirir. Kistik fibrozis ilişkili bronşektaziler genellikle gürültülü seyretme eğilimindedir. Transplantasyon ihtiyacı gelişebilir. Primer siliyer diskinezide görülen bronşektaziler yavaş fakat progresif seyreder. Romatoid artrit, Sjögren gibi otoimmün sebeplere bağlı bronşektazilerde yüksek alevlenme oranları görülür, bunlar genelde kötü prognozludur. [13]

2.3. Patogenez ve Patofizyoloji

Bronşektazi, kronik hava yolları inflamasyonu sonucu bronşların kalıcı ve anormal olarak genişlemesi ile karakterizedir. Buna sebep olan çok sayıda etiyolojik faktör vardır. Bu faktörlerin patogenezdeki rolünü belirlemek zor olsa da, seneler boyunca yapılan

çalışmalarla birtakım sonuçlar elde edilmiştir. Tüm bunların temelinde Peter Cole'ün "kısır döngü hipotezi" bulunmaktadır.

2.3.1. Kısır Döngü Hipotezi

Bronşektazinin patogenezinde Cole'un kısır döngü hipotezi büyük önem teşkil etmektedir.[26] Profesör Peter J. Cole tarafından 1986 yılında ortaya atılan bu hipotez enfeksiyon, inflamasyon, mukus stazı ve yapısal akciğer hasarının kendi kendini sürdüren bir döngüsünü tanımlar. Başlangıçtaki bir tetikleyici (enfeksiyon, bağışıklık bozukluğu, aspirasyon vb.) hava yolu inflamasyonunu tetikler. Nötrofil ağırlıklı inflamasyon, doku hasarına ve mukus üretiminin artmasına neden olur. İnflamasyon ve mukus hipersekresyonu siliyer fonksiyonu bozarak mukus stazına yol açar. Kronik enfeksiyon ve inflamasyon bronşiyal dilatasyona, fibrozise ve daha fazla yapısal anomalilere neden olarak tekrarlayan enfeksiyonlara ve hastalığın kötüleşmesine yol açar.[26]

Cole'un kısır döngü hipotezi, hava yolu disfonksiyonu, hava yolu inflamasyonu, enfeksiyon ve yapısal hasarın nasıl bağlantılı olduğunu göstermektedir. "Kısır döngü" kavramının ortaya atılması, döngünün bileşenleri arasındaki ilişkilerin karmaşıklığını vurgulamaktadır. Bu hastalık modelinde, alevlenmeler bir katalizör görevi görerek hastalığın ilerlemesini hızlandırmaktadır.[26]Uzun zamandır bu döngüyü kırmanın tedavide doğru yaklaşım olacağına inanılmaktadır, ancak bu sınırlı bir başarıya ulaşmıştır. Flume ve arkadaşları 2018 yılında bu modeli daha da uyarlayarak "kısır girdap" modelini oluşturmuştur. Kısır girdap, ilerlemenin herhangi bir adımda başlatılabileceğini ve girdabın tüm bileşenleri arasında etkileşim ile kısır döngü gibi bir sıra izlemediğini öne süren değiştirilmiş bir kavramdır. Bu durum, antibiyotik tedavisi gibi tek bir müdahalenin hastalığın seyrini neden değiştirmediğini ve döngü asla "kırılmadığı" için antibiyotikler kesilir kesilmez bakteri yüklerinin neden başlangıç seviyesine döndüğünü açıklamaktadır.[27] Girdabın bir yönü tedavi edilirken, diğer bileşenler birbirleri üzerinde etkili olmaya devam ederek hastalığın ilerlemesini sürdürebilir. Girdabın birden fazla bileşeninin aynı anda tedavi edilmesi hastalar için daha iyi sonuçlara yol açabilir.[28]

Bu hipotezlerin attığı temeller çerçevesinde, yıllar içinde bronşektazinin patofizyolojisi adına ortaya çıkan gelişmeler aşağıda detaylı olarak sunulmuştur.

2.3.2. Bozulmuş Mukosiliyer Klirens

Normal mukosiliyer sistem, koordineli siliyer hareket ve mukus üretimi yoluyla inhale edilen partikülleri ve patojenleri temizler. İnsan hava yolu epiteli, silli hücreler, salgı hücreleri, farklılaşmamış ara hücreler ve bazal hücrelerden oluşan psödostratifiye bir tabakadır. Silli hücreler baskındır, epitel yüzeyinin yaklaşık %50-80'ini kaplar ve hücre başına yaklaşık 200 hareketli silya ile donatılmıştır.[29] Her bir hareketli silyum "9+2" düzenine sahip bir aksoneme sahiptir (merkezi bir çifti çevreleyen dokuz periferik mikrotübül ikilisi olacak şekilde). Bu mikrotübüllere bağlı dynein kolları, etkili mukosiliyer temizleme için gerekli olan siliyer atımı kolaylaştırmak için ATP'yi hidrolize eder.[29] Solunum savunma mekanizmasının optimal işleyişi, silyaların bütünlüğüne, sayısına/artışına ve mukusun yeterli biyolojik özelliklerine bağlıdır.[30] Sigara kullanımı, bazı kimyasallar, enfeksiyonlar gibi nedenler silyaların yapısını bozarak mukusun fizyolojik sınırlarda işleyişine engel olur.[30] Bronşektazide de silyalar işlevlerini yitirip yeterli drenajı sağlayamadıklarında (primer siliyer diskinezide olduğu gibi), inflamasyona bağlı gelişen mukus hipersekresyonu, mukus göllenmesine yol açarak bakteriyel kolonizasyon için bir üreme alanı oluşturur.[31] Havayolu silya disfonksiyonunun en önemli kalıtsal bozuklukları primer siliyer diskinezi ve kistik fibrosistir; diğer kalıtsal silya ile ilişkili bozukluklar çok nadirdir.[31]

Primer siliyer diskinezi (PSD), mukosiliyer klirensin bozulmasına yol açan hareketli silyaların yapısal ve fonksiyonel anormallikleriyle karakterize, nadir görülen, otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır. Tahmini prevalansı 10.000'de 1 olarak bildirilmiştir. PSD'li hastalar sıklıkla kronik solunum yolu enfeksiyonları, bronşektazi, sinüzit ve orta kulak iltihabı ile başvururlar. Yaklaşık %50'sinde embriyogenez sırasında bozulan siliyer fonksiyon nedeniyle situs inversus görülür; bu durum solunum semptomlarıyla birleştiğinde Kartagener Sendromu olarak bilinir. DNAI1 ve DNAH5 gibi siliyer yapının bileşenlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar yaygın olarak PSD ile ilişkilendirilir. Genetik araştırmalardaki gelişimler, PSD ile ilişkili 30'dan fazla gen tanımlamış ve bozukluğun genetik heterojenliğini vurgulamıştır.[29–31]

Kistik Fibrozis (KF), CFTR genindeki mutasyonlar nedeniyle akciğerleri, pankreası, karaciğeri ve üreme sistemini etkileyen, kalın mukus birikimine ve kronik enfeksiyonlara yol açan genetik bir hastalıktır. CFTR, membranlar boyunca iyon ve su hareketini düzenleyen epitelyal bir klorür kanalıdır. CFTR genindeki mutasyonlar klorür ve bikarbonat taşınmasında bozulmaya neden olarak birçok organda susuzluğa ve kalın mukusa yol açar. Mukus tabakasının kalınlığı havayolu tıkanıklığı ve kronik enfeksiyonlara neden olur. Solunum sisteminde kronik öksürük, bronşektazi ve hipoksi gelişir. Gastrointestinal sistemde malabsorbsiyon, steatore ve pankreatik yetersizlik görülür. Ter klorür testi ve CTFR mutasyonlarını gösteren genetik testler ile tanı konur. Tedavide semptomatik ilaçların yanı sıra; Dornaz alfa gibi mukolitikler, Ivacaftor/Lumocaftor gibi CTFR modülatörleri kullanılır. [30,32] PSD ve KF'ye ek olarak; KOAH, astım gibi akciğer hastalıkları, sigara ve çevresel bazı maruziyetler de siliyer fonksiyonları bozarak mukosiliyer klirensi olumsuz yönde etkileyip hastalığın ilerlemesine katkıda bulunabilir.[29]

2.3.3. Kronik Enfeksiyon ve Kolonizasyon

Enfeksiyon ve buna bağlı inflamasyon, bronşektazide anahtar patofizyolojik ve klinik unsurlar olmaya devam etmektedir. Bu da hastalığın primer gelişiminde ve sekonder progresif sürecinde önemli bir rol oynamaktadır.[33] Kalıcı mikrobiyal kolonizasyonun tetiklediği akut olaylar, pulmoner alevlenmeler ve kronik durumlar arasında ayrım yapabilme yeteneği, enfeksiyonların bronşektazide oynadığı rolü anlamada çok önemlidir. Solunum semptomlarında "alevlenme" olarak adlandırılan akut bir bozulma, genellikle enfeksiyöz bir atağa işaret eder, ancak akciğer mikrobiyomundaki değişikliklerin bu tür ataklar sırasında her zaman belirgin olmadığına dikkat etmek önemlidir. "Kolonizasyon" terimi geleneksel olarak iyi huylu bir mikroorganizma varlığına işaret etse de bronşektazi bağlamında olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilebilir.[33]

Bronşektazide alevlenmelerle ilişkili olan bakteriler arasında en sık P. aeruginosa, H. influenzae, S. aureus ve daha az yaygın olarak S. maltophilia bulunur. Ayrıca, non-tüberküloz mikobakterilerin (NTM) bronşektazideki rolü giderek daha fazla artmaktadır. P. aeruginosa; şiddetli hastalık, yüksek alevlenme oranları ve mortalite ile ilişkilidir. H.

influenzae özellikle KF dışı bronşektazide yaygındır, daha hafif hastalıkla bağlantılıdır. S. maltophilia, antibiyotik direncinde daha sık görülür. Kronik (bakteriyel) enfeksiyon bronşektazinin ilerlemesini olumsuz yönde etkileyerek daha yüksek alevlenme riskine, hastaneye yatışlara, artmış mortaliteye, daha kötü akciğer fonksiyonuna ve yaşam kalitesinin düşmesine neden olur. [33]
Birçok çalışma, viral enfeksiyonların bronşektazi alevlenmelerinin önemli bir tetikleyicisi olduğunu ortaya koymaktadır. Bu enfeksiyonlara sebep olan virüsler arasında en sık koronavirüs, rinovirüs, influenza A/B, respiratuar sinsityal virüs B ve insan metapnömovirüsü saptanmıştır. Özellikle viral üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE) sonrası gelişen alevlenmelerde bu virüsler tespit edilmiştir.[33]

Mantarların bronşektazide akut enfeksiyon gelişimindeki rolü belirsizliğini korumaktadır. C. albicans ve A. fumigatus önemli patojenik potansiyele sahip en yaygın izole edilen mantarları temsil etmektedir. Bronşektazide mantarla ilişkili en yaygın etiyoloji Alerjik Bronkopulmoner Aspergilloz (ABPA)dır.[33] ABPA, hava yollarında A. fumigatus'a karşı aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Çoğunlukla astım (%1-5) ve kistik fibrozis (%2-15) hastalarında görülür ancak KF dışı bronşektazilerde de görülebilir.[34] Aspergillus kolonizasyonu, kalıcı antijen maruziyetine, bu da IgE aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olur. Eozinofilik ve nötrofilik inflamasyon bronş duvarı hasarına; mukus tıkacı da hava yolu obstrüksiyonuna ve bronşektazi oluşumuna yol açar.[34]

Kronik enfeksiyon terimi “klinik olarak ilgili bronşektazi bağlamında en az üç ay arayla aynı mikroorganizmanın iki pozitif kültürü” olarak tanımlanmaktadır. Bronşektazide kronik enfeksiyon, öncelikle nötrofil baskınlığı ile karakterize edilen, ancak Th2 baskın (eozinofilik) inflamasyonun rolünün giderek daha fazla kabul gördüğü immün düzensizliği içerir. İnflamasyon kalıcı kolonizasyonun bir sonucu olabilirken, aynı zamanda enfeksiyonların etkili bir şekilde temizlenememesine de katkıda bulunur. Yani çift yönlü bir etkilenme söz konusudur.[33]

Kolonizasyon; bakteriler, mantarlar veya virüslerin aktif bir enfeksiyona veya semptomlara neden olmadan vücutta kalıcı olarak bulunması anlamına gelir. Akut enfeksiyonların aksine, kolonizasyonun semptomlara neden olacak kadar şiddetli bir

bağışıklık tepkisini tetiklemesi gerekmez, ancak yine de kronik inflamasyona ve hastalığın ilerlemesine katkıda bulunabilir. Mikroorganizmaların bronşektazik hastalarda koloni oluşturması daha sık enfeksiyonlara yol açar. Bu da daha sık alevlenmeler, daha hızlı akciğer fonksiyon kaybı ve daha yüksek mortalite riski ile neticelenir. Kolonizasyona neden olan faktörlere yönelik tedavi ve rehabilitasyon yaklaşımları bu riskleri azaltma amacı taşır. [26,33,35]

2.3.4. Nötrofilik İnflamasyon

Tarihsel olarak, astımda hava yolu enflamasyonunun öncelikle eozinofil kaynaklı olduğu düşünülürken; KOAH, bronşektazi ve KF'nin öncelikle nötrofil kaynaklı olduğu düşünülmüştür. Nötrofilik astım, eozinofilik KOAH ve eozinofilik bronşektazi alt tiplerinin tanımlanmasıyla hava yolu enflamatuar fenotiplerinde önemli bir heterojenite olduğu artık kabul edilmektedir.[28] Nötrofiller, bazofil ve eozinofillerle birlikte polimorf nükleer lökositler (PMN) olarak adlandırılır, PMN'nin %70'ini nötrofiller oluşturmaktadır. Kemik iliğinde üretilir ve dolaşımdaki ömrü yaklaşık 6-7 saattir. İnflamasyon süreci olmadığında apoptozise uğrar; stres ve inflamasyon durumlarında vücutta sayıları artar. [36]

Nötrofiller, enfeksiyonu takiben akciğerlere alınan ilk bağışıklık hücreleri arasındadır. Bu hücreler kemik iliğinde üretilir ve daha sonra kemotaktik bir gradyan boyunca dokulara taşınmak üzere kan dolaşımına gönderilir. Nötrofiller; fagositoz, degranülasyon, reaktif oksijen türleri (ROS), reaktif nitrojen türleri üretimi ve pro-inflamatuar sitokin üretimi gibi birçok konak savunma mekanizmasını kullanır. Bu mekanizmalar nötrofillere bakteriler, virüsler ve mantarlar da dahil olmak üzere bir dizi yabancı antijene yanıt verme esnekliği kazandırır.[28] Hava yollarında nötrofilik inflamasyonun yoğun miktarda olması bronşektazinin karakteristik özelliğidir. Bu durum paradoksal olarak hem bakteriyel kolonizasyonu teşvik eder hem de hava yollarındaki hasarı devam ettirerek bakteriyel kolonizasyon ve inflamasyondan oluşan bir kısır döngü yaratır. Akut inflamatuar yanıt, vücudun doğal koruyucu bir mekanizmasıdır; bronşektazide ise inflamasyonun rezolüsyonu başarısız olmakta ve mukosiliyer fonksiyon kaybı ile bronşiyal hava yollarında geri dönüşü olmayan bir hasar ve dilatasyon oluşmaktadır. Bronşektazide kalıcı nötrofilik hava yolu inflamasyonunun nedeni bilinmemektedir.[37]

Nötrofil disfonksiyonu, KOAH, bronşektazi ve KF dahil olmak üzere çeşitli hava yolu hastalıklarının ortak bir özelliğidir. KOAH'ta bozulmuş nötrofil kemotaksisi gösterilmiştir. Bronşektazi patofizyolojisi hakkındaki bilgilerimizin çoğu ise KF'den gelmektedir. Bir çalışmada, KF'de dolaşımdaki nötrofillerin metabolik olarak yeniden programlandığı ve bunun da nötrofillerin akciğerlere girdikten sonra daha pro-inflamatuar olmalarına neden olduğu bulunmuştur. [38] Sağlıklı insanda, nötrofiller genellikle fagositoz yoluyla bakteriyel enfeksiyonlara karşı koyar. Ancak, bakterileri yakalamak ve hareketsiz hale getirmek için nötrofil granüler proteinleri (degranülasyon) ve trombositler içeren kromatinden oluşan nötrofil hücre dışı tuzaklarını (NET'ler) da serbest bırakabilirler. NET oluşumu ve salınımı süreci "NETosis" olarak bilinir. [27]

NET'ler, patojenleri bağlayabilen, mikrobiyal yayılmayı önleyebilen ve bakteriyel virülans faktörlerini bozabilen DNA ve anti-mikrobiyal proteinlerden oluşan yapılardır. Nükleozom kromatininin "ip üzerindeki boncuklar" modeline benzer şekilde, dallanan bir filament ağıdır.
NET'lerin başlıca yapısal bileşenleri, istilacı patojenlere karşı savunmalarının bir kısmını oluşturur. NET'lerin fosfodiester omurgası, katyon şelasyonu, bakteri hücrelerinin parçalanması ve membran bütünlüğünün bozulması yoluyla antimikrobiyal aktiviteye katkıda bulunur. NET oluşumu; bakteriler, sigara dumanı ve bazı çevresel faktörler dahil olmak üzere bir dizi biyolojik ve sentetik uyaran tarafından indüklenebilir. NET'ler bir dizi kronik akciğer hastalığının patofizyolojisinin bir parçası olarak tanımlanmıştır; burada lokal ve sistemik doku hasarı, mukus tıkanması ve immün yanıtın bozulması, inflamasyon döngüsünün yayılması ile ilişkilendirilmiştir. Proteazların, antimikrobiyal proteinlerin, DNA ve histonların aşırı konsantrasyonlarda salınması doku hasarına, mukosiliyer klirensin bozulmasına, bakteriyel öldürmenin bozulmasına ve inflamasyonun artmasına neden olur. [28]

Nötrofil, yüzeyinde ifade edilen C-X-C kemokin reseptörü tip 1 (CXCR1), tip 2 (CXCR2) ve formil peptit reseptörü 1 (FPR1) gibi reseptörler ile kemo-atraktanları algılayarak bir hedefe doğru hareket eder. Nötrofiller bronşektazik hava yoluna vardıklarında, C-X-C kemokin ligand 8 (CXCL8), interlökin (IL)-1β, tümör nekroz

faktörü-α (TNF-α) ve özellikle nötrofil elastaz (NE) gibi nötrofil serin proteazları gibi yüksek konsantrasyonlarda mediatörlerin bulunduğu pro-inflamatuar bir ortamla karşılaşır. [27]

NETosis'in iki farklı şekilde oluştuğu ileri sürülmüştür: Litik NETosis ve Vital NETosis.
Bir hücre ölüm yolu olan "litik NETosis", nötrofil kompleman ve toll benzeri reseptörlere (TLR) ligand bağlanması yoluyla başlatılır. Bu da, NADPH-oksidazı aktive eden ve ROS üretimine yol açan bir sinyal kaskadını (RAF/MEK/ERK) aktive eder. ROS, granüllerden NE ve miyeloperoksidaz (MPO) gibi enzimlerin salınmasına neden olur. Bu enzimler, Protein-arginin deiminaz tip-4 (PAD4) ile birlikte çekirdeğe girer ve histonları modifiye ederek kromatinin salınmasına yardımcı olur. Bu da kromatin dekondensasyonu ile sonuçlanır. Son olarak, hücre zarı kırılır; DNA ve antimikrobiyal proteinlerden oluşan NET adı verilen ağ benzeri bir yapı açığa çıkar ve nötrofil ölümü gerçekleşir. [28]

Bir diğer mekanizma, "vital NETosis"tir. Bu süreçte NET yapıları oluşmasına rağmen nötrofiller canlı kalmaktadır. Litik NETosis'in aksine, vital NETosis sırasında plazma zarının bütünlüğü bozulmadan kalır.[28] Çekirdeğini, plazma yırtılması olmadan kaybeden nötrofil hala kemotaksis ve fagositoz yapma yeteneğine sahiptir. [36] NET'in fonksiyonunun öncelikli olarak patojenin fiziksel olarak çevrelenmesi ve antibakteriyel etki olduğu belirlenmiştir. Enfeksiyon bölgesinde NET tarafından oluşturulan fiziksel çevreleme/sınırlama ile nötrofilin granül içeriklerinin etkinlikleri arttırılır (sinerji imkanı), aynı zamanda granüllerin konak dokuları üzerindeki olumsuz hasarı da minimize edilir.[36]

Nötrofilin bir patojenle karşılaştırığında yukarıda bahsedilen fagositoz, degranülasyon ve NETosis yollarından hangisine başvuracağı bilinmemektedir. PMN'nin yaklaşık %25'i NET üretir. [36] NET seviyeleri yüksek olan hastalarda özellikle Pseudomonas ve Haemophilus kolonizasyonunda artış görülmüştür. Ayrı bir kohortta antibiyotik tedavisi balgam NET proteinlerinin seviyelerini azaltmıştır, bu da NET oluşumunda belirli patojenlerin rol oynadığını düşündürmektedir. [28]

Doğal bağışıklığın önemli bir unsuru olan NETosis yanlış zamanda, düşük yoğunlukta ve istenmeyen bir yerde şekillenmişse organizmada olumsuz durumlara sebep olmaktadır. Sepsis esnasında PMN-platellet etkileşimi NET salınmasını tetikler. Dolaşımdaki NET damar endoteline hasar verebilir. Aynı zamanda bu kromatin iplikçikleri dolaşımda iskeleler oluşturarak trombüs şekillenmesini sağlar ve böylelikle kan akışında bozukluk oluşur. Bu durum NETosisin vende tromboz riskini arttırdığını gösterir. NET aynı zamanda otoimmun yanıtı artırarak otoimmün hastalıklara davetiye çıkarmaktadır. Organizmada sürekli NET varlığı DNA, RNA ve spesifik proteinlere karşı otoantikorların fazla üretimine sebep olmaktadır. ANCA ilişkili vaskülitler, sistemik lupus eritematozis ve romatoid artritte NET patogenezi araştırılmıştır.[36]

NETosis mekanizmasını özetleyecek olursak; nötrofiller üzerindeki TLR'ler ve kompleman reseptörleri gibi reseptörlerin etkileşimi, başta RAF/MEK/ERK yolu olmak üzere hücre içi sinyal kaskadlarını tetikler. NADPH oksidazın aktivasyonu, NET oluşumu için kritik olan ROS üretimine yol açar. ROS, NE ve MPO'nun çekirdeğe translokasyonunu kolaylaştırır ve burada kromatin dekondensasyonuna yardımcı olur. Eş zamanlı olarak, PAD4 histonları sitrülinleştirerek kromatin salınımını daha da destekler. Nükleer zarf ve plazma membranı yırtılır, NET'ler patojenleri yakalamak ve öldürmek için hücre dışı boşluğa salınır. [28]

NETosis'in bronşektazideki özellikli yerini ise şu şekilde açıklayabiliriz: Bronşektazide bu mekanizma hastalığın ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır. Aşırı NET oluşumu, devam eden havayolu inflamasyonuna katkıda bulunur ve doku hasarı meydana gelir. NET'lerin birikmesi ayrıca balgam viskozitesini artırarak mukosilkiyer klirensi engeller ve bakteriyel kolonizasyonu teşvik eder. Balgamda NE, MPO gibi NET bileşenlerinin yüksek seviyeleri, hastalık şiddeti ve alevlenme sıklığı ile korelasyon göstermektedir. [28] Örneğin; stabil bronşektazili 152 hasta üzerinde yapılan bir çalışma, balgam nötrofilik inflamasyonunun hastalığın şiddeti, süresi ve FEV1 ile ölçülen akciğer fonksiyonlarındaki azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir. [39] Hücre dışı DNA'yı bozmak için NETosis yolaklarının hedeflenmesi, bronşektazi hastalarında inflamasyonu azaltmak ve klinik sonuçları iyileştirmek için potansiyel bir terapötik strateji olarak düşünülebilir.[28]

2.3.5. Yapısal Havayolu Hasarı

Yapısal havayolu hasarı bronşektazi patogenezinin ayırt edici özelliğidir ve kendi kendini devam ettiren enfeksiyon, inflamasyon ve bozulmuş mukosiliyer klirens döngüsünden kaynaklanır. Tekrarlayan enfeksiyonlar ve kronik inflamasyon bronş epitelinin, düz kasın ve elastik dokunun tahrip olmasına yol açarak kalıcı bronşiyal dilatasyonla sonuçlanır. Nötrofil kaynaklı proteazlar, özellikle nötrofil elastaz ve matriks metaloproteinazlar, hava yolu duvarının yapısal bileşenlerini bozarken, TNF-alfa ve IL-1β gibi pro-inflamatuar sitokinler doku hasarını şiddetlendirir. Bu yapısal yeniden şekillenme mukosiliyer işlevi bozarak daha fazla mikrobiyal kolonizasyonu kolaylaştırır ve inflamasyonu sürekli kılar.[40]
Doku hasarına yanıt olarak çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen matriks metalloproteinazlar (MMP'ler) kolajen yapısını bozar ve akciğer dokusunun yeniden şekillenmesinden (remodelling) de sorumludur. Kronik inflamasyonda MMP'lerin aşırı ekspresyonu aşırı doku yıkımına yol açabilir. Bronşektazik hastaların akciğerinde özellikle bazı MMP'lerin etkin olduğu gözlemlenmiştir. MMP-2, daha az şiddette hava yolu remodellingi olan hastalarda artmıştır. MMP-8 ile (nötrofillere özgü granüllerden salınan) MMP-9 ise yapısal hava yolu hasarı fazla olan hastalarda yükselmiştir. MMP-9 ekspresyonu P. aeruginosa tarafından artırılır. [41]

Antimikrobiyal peptitler (AMP'ler) doğuştan gelen immun yanıtın bir parçasını oluşturur. Başta gelen AMP'ler arasında LL-37, defensinler, lizozim ve laktoferrin bulunmaktadır. Akciğerde, bu peptitler öncelikle solunum epitel hücreleri tarafından, aynı zamanda makrofajlar ve nötrofiller tarafından üretilir ve hava yolu mukozasında bulunur. Doğrudan antimikrobiyal aktivite gösterirler, ancak aynı zamanda pro ve anti-inflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu indüklerler ve epitel hücre onarımına katkıda bulunurlar. Bununla birlikte, bronşektazi akciğerinin düzensiz inflamatuar ortamında, AMP'ler kronik inflamasyonun sürdürülmesine katkıda bulunur. Daha yüksek AMP seviyeleri bronşektazide kronik P. aeruginosa enfeksiyonu ile bağlantılı iken, LL-37 de daha kötü akciğer fonksiyonu ile ilişkilidir.[41]

2.3.6. Eozinofilik İnflamasyon

Nötrofilik inflamasyon, bronşektazide baskın inflamatuar endotip olarak kabul edilmiştir. Ancak, son zamanlarda eozinofilik inflamasyonun da, bronşektazi hastalarının bir alt grubunda rol oynadığı kabul edilmiştir. Bronşektazi hastalarında yüksek kan eozinofil seviyeleri daha sık alevlenmeler, hastaneye yatışlarda artış ve daha kötü solunum fonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. [39] Eozinofiller, atopik ve alerjik akciğer hastalıklarında iyi bilinen bir rol oynayan tip 2 T-helper (Th2) inflamasyonun belirteçleridir. Balgam eozinofilisi, inhaler kortikosteroidlere yanıtı daha iyi olan astım ve KOAH endotiplerini tanımlamak için altın standarttır. Astımı olmayan bronşektazi hastalarında balgam eozinofili, bronkodilatörün daha iyi reverzibilitesi ve IL-13 dahil olmak üzere Th2 yanıtının diğer balgam belirteçleri ile ilişkilendirilmiştir.

Bir çalışmada bronşektazi hastalarının %22,6'sında balgam eozinofil sayısı %3'ün üzerinde bulunmuştur. Özellikle, kan eozinofil sayısının 300'ün üstünde olmasının balgam eozinofili ile korele olduğu ve bunun havayolundaki Th2 inflamasyonunun güvenilir bir biyomarkerı olduğu gösterilmiştir. P. aeruginosa için antibiyotik tedavisi sonrasında, eozinofilik hastalar eozinofilik olmayan hastalara kıyasla daha erken alevlenme yaşamışlardır.
Fraksiyonel ekshale nitrik oksit (FeNO), eozinofilik hava yolu inflamasyonunun iyi bilinen, noninvaziv bir biyomarkerı olup, en sık astım değerlendirme ve izlemesinde kullanılır. Ancak bronşektazide, kullanımı daha nüanslıdır. Bronşektazide baskın inflamatuar patern nötrofiliktir ve bu durumda FeNO düzeyleri normal sınırlar içinde ve hatta düşük olma eğilimindedir, bu da FeNO'yu bu popülasyonda tek başına güvenilir bir belirteç olmaktan çıkarır. Bununla birlikte, astım-bronşektazi örtüşmesi, ABPA veya eozinofilik bronşektazi dahil olmak üzere eozinofilik inflamasyon gösteren bir hasta alt grubunda, yüksek FeNO düzeyleri gözlemlenebilir.

Kortikosteroidler ve biyolojik ajanlar dahil olmak üzere Th2 aracılı akciğer hastalığı için kullanılan tedaviler, şu anda bronşektazide önerilmemektedir. Bronşektazide inhale flutikazonun randomize kontrollü bir çalışmasının post hoc analizi, kan eozinofil sayısı >300 hücre/μL olan hastaların, eozinofilik olmayan hastalara kıyasla yaşam kalitesinde

daha büyük bir iyileşme gösterdiğini ortaya koymuştur. 12 hastadan oluşan bir vaka serisi, kan eozinofil sayısı >300 hücre/μL olan bronşektazi hastalarında monoklonal antikorlar mepolizumab ve benralizumab ile tedavi sonrasında akciğer fonksiyonlarında, kronik semptomlarda ve alevlenmelerde iyileşme olduğunu göstermiştir. Bu raporları doğrulamak için büyük ölçekli prospektif çalışmalar gereklidir. Th2 inflamasyonunu hedef alan tedavilere rehberlik etmek için Th1 ve Th2 inflamatuar endotipleri ve bunların ilgili biyobelirteçleri arasındaki etkileşimin daha fazla araştırılması gereklidir.[41]

2.4. Bronşektazi nedenleri

Bronşektazide farklı etiyolojilerinin anlaşılması, doğru tanı, etkili yönetim ve hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi için çok önemlidir. Aşağıda bronşektazi nedenleri sıralanmıştır.

2.4.1. Post-Enfeksiyöz

Bronşektazi nedenleri içinde en yaygını enfeksiyon sonrası gelişen bronşektazilerdir. Genellikle bakteriyel (örn. H. influenzae, P. aeruginosa, Klebsiella), viral (RSV, influenza, adenovirüs, kızamık) ve mikobakteriyel enfeksiyonlar (örn. tüberküloz, tüberküloz dışı mikobakteriler) sebebiyle oluşur. Fakat bu mikroorganizmaların hangi şartlarda, hangi hasta gruplarında bronşektaziye neden olabileceğini önceden belirlemek zordur, mekanizma iyi aydınlatılamamıştır.[15,42]

Post-enfeksiyöz bronşektazi için olası mekanizma; erken çocukluk döneminde gelişen, akciğerde yapısal hasara neden olan, şiddetli, tekrarlayan ve tedavi edilmeyen ciddi bir enfeksiyon varlığıdır. Zaman içinde kalıcı enfeksiyon bronşektazi ile sonuçlanabilir.
Bir hastada bronşektazi geliştiğinde, aynı organizmaların çoğu hasarlı bronşlarda kolonize olur ve devam eden hasara ve epizodik enfeksiyöz alevlenmelere neden olabilir. En tipik olarak bulunan organizmalar Haemophilus türleri (hastaların %47-55'i) ve Pseudomonas türleridir (hastaların %18-26'sı).[43]

Mukosiliyer klirens, pulmoner enfeksiyona karşı önemli bir savunma mekanizmasıdır. Bronşektazi kısır döngüsünün gelişiminde bu mekanizmanın tehlikeye girmesi önemlidir. KF, PSD ve Young Sendromu'nda mukosiliyer işlev bozulur ve bronşektazi gelişir. [42]

Bronşektazinin primer nedeni olmamasına rağmen, P.aeruginosa genellikle biyofilm oluşumu ve virülans faktörlerinin salınımını içeren bir mekanizma yoluyla bronşektazili hastalarda kronik bronşiyal enfeksiyona neden olur. Bu durum, Pseudomonas türlerinin hastalığın ilerlemesine katkı sağlayabileceğini ve bu türlerle enfeksiyonun kötüleşen akciğer fonksiyonu ve artan morbidite ve mortalite ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.[33,43]

Bir diğer enfeksiyöz faktör olan Aspergillus'un astım ve kistik fibrozis hastalarında bronşektaziye yol açtığı bilinmektedir. Normal şartlar altında, inhale edilen mantar konidileri sağlık açısından tehlike oluşturmaz ve hava yollarından kolayca temizlenir. Bununla birlikte, astım ve KF hastalarında; bozulmuş hava yolu klirensi, bronşektazi gelişiminden sorumlu inflamatuar bir hava yolu yanıtı üreten organizma birikimine yol açabilir.[15]

2.4.1.1.Tüberküloz

Tüberküloz ve bronşektazi, morbidite ve mortalitenin yanı sıra özellikle gelişmekte olan ülkelerde mali açıdan da dünya çapında önemli bir yük oluşturmaktadır. Bu hastalıkların her ikisinde de kronik hava akımı obstrüksiyonunun patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır, ancak akciğer fonksiyonlarında hızlanan bir kayıp bulunmaktadır.

Tüberküloz, M. tuberculosis basilinden kaynaklanan, damlacık yoluyla bulaşan, tüm vücut sistemlerini tutabilen ama bulaştırıcılığı solunum yoluyla olan kronik bir enfeksiyon çeşididir.[44,45] En bulaştırıcı olgular, balgamda ARB pozitifliği saptanan, kaviteli akciğer veya larinks tüberkülozu olan hastalardır. Yayma negatif hastalarda bulaştırıcılık daha düşüktür. Hastanın değerlendirilmesinde anamnez, fizik muayene ve akciğer grafisi yol göstericidir; tanı bakteriyolojik incelemeyle konur, bazı durumlarda histopatolojik incelemeler de gerekebilir.[46] Tüberküloz, alveollere ulaşan M. tuberculosis basilinin

alveolar makrofajlar tarafından fagosite edilmesiyle başlar. Bakteri makrofaj içinde çoğalır ve enfekte hücrelerin yok edilmesiyle T lenfositlerin de katıldığı immün yanıt sonucu granülom oluşur. Hastalık progresyonu ve akciğer hasarı, konağın immün yanıt gücüne bağlıdır. TNF-alfa granülom oluşumunda anahtar rol oynar; aşırı veya erken salınımı ise inflamasyon ve doku hasarını artırır. Ayrıca, akciğer hasarında MMP düzeyleri de belirleyicidir.[45,47]

Granülomlar, tüberkülozun ayırt edici özelliğidir ve tedavi tamamlandıktan yıllar sonra bile görülebilir. İlerleyen TB'de mononükleer inflamatuar hücreler çekirdek yapıyı oluşturur; epiteloid hücreler, dev hücreler ve köpüklü makrofajlar gelişir. Granülomlar ayrıca T ve B lenfositler ile fibroblastları içerir. Fibrotik kapsülleşme, fibroblastlar ve TGF-β1 gibi sitokinler aracılığıyla enfekte dokuyu sınırlayarak fayda sağlayabilir, ancak aşırı fibrozis traksiyon bronşektazisine yol açabilir. Anti-TB tedavisinin tamamlanmasını takiben, erken TB bulgularının karakteristik radyolojik bulgusu olan, kenarları doğrusal dallanan sentrilobüler nodüller (tomurcuklanan ağaç) hem boyut hem de yoğunluk olarak geriler ve azalır. Lobüler konsolidasyonlar, sentrilobüler nodüllere dönüşür, bunlar daha sonra daha da küçülerek rezidüel fibrotik değişikliklere neden olur. [47]

2.4.1.2. Tüberküloz Sonrası Akciğer Hastalığı (PTLD)

Tüberküloz yükünün fazla olduğu ülkelerde, post-tüberkülozun (post-TB) bronşektazinin başlıca nedenlerinden biri olduğu düşünülmektedir. Örneğin, Hindistan'da bronşektazinin en sık görülen etiyolojisi %35,5 ile post-TB olmuştur.[47] Özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde post-TB bronşektazi önemli bir yük oluşturmasına rağmen, post-TB bronşektazinin klinik özellikleri ve sonuçları çok az tanımlanmıştır. Post-TB bronşektazi daha düşük VKİ, daha sık hemoptizi, solunum örneklerinden daha yüksek NTM izolasyon oranları ve daha düşük FEV1 ile ilişkilidir. [44] Post-TB bronşektazilerde hastalık şiddeti ve alevlenme riski daha yüksektir.

PTLD ise, "geçirilmiş pulmoner tüberküloz nedeniyle var olduğu düşünülen semptomlar olsun ya da olmasın, kronik solunum sistemi anormalliğine dair kanıt" olarak tanımlanmıştır.[48]

Klinik açıdan bakıldığında, TB tedavisini tamamlayan bireylerin büyük bir kısmı hala öksürük, halsizlik, nefes darlığı, merdiven çıkmada zorluk veya günlük faaliyetlerini yürütmede zorluk gibi belirti ve semptomlar bildirmektedir. PTLD, bu kişilerin yaşam kalitesini etkiler ve ölüm riskini artırır. Bu nedenle, tüberküloz tedavisi sonrası yakın takip önemlidir. Toraks görüntülemesi ile bronşektazi, fibrozis, kaviteler, plevral kalınlaşma, pulmoner hipertansiyon, sekonder bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar gibi çeşitli durumlar tespit edilebilir. Gecikmiş tanı ve uygun olmayan tedaviler PTLD'nin gelişmesinde eş faktörler olarak kabul edilmiştir.[48]

Akut pulmoner TB hastalığı (özellikle çok ilaca dirençli TB) sonrasında, çeşitli inflamatuar yolaklar tarafından akciğer dokusuna bir dizi zarar verilebilir ve bu da TB sonrasında pulmoner bozukluğa yol açabilir. Diğer etiyolojiler gibi, tüberküloz sonrası bronşektazi de bronşiyal dilatasyon ile karakterizedir ve bu dilatasyon, diğer patojenik mikroorganizmaların neden olduğu bronşiyal enfeksiyonların odak noktası haline gelebilir.[48]

Akciğer dokusundaki nihai hasar ve bronşektazi alanlarının oluşumu, konakçı, patojen ve çevre ile ilgili faktörlerin etkileşiminin sonucudur. Konakçının bağışıklık tepkisi, enfeksiyöz saldırılara karşı inflamatuar tepkinin yoğunluğunu belirler. Daha virülan patojen suşlar veya immünosupresif hastalarda görüldüğü gibi enfeksiyonun daha fazla yayılmasına elverişli ortamlar da bronşektazinin daha şiddetli seyri ile ilişkilendirilmiştir. TB hastalığı sonrası daha şiddetli bronşektazi ile ilişkili olduğu kanıtlanmış başlıca faktörler arasında sigara içme, biyoyakıtlara maruz kalma ve silika bulunmaktadır. [48] Bronşektazi, TB sonrası sık görülen bir sekeldir ve çeşitli belirti ve semptomların yanı sıra, hastaların yaşam kalitesini etkileyebilecek tekrarlayan alevlenmelerle ilişkilidir ve hastaların yaşam kalitesini etkileyebilir. TB sonrası bronşektazi hastaları, obstrüktif veya mikst ventilasyon disfonksiyonu, sık NTM veya P. aeruginosa izolasyonu, diğer etiyolojilere sahip bronşektaziye göre daha yüksek alevlenme ve hastaneye yatış oranları ve daha kötü yaşam kalitesi gibi bazı klinik özellikleri paylaşmaktadır. Post-TB bronşektazinin en önemli radyolojik bulgusu, üst loblarda baskın bir yerleşimdir. En yaygın morfolojisi silindirik bronşektazidir, ancak kistik bronşektazinin varlığı da sıktır. Pulmoner tutulumun derecesi büyük ölçüde değişebilir. Bronşektazinin sekelleri, sigara

kullanımı, HIV enfeksiyonu, tedaviye başlamakta gecikme, sosyoekonomik durum ve hastanın inflamatuar yanıt profili gibi çeşitli risk faktörlerinden etkilenebilir. Ayrıca post-tb bronşektazinin diğer etiyolojilere göre daha yüksek oranda hemoptizi atakları ile seyrettiği görülmektedir. [45,47,48]

Post-TB bronşektazi hastalarının balgamda mikrobiyolojik incelemesi (diğer bronşektazi etiyolojilerinde olduğu gibi) önemli bir önlemdir. Ancak, mantar ve atipik mikobakterilerin kapsamlı bir şekilde teşhis edilmesi de gereklidir. Pulmoner rehabilitasyon, tüberküloz sonrası bronşektazinin yönetiminde temel yaklaşımlardan biridir. Üst lob bronşektazisinin yaygınlığı göz önüne alındığında, mukus drenajına yardımcı olmak için özellikle başvurulmalıdır. Tüberküloz sonrası bronşektazi hastalarının çoğu için ana hedefler, inflamasyonu hafifletmek ve akciğer enfeksiyonlarını tedavi ederken hava yollarının temizliğini en üst düzeye çıkarmaktır. Bu önlemler, daha fazla yapısal hasarı durdurarak akciğerleri koruyucu bir etki sağlayabilir.[48]

2.4.2. İmmun Sistem İlişkili Nedenler

İmmun yetmezlik sendromları, doğuştan veya sonradan edinilebilir. Hastalığın türüne, bağışıklık yanıtın gücüne ve hastalığın ortaya çıkış zamanına göre edinilmiş akciğer enfeksiyonları sonucunda, bronşektaziler meydana gelebilir. Hipogamaglobülinemili hastalar, genellikle çocukluk çağında tekrarlayan sinüs veya akciğer enfeksiyonları ile başvururlar, ancak bu bozukluk tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olmayan yetişkinlerde de teşhis edilmiştir. Gammaglobulin replasmanı enfeksiyonların sayısını ve bunun sonucunda ortaya çıkan akciğer hasarını azaltabileceğinden, tanının konulması önemlidir. Hipogamaglobülinemilerin içinde İmmünoglobulin G (IgG) alt sınıf eksikliği, X'e bağlı agamaglobülinemi, İmmünoglobulin A (IgA) eksikliği, İmmünoglobulin M (IgM) eksikliği, İmmünoglobulin E (IgE) eksikliğini sıralamak mümkündür.

2.4.2.1. IgG Alt Sınıf Eksikliği

IgG alt sınıf eksikliği, özellikle IgG2'yi içeren, tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonları olan hastalarda bronşektazi gelişimine önemli ölçüde katkıda bulunur. Normal toplam IgG

düzeylerine rağmen, bu hastalar S. pneumoniae ve H. influenzae gibi kapsüllü bakterilere karşı yeterli bağışıklık tepkisi gösteremezler ve bu da onları kronik alt solunum yolu enfeksiyonlarına yatkın hale getirir. Çalışmalar, bronşektazi hastalarının önemli bir kısmında, özellikle daha hafif veya idiyopatik formlarda IgG alt sınıf eksikliklerinin tespit edildiğini göstermiştir. Görüntüleme sıklıkla bronş duvarında kalınlaşma ve mukus tıkanıklığı ortaya çıkarır. Klinik yönetim, polisakkarit antijenlerine karşı aşılama içerir ve tekrarlayan enfeksiyonları veya ilerleyici akciğer hastalığı olan hastalarda profilaktik antibiyotikler veya intravenöz immünoglobulin (IVIG) tedavisi düşünülebilir. Erken tanı, hava yolu yapısal hasarını ve akciğer fonksiyonunun bozulmasını önlemek için çok önemlidir.[49]

2.4.2.2. X'e Bağlı Agammaglobülinemi (XLA)

XLA, Bruton tirozin kinaz (BTK) genindeki mutasyonların neden olduğu nadir, kalıtsal bir immün yetmezliktir ve B hücresi olgunlaşmasının bozulmasına ve immünoglobulinlerin neredeyse tamamen yokluğuna yol açar. Etkilenen bireyler genellikle bebeklik döneminde, özellikle solunum yollarında tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar gösterir. Erken tanı ve immünoglobulin replasman tedavisi uygulanmasına rağmen, XLA hastalarında kümülatif pulmoner enfeksiyonlar nedeniyle bronşektazi gelişme riski yüksektir. HRCT'de genellikle birden fazla lobda silindirik veya kistik bronşektazi görülür. IgG düzeylerini korumayı amaçlayan ömür boyu IVIG uygulaması, tedavinin temel taşıdır. Buna rağmen, kronik akciğer hasarı ilerleyebilir ve bazı hastalar sonunda akciğer nakli gerektirebilir. XLA hastalarının uzun süreli bakımında sıkı enfeksiyon kontrolü ve klinik takip esastır.[50]

2.4.2.3. Selektif IgA Eksikliği

Selektif IgA eksikliği, IgG ve IgM düzeyleri normal kalırken serum IgA düzeylerinin yokluğu veya belirgin şekilde azalması ile karakterize edilen en yaygın primer immün yetmezliktir. Birçok kişi asemptomatik kalmakla birlikte, semptomatik olanlar sıklıkla tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları yaşarlar. Kronik sinüzit ve tekrarlayan pnömoni yaygındır ve bazı hastalarda tekrarlayan enfeksiyonlar bronşektazi gelişimine yol açar. Akciğer tutulumu genellikle hafiftir, ancak enfeksiyonlar iyi kontrol edilmezse

ilerleyebilir. Tanı genellikle dört yaşından sonra konur ve tedavi, aşılar ve antibiyotik tedavisi yoluyla enfeksiyonların önlenmesine odaklanır. Eşzamanlı IgG alt grup eksikliği veya sık görülen şiddetli enfeksiyonlar olmadıkça IVIG genellikle endike değildir. IgA eksikliği ve bronşektazisi olan hastalar, ilerleyici akciğer hasarı olasılığı nedeniyle uzun süreli takip gerektirir.[51]

2.4.2.4. Selektif IgM Eksikliği

Selektif IgM eksikliği, normal IgG ve IgA düzeylerinin varlığında düşük serum IgM düzeyleri ile karakterize nadir bir immün yetmezliktir. Klinik belirtiler büyük ölçüde değişir; bazı bireyler asemptomatik iken, diğerleri tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, alerjik hastalıklar veya otoimmün belirtilerle başvurur. Alt solunum yolunu tutan enfeksiyonlar, kronik inflamasyon ve sonunda bronşektazi gelişimi ile ilişkili oldukları için özellikle önemlidir. Büyük ölçekli çalışmalar sınırlı olsa da, vaka serileri etkilenen bireylerde bronş duvarında kalınlaşma ve silindirik bronşektazi olduğunu ortaya koymuştur. Tedavinin temelini destekleyici yaklaşımlar oluşturur; sık enfeksiyon geçiren olgularda ise antibiyotik profilaksisi gerekebilir. IVIG tedavisi nadiren kullanılır, kombine immünoglobulin eksiklikleri durumunda düşünülebilir. Nadir görülmesi nedeniyle, selektif IgM eksikliği sıklıkla teşhis edilemez. Klinisyenlerin farkındalığı, erken müdahale ve yapısal akciğer hasarının önlenmesi için çok önemlidir.[52]

2.4.2.5. IgE Eksikliği

Yaygın olarak bilinen izole IgE eksikliği klinik sendromu olmasa da, immünolojik değerlendirmelerde bazen düşük IgE düzeyleri görülebilir. Diğer immünoglobulin eksikliklerinden farklı olarak, düşük IgE düzeyleri tekrarlayan enfeksiyonlar veya bronşektazi riskinin artmasıyla kesin olarak ilişkilendirilmemiştir. Aksine, yüksek IgE, pulmoner hastalıklarda, özellikle ABPA gibi durumlarda, hem tanısal hem de prognostik olarak kullanıldığı için klinik olarak daha önemlidir. Bu nedenle, IgE eksikliği şu anda bronşektazinin patogenezinde sınırlı bir öneme sahiptir ve literatürde rolü büyük ölçüde belirsizdir.[53]

2.4.2.6. HIV/AIDS (Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu)

Bronşektazi, HIV/AIDS hastalarında, özellikle antiretroviral tedavi (ART) sayesinde uzun süre hayatta kalanlarda, önemli bir pulmoner komplikasyon olarak ortaya çıkmıştır. Patogenezi çok faktörlüdür ve tekrarlayan pulmoner enfeksiyonlar, kronik hava yolu inflamasyonu ve immün disregülasyonun bir kombinasyonunu içerir. ART öncesi dönemde, P. jirovecii, M. tuberculosis ve H. influenzae gibi fırsatçı enfeksiyonlar bronşiyal yıkımda baskın bir rol oynamaktaydı. Günümüzde, ART bu enfeksiyonların insidansını azaltmış olsa da, kronik akciğer inflamasyonu devam etmekte ve bronşektazi, CD4 sayıları nispeten korunmuş hastalarda bile gelişebilmektedir. HIV ile ilişkili bağışıklık disregülasyonu, TNF-alfa ve IL-8 artışıyla birlikte sitokin ortamının değişmesine katkıda bulunur ve nötrofilik inflamasyon ile hava yolu remodelingini teşvik eder. Birkaç kohort çalışması, HIV pozitif hastalarda genel popülasyona kıyasla radyolojik olarak kanıtlanmış bronşektazi prevalansının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu hastalar sıklıkla kronik prodüktif öksürük, nefes darlığı ve tekrarlayan alevlenmelerle başvururlar. HRCT taramalarında genellikle silindirik veya variköz tip bronşektazi saptanır; en sık tutulum alt loblarda görülür. Tedavi stratejileri diğer bronşektazi nedenleri ile benzerdir, ancak potansiyel immünosupresyon, koenfeksiyonlar ve ART etkileşimlerini dikkate alacak şekilde uyarlanmalıdır. Erken tanı ve kapsamlı bakım, bu popülasyonda uzun vadeli pulmoner komplikasyonları hafifletmek için çok önemlidir.[54]

2.4.3.Genetik ve Konjenital Nedenler

2.4.3.1. Kistik Fibrozis

Kistik fibrozis, CFTR genindeki otozomal resesif mutasyonların sonucu olarak ortaya çıkan, bronşektazinin iyi bilinen genetik bir nedenidir. Bu mutasyonlar klorür taşınmasını bozar ve hava yollarını tıkayan, kronik enfeksiyon ve inflamasyonu teşvik eden dehidre, viskoz sekresyonlara yol açar. Klasik KF'li bireylerin neredeyse tamamı sonunda bronşektazi geliştirir ve görüntüleme yöntemlerinde tipik olarak mukus tıkaçları ve bronş duvarında kalınlaşma görülür. CFTR modülatörleri ile olan tedaviler ve yoğun pulmoner

bakımlara rağmen, bronşektazi, hastalığın belirgin bir özelliği olmaya devam etmekte ve morbidite ve mortaliteye önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. [32]

2.4.3.2. Primer Siliyer Diskinezi

PSD, siliyer yapı ve işlev bozukluğu ile karakterize, genetik olarak heterojen bir hastalıktır ve mukosiliyer klirens bozukluğu, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları ve bronşektaziye yol açar. DNAH11 gibi genlerdeki mutasyonlar sıklıkla bu hastalıkla ilişkilidir. Hastalar genellikle situs inversus (Kartagener sendromu) ile başvurur ve zamanla akciğer fonksiyonlarında progresif bir düşüş gösterir. HRCT taramalarında, özellikle orta ve alt akciğer bölgelerinde yaygın silindirik bronşektazi saptanır.[29,31]

2.4.3.3. Alfa-1 Antitripsin Eksikliği (AATD)

Yetersiz anti-proteaz aktivitesi ile karakterize genetik bir bozukluk olan alfa-1 antitripsin eksikliği, kontrolsüz nötrofil elastaz aktivitesine ve elastik dokunun tahribatına yol açar. AATD, öncelikle panasiner amfizem ile ilişkili olmakla birlikte, muhtemelen proteaz aracılı yapısal hasar ve onarım bozukluğu mekanizmaları yoluyla hastaları bronşektaziye yatkın hale getirir. AATD'li her hastada, amfizemle birlikte görülebilen hava yolu dilatasyonunu değerlendirmek için HRCT tetkiki yapılmalıdır.[55]

2.4.3.4. Williams–Campbell Sendromu

Williams–Campbell sendromu, subsegmental bronşlarda (genellikle 4. ve 6. derece) kıkırdak halkaların eksikliği veya yokluğu ile karakterize, son derece nadir görülen bir konjenital bozukluktur. Bu kusur, hava yolu kollapsına, mukus göllenmesine ve etkilenen akciğer segmentlerinde kistik bronşektazi gelişimine yol açar. Sendrom çocukluk çağında ortaya çıkabilir, ancak bazen yetişkinlikte de görülür ve görüntüleme, periferik akciğer bölgelerinde karakteristik bronş kollapsı ve kistik bronşektazi varlığını ortaya koyar.[56]

2.4.3.5. Mounier–Kuhn Sendromu

Trakeobronkomegali olarak da bilinen Mounier–Kuhn sendromu, trakeobronşiyal düz kas ve elastik dokunun zayıflaması veya atrofisi sonucu ortaya çıkan nadir bir konjenital hastalıktır. Etkilenen bireylerde trakea ve ana bronşlarda belirgin genişleme olur ve bu da özellikle santral hava yollarında kronik öksürük, balgam üretimi, tekrarlayan enfeksiyonlar ve bronşektaziye yol açar. Tanı, trakea dilatasyonu ve bronşiyal anormalliklerin karakteristik BT bulgularına dayanılarak konur.[57]

2.4.3.6. Young Sendromu

Young sendromu, obstrüktif azoospermi-sinopulmoner enfeksiyon sendromu olarak da bilinir. Bronşektazi, kronik sinüzit ve epididimal obstrüksiyona bağlı erkek infertilitesi üçlüsü ile karakterize nadir bir genetik bozukluktur. Altta yatan mekanizmanın, solunum ve üreme sistemlerini etkileyen mukosiliyer disfonksiyon olduğunu ve bu durumun viskoz mukus, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları ve yapısal hava yolu hasarına yol açtığı düşünülmektedir. Young sendromunda akciğer fonksiyonu genellikle hastalığın erken evrelerinde korunur, ancak görüntüleme yöntemleri genellikle yetişkinlikte gelişen alt lob bronşektazisini gösterir. Tanı için, kistik fibrozis ve diğer siliyer bozuklukların ekarte edilmesi gerekir. Tedavi, hava yolu temizliğinin artırılması ve enfeksiyon kontrolüne odaklanır; üreme sistemi ile ilgili sorunlar ise infertilite tedavisi ile giderilebilir.[58]

2.4.3.7. Marfan Sendromu

Marfan sendromu, fibrillin-1'i kodlayan FBN1 genindeki mutasyonların neden olduğu otozomal dominant bir bağ dokusu bozukluğudur. Kardiyovasküler ve iskelet sistemi bulguları en sık görülen klinik özellikler olmakla birlikte; pulmoner tutulumda spontan pnömotoraks, amfizem, apikal fibrozis ve özellikle bronşektazi yer alır. Bronşektazi, hastalığa özgü ekstraselüler matriks anomalilerinden kaynaklanır ve hava yolu duvarının bütünlüğü bozulur; kistik veya silindirik bronşektaziye yatkınlık oluşur. HRCT, bronşektazik değişiklikleri gösterir. Bronşektazi primer tanı kriteri olmasa da, bazı

hastalarda varlığı Marfan ile ilişkili akciğer patolojisinin heterojenliğini vurgular ve bronş duvarındaki bağ dokusu hassasiyetini gösterir.[59]

2.4.3.8. Kıkırdak-Saç Hipoplazisi (KSH)

KSH, RMRP genindeki mutasyonların neden olduğu nadir bir otozomal resesif iskelet displazisidir ve kısa uzuvlu cücelik, ince ve seyrek saçlar ve kombine immün yetmezlik ile kendini gösterir. Finlandiya'da yapılan bir kohort çalışması, KSH hastalarında bronşektazi prevalansının yüksek olduğunu ve HRCT bulgularının önemli bir alt grupta bronşiyal dilatasyon gösterdiğini bildirmiştir. Bu durum, mukosiliyer klirensin bozulması, tekrarlayan enfeksiyonlara yol açan bağışıklık fonksiyon bozukluğu ve çocuklukta başlayan ve yaşla birlikte ilerleyebilen yapısal hava yolu hasarına atfedilmektedir. Tedavi, uzun vadeli solunum morbiditesini azaltmak için immünolojik takip, enfeksiyon kontrolü ve düzenli akciğer görüntülemesi dahil olmak üzere multidisipliner yaklaşım gerektirir. [60]

2.4.3.9. Sarı Tırnak Sendromu

Sarı tırnak sendromu, sarı, distrofik tırnaklar, primer lenfödem ve kronik sinüzit, plevral efüzyon ve bronşektazi gibi solunum belirtileri ile karakterize, idiyopatik bir lenfatik bozukluktur. Hastaların yaklaşık %40'ında bronşektazi gelişir. Görüntülemede sıklıkla alt loblarda daha yaygın olan silindirik bronşektazi görülür. Tedavi, sekresyon temizliğinin artırılmasına odaklanır ve uzun süreli makrolid tedavisi alevlenme sıklığını azaltmaya yardımcı olabilir. Erken tanı ve destekleyici pulmoner tedavi, bu nadir ancak klinik olarak önemli sendromda akciğer fonksiyonunun korunması için çok önemlidir.[61]

2.4.4.Alerjik-İmmünolojik Nedenler

2.4.4.1. Alerjik Bronkopulmoner Aspergillozis

ABPA, astım veya kistik fibrozis hastalarında sıklıkla görülen, A.fumigatus'a karşı aşırı duyarlılığın artması sonucu ortaya çıkan bir immünolojik bozukluktur. Hastalık,

tekrarlayan pulmoner infiltratlar, bronkospazm, periferik eozinofili, serum IgE düzeyinde artış ve karakteristik bronşektazi gelişimi ile kendini gösterir; bronşektazi genellikle BT görüntülemede merkezi ve proksimal olarak görülür. Erken tanı, kortikosteroidler ve antifungal ajanlarla tedavi, geri dönüşümsüz yapısal akciğer hasarına ilerlemesini önlemek için çok önemlidir. [62] Tanı kriterleri arasında; periferik eozinofili varlığı, total serum IgE'nin > 1000 IU/mL olması, Aspergillus spesifik IgE ve Aspergillus deri testinin pozitifliği mevcuttur.[15]

2.4.4.2.Eozinofilik Granülomatozis ve Polianjiitis (EGPA)

EGPA, eski adıyla Churg–Strauss sendromu, yetişkinlerde astım, doku eozinofilisi ve nekrotizan granülomatöz inflamasyon ile karakterize, nadir görülen ANCA ile ilişkili küçük ve orta boy damar vaskülitidir. Akciğer tutulumu hastaların yaklaşık %40-70'inde mevcuttur ve hastalığın erken döneminde geçici pulmoner infiltratlar şeklinde ortaya çıkar, ardından bronşektazi ve küçük hava yolu obstrüksiyonu gibi kronik hava yolu değişiklikleri görülür. Toraks BT'de sıklıkla hava yolu anormallikleri ve parankimal opasiteler birlikte görülür. EGPA ile ilişkili bronşektazi, kalıcı eozinofilik inflamasyon, vaskülit ve bunun sonucunda ortaya çıkan yapısal remodelingi yansıtır. İnflamasyonu kontrol altına almak ve uzun vadeli akciğer hasarını hafifletmek için kortikosteroidler ve Mepolizumab gibi biyolojik ajanlar dahil olmak üzere immünosüpresanlar ile tedavi esastır.[63]

2.4.5.Otoimmün ve Bağ Doku Hastalıkları İlişkili Nedenler

2.4.5.1. Romatoid Artrit (RA)

RA, pulmoner belirtileriyle giderek daha fazla tanınmaktadır ve bronşektazi, sık görülen ve klinik olarak önemli bir eklem dışı bulgudur. Görüntülemeye dayalı tanı odaklı çalışmalarda prevalans tahminleri %22,6'ya ulaşmaktadır. Özellikle, RA'da bronşektazi yaşlılık, daha uzun hastalık süresi, seropozitiflik, CFTR ve HLA varyantları gibi genetik belirteçlerle ilişkilidir. Randomize kontrol verileri, bronşektazi olan RA hastalarının, bronşektazi olmayan RA hastalarına kıyasla önemli ölçüde daha yüksek mortaliteye sahip

olduğunu göstermektedir. Patofizyolojik olarak, kronik eklem ve hava yolu inflamasyonu, mukosiliyer klirens bozukluğu, tekrarlayan pulmoner enfeksiyonlar ve otoimmün aracılı doku hasarı, bronş duvarının tahribatına katkıda bulunur. Bu bulgular, RA'da, özellikle seropozitif bireylerde ve uzun süredir hastalığı olup solunum semptomları olanlarda akciğer taramalarının önemini vurgulamaktadır.[64]

2.4.5.2. Sjögren Sendromu

Primer Sjögren sendromu (pSS), öncelikle ekzokrin bezleri hedef alan ancak sıklıkla solunum sistemini de etkileyen sistemik bir otoimmün hastalıktır. HRCT çalışmalarında bronşektazi prevalansının %7 ile %54 arasında değiştiği ve sıklıkla alt loblarda silindirik değişikliklerin görüldüğü bildirilmektedir. pSS'de hava yolu tutulumu, küçük hava yolu hastalığından bronşektazi ve bronşiyolitis obliteransa kadar uzanan bir spektrumu içerir ve asemptomatik hastalarda bile görülür. pSS'de bronşektazi için risk faktörleri arasında tanı anında ileri yaş, anti-Ro/SS-A düşüklüğü ve anti-düz kas antikorları yüksekliği gibi spesifik immünolojik belirteçler bulunur. pSS hastalarının %65 kadarında subklinik pulmoner tutulum olabileceği göz önüne alındığında, ilerlemeyi önlemek ve komplikasyonları yönetmek için bazal toraks görüntüleme ve solunum fonksiyon testi gibi tetkikler önerilir.[65]

2.4.5.3. Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)

SLE, akciğerler dahil olmak üzere birçok sistemi etkileyen kronik bir otoimmün hastalıktır. Hastaların yaklaşık %20'sinde bronşektazi saptanır ve sıklıkla interstisyel akciğer hastalığı, lenfadenopati ve plevral tutulum ile birlikte görülür. Bronşektazinin gelişimi, kronik hava yolu inflamasyonu, immün kompleks birikimi, tekrarlayan enfeksiyonlar (genellikle immünosupresyona bağlı) ve vaskülit ile ilişkili mikroanjiyopatiye bağlıdır. Bazı hastalarda normal solunum fonksiyon testlerine rağmen HRCT'de tesadüfen saptanan yapısal akciğer değişiklikleri vardır, bu da solunum semptomları olan SLE hastalarında görüntüleme ihtiyacını vurgulamaktadır. Bronşektazi yaşam kalitesinin düşmesine katkıda bulunur ve uzun vadede tedaviyi etkileyebileceğinden erken tanı çok önemlidir.[66]

2.4.5.4. Sistemik Skleroz (Skleroderma)

Sistemik skleroz (SSc) veya skleroderma, deride fibrozis, vaskülopati ve majör organ tutulumuyla karakterize bir otoimmün bağ dokusu hastalığıdır. İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH) en sık görülen pulmoner bulgu olmakla birlikte, SSc hastalarında bronşektazi vakaları giderek daha fazla bildirilmektedir. HRCT taramalarında sıklıkla İAH ve özofagus dismotilitesi ile birlikte silindirik bronşektazi görülmektedir, bu da mekanik ve inflamatuar etiyolojilerin birlikteliğini düşündürmektedir. Potansiyel mekanizmalar arasında gastroözofageal reflü hastalığına bağlı kronik aspirasyon, immün aracılı hava yolu hasarı ve immünosüpresif tedaviden kaynaklanan tekrarlayan enfeksiyonlar yer almaktadır. Sonuç olarak SSc ile ilişkili bronşektazi, sıklıkla İAH ile birlikte görülür ve pulmoner fonksiyon bozukluğunu daha da hızlandırır. Bu nedenle semptomatik hastalarda rutin HRCT değerlendirmesi ve hava yolu temizleme stratejileri gereklidir.[67]

2.4.5.5.Ankilozan Spondilit (AS)

AS, öncelikle aksiyal iskeleti etkileyen kronik, sistemik bir inflamatuar hastalıktır, ancak pulmoner tutulum özellikle bronşektazi önemli bir bulgudur. HRCT taramaları, asemptomatik ve solunum fonksiyon testleri normal olan birçok hasta da dahil olmak üzere, AS hastalarının yaklaşık %50-70'inde bronşektazi olduğunu ortaya koymaktadır. Gözlenen bronşektazi tipik olarak silindiriktir ve plevral kalınlaşma, üst lob fibrobüllöz değişiklikler, apikal fibrozis veya amfizem ile birlikte görülebilir. Bu pulmoner değişiklikler göğüs duvarının restriktif mekaniği ve intrensek havayolu inflamasyonunun bir kombinasyonundan kaynaklanmaktadır. Solunum fonksiyon testleri genellikle restriktif bir patern ortaya koyar ve bu, doğrudan parankimal akciğer hastalığından ziyade omurga hareketliliğinin azalmasıyla bağlantılıdır. Semptom yükünden bağımsız olarak AS hastalarında subklinik bronşektazinin erken teşhis ve tedavisi için HRCT tetkiki yapılması önerilir.[68]

2.4.6.Aspirasyon İlişkili Bronşektazi

Kronik pulmoner aspirasyonun neden olduğu bronşektazi; orofaringeal içeriğin veya mide içeriğinin solunum yollarına tekrar tekrar girmesiyle kalıcı yaralanma, inflamasyon ve nihayetinde solunum yollarında yapısal hasara yol açtığında ortaya çıkar. Pediatrik popülasyonlarda, aspirasyonla ilişkili bronşektazi, kronik aspirasyonu olan çocukların yaklaşık %66'sını etkiler ve hatta bebeklerde bile hasarın ortaya çıkmasından birkaç ay sonra bronşiyal dilatasyon görülür. Şiddetli nörolojik bozukluk ve gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), riski önemli ölçüde artırır. Bronşektazisi olan yetişkinlerde de aspirasyon belirtileri görülebilir; hastaların yaklaşık %92'sinde hava yolu mukozasında renk değişikliği ve bronkoalveolar lavaj örneklerinde pepsin ve safra asitlerinde artış görülür. Aspirasyon, nötrofil ağırlıklı inflamasyon, proteaz salınımı ve mukosiliyer disfonksiyonu tetikler ve bunların tümü bronş duvarının hasar görmesine ve genişlemesine katkıda bulunur. GÖRH, bronşektazi hastalarının %26-75'inde saptanır ve daha kötü klinik sonuçlar, artan alevlenmeler ve mortalite ile ilişkilidir. Antireflü tedavileri ve aspirasyon önlemleri gibi yaklaşımlardan sonra solunum semptomlarında ve bronşektazik alevlenme oranlarında remisyon olduğu bildirilmektedir. Aspirasyonla ilişkili akciğer hasarının yaygınlığı ve etkisi göz önüne alındığında, özellikle GÖRH veya disfaji şüphesi varsa, nedeni açıklanamayan bronşektazi hastalarında videofluoroskopik yutma çalışmaları, 24 saatlik pH-impedans monitörizasyonu, bronkoskopi ve BAL dahil olmak üzere sistematik değerlendirme önerilir. Aspirasyonun erken tespiti ve yönetimi, geri dönüşü olmayan hava yolu hastalığının ilerlemesini önleyebilir ve kronik solunum morbiditesinin yükünü azaltabilir. [69]

2.4.7.İdiyopatik Bronşektazi

İdiyopatik bronşektazi, kapsamlı klinik, mikrobiyolojik, immünolojik araştırmalara rağmen tanımlanabilir bir altta yatan nedenin belirlenemediği vakaları ifade eder. Tarihsel olarak kistik fibrozis dışı bronşektazi vakalarının yaklaşık %40-50'sini temsil eden bu oran, kapsamlı tanı protokolleri kullanılan çalışmalarda son yıllarda %10-30'a düşmüştür. Patogenezin, enfeksiyon, bozulmuş mukosiliyer klirens, inflamasyon ve yapısal hava yolu hasarı gibi aynı kısır döngüyü içerdiği düşünülmektedir, ancak ilk tetikleyici hala

bilinmemektedir. Histopatolojik çalışmalar, bu hastalarda kalıcı nötrofilik ve lenfositik infiltrasyon, yüksek proteaz aktivitesi ve hava yolu duvarında bozulma olduğunu göstermektedir, bu da tanımlanmış nedenlerle ortak bir inflamatuar yolak olduğunu desteklemektedir. Klinik olarak, idiyopatik hastalar genellikle daha geç ortaya çıkarlar, daha hafif semptomlar gösterirler, ancak etiyolojileri bilinen hastalar ile benzer alevlenme oranları ve FEV_1'de düşüş oranları vardır. Tedavi stratejileri diğer bronşektazi türlerinden önemli ölçüde farklılık göstermez; hava yolu temizliği, hedefe yönelik antibiyotikler ve antiinflamatuar tedavilere odaklanır.[70,71]

2.5.Bronşektazi ve Hava Yolu Hastalıkları

2.5.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)

KOAH ve bronşektazi sıklıkla bir arada görülür ve KOAH-bronşektazi overlap sendromu olarak bilinen belirgin ve yüksek riskli bir klinik fenotip oluşturur. Bu grupta, radyolojik çalışmalar KOAH hastalarının yaklaşık %20-60'ında bronşektazi olduğunu ortaya koymaktadır. Prevalans hastalığın ciddiyeti ve alevlenme sıklığı ile artmaktadır. Patofizyolojik olarak, bu iki durum nötrofilik inflamasyon, mukosiliyer klirens bozukluğu ve enfeksiyon-inflamasyon-doku hasarı döngüsüne yol açan kalıcı bakteriyel kolonizasyon gibi temel mekanizmaları paylaşır. Hava yollarındaki inflamatuar infiltrasyon, nötrofiller, makrofajlar ve CD4+/CD8+ lenfositlerin artmasıyla karakterizedir ve proteaz aracılı bronşiyal yapının hasarına yol açar. Klinik olarak, overlap sendromlu bireyler daha sık alevlenmeler, artan hastane yatışları, akciğer fonksiyonlarında düşüş ile karakterizedir. Özellikle bronşektazi ile P. aeruginosa kolonizasyonu bir arada görüldüğünde üç kat daha yüksek mortalite riski vardır. Tedavi, KOAH tedavisini (bronkodilatörler, inhale kortikosteroidler, pulmoner rehabilitasyon), hava yolu temizleme tekniklerini, düzenli balgam mikrobiyolojisi kontrolünü ve makrolidler veya inhaler aminoglikozidler dahil olmak üzere hedefe yönelik antibiyotikleri içerir.[72]

2.5.2.Astım

Astım ve bronşektazi, özellikle şiddetli veya kontrol altında olmayan astımı olan hastalarda, belirgin bir klinik fenotip olarak sıklıkla bir arada görülür. Meta-analizler, bronşektazinin astım hastalarının yaklaşık %36'sında mevcut olduğunu ve şiddetli astım kohortlarında prevalansının %31-67'ye ulaştığını bildirmektedir. Bronşektazi ile birlikte görülen hastalarda daha sık alevlenme, daha düşük akciğer fonksiyonu, daha yüksek kan eozinofilleri ve IgE dahil olmak üzere yüksek sistemik inflamasyon belirteçleri tespit edilir. Özellikle şiddetli astımda bronşektazi eozinofilik hava yolu infiltrasyonu ile bağlantılıdır ve bu da hava yolu yeniden şekillenmesinde ve yapısal hasarda eozinofillerin rolünü vurgular. Klinik olarak bu örtüşme, eozinofil yükünü azaltmak, semptomları hafifletmek ve hastalığın ilerlemesini önlemek amacıyla; inhale kortikosteroidler, hava yolu temizleme fizyoterapileri, uzun süreli makrolid kullanımı ve anti-IL-5 ajanları gibi biyolojik tedaviler dâhil olmak üzere hedefe yönelik müdahaleleri gerektirir. Astım-bronşektazi fenotipini tanımak ve ele almak, hastalığın kontrolünü iyileştirir ve uzun dönemde yapısal ve fonksiyonel bozulmayı azaltır.[73]

2.5.3.Bronşiyolitis Obliterans (BO)

BO, konstrüktif bronşiyolit olarak da bilinir ve küçük hava yollarının fibrotik obliterasyonu ve kronik hava akımı obstrüksiyonu ile karakterize bir sendromdur. Etiyolojileri arasında akciğer veya hematopoietik kök hücre nakli (yani kronik greft-versus-host hastalığı), şiddetli inhalasyon hasarları, viral enfeksiyonlar ve toksin maruziyeti (örneğin diasetil) bulunur. HRCT'de tipik olarak mozaik atenüasyon ile hava hapsi, bronş duvarında kalınlaşma gözlemlenir. Vakaların %42'sinde, özellikle transplantasyonla ilişkili BO sendromu sonrasında bronşektazi de görülür. Pediatrik enfeksiyon sonrası BO'da, çocukların yaklaşık %56'sında ilk hasardan sonraki birkaç ay içinde bronşektazi geliştiği ve bunun sıklıkla adenovirüs enfeksiyonlarıyla bağlantılı olduğu saptanmıştır. Patofizyoloji, tekrarlayan enfeksiyonlar ve hava yolu remodelingi yoluyla proksimal hava yolu dilatasyonuna neden olan küçük hava yolu obliterasyonundan kaynaklanır. Klinik olarak BO, bronşektazi ve solunum yetmezliği gibi ciddi komplikasyonlara yatkın, ilerleyici bir obstrüktif fenotipi temsil eder. Tedavi, erken teşhis

(genellikle ekspiryum HRCT ve SFT'ler yoluyla), tetikleyicilere maruz kalmanın en aza indirilmesi ve transplantasyon sonrası immünosüpresif tedavilerin kullanılmasını içerir. İlerlemiş veya idiyopatik vakalarda, akciğer transplantasyonu düşünülmelidir.[74,75]

2.6. Tıbbi Öykü, Semptomlar, Fizik Muayene

2.6.1.Tıbbi Öykü/Anamnez

Bronşektazi tanısında tıbbi öykü, tanı sürecini ve altta yatan etiyolojik değerlendirmeyi yönlendirmek açısından temel öneme sahiptir. Özellikle kronik prodüktif öksürük, mukopürülan balgam, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, sık antibiyotik kullanımı ve sık hastane yatışları mevcutsa bronşektazi akla gelmelidir. Küçük miktarlarda olsa bile hemoptizinin varlığı, hava yolu erozyonunu veya P. aeruginosa/tüberküloz gibi mikroorganizmalara işaret edebileceğinden önem taşır. Kronik nefes darlığı, hırıltı, göğüs ağrısı, yorgunluk, ateş veya kilo kaybı gibi semptomlar eşlik eden obstrüktif hastalıklara ya da bağ dokusu hastalıklarına işaret edebilir.
Semptomların başlangıcı ve süresi dikkatlice araştırılmalıdır; çocukluk çağında başlayan hastalık, konjenital veya post enfeksiyöz etiyolojileri (örn. boğmaca, kızamık, TB) düşündürürken, erişkin çağda başlayan ve tekrarlayan pnömoni atakları, immün yetmezlik veya aspirasyon sendromlarına işaret edebilir. GÖRH, yutma bozukluğu veya nörolojik bozukluk öyküsü, kronik aspirasyon konusunda endişe uyandırmalıdır. Sigara içme, çevresel kirleticiler, mesleki faktörler gibi maruziyet öyküleri de tanıya yönelik değerlendirmelerde bilgi sağlar. Artralji, döküntüler, sistemik bulgular RA, Sjögren gibi otoimmün hastalıkların varlığı için; aile öyküsü, genç yaşta prezentasyon KF gibi konjenital/genetik hastalıklar için uyarıcıdır. Detaylı anamnez, klinik şüphelerin ileri tetkiklerle örtüşmesini sağlayarak, erken dönemde nedene özgü tanı ve tedavinin uygulanmasına imkân verir.[13,76]

2.6.2.Semptomlar

Bronşektazide en sık görülen semptom, hastaların yaklaşık %73'ünü etkileyen ve genellikle aylarca veya yıllarca süren inatçı produktif öksürüktür. Bu öksürük, hipertrofik

submukozal bezlerin aşırı mukus üretimi ve hasarlı hava yollarındaki goblet hücre hiperplazisinden kaynaklanır. Balgam karakteristik olarak mukopürülandır ve kötü kokulu olabilir. Klinik olarak, ardışık yıllarda 3 aydan uzun süren balgamlı öksürük öyküsü, bronşektaziyi dışlamak için HRCT kullanılarak inceleme yapılmasını gerektirir.[12,77]

Bronşektazi hastalarının %50'sinden fazlasında görülen günlük balgam üretimi, sadece rahatsız edici olmakla kalmaz, aynı zamanda daha şiddetli bir hastalık fenotipinin de göstergesi olabilir. Bu düzenli mukus çıkarma, hastaların yaşam kalitesinin düşmesine ve fonksiyonel bozukluklara önemli ölçüde katkıda bulunur. Kalıcı balgam, aktif bir enfeksiyon-inflamasyon döngüsünü gösterir; bu nedenle, uygun antibiyotik tedavisini yönlendirmek için balgam örnekleri almak çok önemlidir. [78,79]

Hemoptizi, bronşektazi hastalarının yaklaşık %22-25'inde görülür. Kanama miktarı, balgamda hafif kan bulaşından orta düzeyde hemoptizi ataklarına kadar değişebilir. Bu semptom genellikle altta yatan bronşiyal arter hipertrofisini, aktif enfeksiyonu veya hava yolu duvarı erozyonunu yansıtır ve daha şiddetli hastalıklarla bağlantılıdır. Tekrarlayan hemoptizi, acil değerlendirme gerektirir ve ciddi kanamayı önlemek için bronşiyal arter embolizasyonu gerekebilir.[80]

Dispne, hastaların yaklaşık %64'ünde görülür ve orta dereceli hastalıklarda bile önemli bir semptomdur. Dispne, öncelikle mukus tıkaçları, bronş duvarının kalınlaşması ve yapısal hasar nedeniyle hava akımının engellenmesinden kaynaklanır. Solunum fonksiyon testlerinde genellikle FEV_1/FVC oranlarının azaldığı obstrüktif paternler görülür. Ayrıca, artan dispne, hastalığın şiddetinin artmasıyla ilişkilidir, bu da onun prognostik önemini vurgular.[1,81] Klinik ve radyolojik çalışmalar, hastaların önemli bir çoğunluğunun (yaklaşık %70-75) tekrarlayan pulmoner enfeksiyonlar yaşadığını ve bronşektazi teşhisi konulmadan önce bazen kronik bronşit veya KOAH olarak yanlış teşhis edildiğini göstermektedir. Bu enfeksiyonlar, sürekli inflamasyon ve yapısal hasara yol açarak hastalığın ilerlemesini hızlandırabilen bir kısır döngü oluşturur. Etiyolojide genellikle P.aeruginosa, H. influenzae ve M. catarrhalis gibi patojenlerin kolonizasyonu bulunur. Bu patojenler, daha sık alevlenmeler, daha hızlı akciğer fonksiyonlarında bozulma ve daha kötü prognoz ile ilişkilidir. Sonuç olarak, yılda ≥3 enfeksiyon veya sık antibiyotik kullanımı, klinisyenleri

altta yatan bronşektazi olasılığına karşı uyarmalı ve HRCT ile hedefe yönelik mikrobiyolojik testler gibi tetkiklere yönlendirmelidir.[82,83]

Bronşektazide göğüs ağrısı, akut alevlenmeler sırasında sıklıkla bildirilir ve plevral veya künt bir rahatsızlık olarak ortaya çıkabilir. Enfeksiyon dönemlerinde hastaların yaklaşık %30-40'ını etkiler. Bu semptom bronş duvarı enfeksiyonu, plevral tutulum veya şiddetli öksürükle ilişkili hava yolu tahrişinden kaynaklanır. Ağrı, derin nefes almayı veya öksürüğün etkinliğini kısıtlayarak mukus retansiyonunu ve enfeksiyon riskini artırabilir. Klinik uygulamada, bronşektazide göğüs ağrısı, plevral efüzyon, pnömotoraks veya bronkoplevral fistül gibi komplikasyonların değerlendirilmesini, toraks görüntülemelerini ve ihtiyaç halinde plevral sıvı analizini gerektirir.[13,84]

Hırıltı, hava yolu daralmasının işitilebilir bir belirtisidir ve bronşektazi hastalarının %30-50'sinde görülür. Genellikle etkilenen bronşlarda mukus tıkacı, hava yolu duvarında kalınlaşma ve bronkospazm gibi altta yatan obstrüktif özelliklerle birlikte görülür. Bu durum klinik tabloyu karmaşıklaştırabilir ve astım veya KOAH gibi yanlış tanılara yol açabilir. Kronik prodüktif öksürüğü olan bir hastada hırıltı fark edildiğinde, bronşektazi de akla gelmeli ve gereken tetkikler yapılmalıdır.[85,86]

2.6.3.Fizik Muayene

Bronşektazide tanıyı desteklemek ve hastalığın ciddiyetini değerlendirmek için sistematik bir fizik muayene çok önemlidir. Hastaların önemli bir kısmında (%70-75) bronş mukozası ve hava yolu kollapsını yansıtan bibaziler inspiratuar raller görülürken, yaklaşık %20-30'unda hırıltı ve ronküs mevcuttur; bu durum genellikle mukus birikiminin ötesinde hava akımı obstrüksiyonunu gösterir. Vakaların yaklaşık %2-13'ünde gözlenen çomak parmak, ileri düzeyde yapısal hasar ve kronik hipoksemi ile ilişkilidir. Genel muayenede, sistemik hastalıklar ve beslenme yetersizlikleri ile ilişkili kaşeksi, siyanoz ve kilo kaybı saptanabilir. Toraks muayenesinde, akciğer fonksiyonunun bozulduğu durumlarda AP çapında artış ya da yardımcı solunum kaslarının kullanıldığı gözlemlenebilir. Perküsyon bulguları genellikle normaldir, ancak konsolidasyon veya

plevral efüzyon varlığında mat ses ve bazen hava hapsi nedeniyle hiperrezonans duyulabilir.

Lokalize hastalıkta, bronşiyal solunum sesleri ve fokal perküsyonda mat ses duyulması, segmental kollaps ya da mukus birikimine işaret edebilir. Kronik veya şiddetli bronşektazide; periferik ödem, hepatomegali ve belirgin P_2 kalp sesi gibi kor pulmonale belirtileri ortaya çıkabilir. Ek olarak, baş ve boyun muayenesi, özellikle kulaklar, burun ve boğaz muayenesi hayati önem taşır; nazal polip, pürülan postnazal akıntı ve kronik sinüzit belirtileri, kistik fibrozis, primer siliyer diskinezi veya ABPA gibi eşlik eden hastalıklara işaret edebilir.
Erken veya hafif bronşektazide fiziksel bulgular olmayabilir veya belirsiz olabilir, ancak bunların varlığı, özellikle raller ve çomak parmak, tanısal şüpheyi büyük ölçüde artırır ve HRCT yapılmasını gerektirir. Klinik kılavuzlar, erken tanıyı optimize etmek ve uygun tedaviyi yönlendirmek için bu muayene bileşenlerinin rutin değerlendirmeye entegre edilmesini önermektedir.[83,86,87]

2.7.Bronşektazi Tanı Yaklaşımları

Bronşektazi tanısı, klinik şüphe ve görüntüleme yöntemlerinin beraber değerlendirilmesini gerektirir. Hastalar sıklıkla kronik öksürük, günlük olarak mukopürülan balgam üretimi ve tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları ile başvururlar. Bu enfeksiyonlar genellikle standart antibiyotik tedavisine dirençlidir. HRCT, bronşiyal dilatasyon ve yapısal anormalliklerin ayrıntılı olarak görüntülenmesini sağladığı için altın standarttır. Solunum fonksiyon testleri obstrüktif veya mikst paternler gösterebilir; balgam kültürlerinde saptanan P. aeruginosa gibi patojenler ise prognoz ve tedavi planlaması açısından önem taşır. Kapsamlı bir tanı yaklaşımı, geri dönüşümlü veya tedavi edilebilir altta yatan nedenleri belirlemeyi amaçlar; immün yetmezlikler, alerjik bozukluklar ve otoimmün durumlar için laboratuvar değerlendirmeleri de buna dahildir. Erken ve doğru tanı, kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri sağladığı ve hastalığın ilerlemesini ve morbiditeyi azaltabileceği için çok önemlidir.

2.7.1.Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri

2.7.1.1.PA Akciğer grafisi

HRCT bronşektazide altın standarttır fakat PA akciğer grafisi de bronşektaziyi düşündüren sınırlı ancak değerli ipuçları sağlayabilir. Klasik belirtiler arasında, vakaların yaklaşık %35'inde görülen tren rayı opasiteleri bulunur. Bu opasiteler, kalınlaşmış bronşları yansıtan paralel çizgi gölgelerinden oluşur. Bronşların kesitinde görülebilen halka gölgeler veya taşlı yüzük görüntüsü de hastaların yaklaşık %25'inde gözlenir. Eldiven parmağı işareti, dallanan tübüler opasiteler gibi mukus tıkacı belirtileri daha az görülse de, aktif enfeksiyon sırasında ortaya çıkabilir. Ek bulgular arasında granüler veya nodüler gölgeler, silik kalp silueti ya da diyafram elevasyonu bulunur. Bunlar altta yatan hava yolu dilatasyonuna işaret edebilir ve kesin tanı için HRCT ile ileri değerlendirme gerekir.[88]

2.7.1.2. Yüksek Çözünürlüklü BT (HRCT)

HRCT, bronşektazinin kapsamlı değerlendirilmesi için en önemli görüntüleme yöntemidir. Sadece tanıyı doğrulamakla kalmaz, aynı zamanda hastalığın alt tipini, şiddetini, dağılımını ve ilişkili komplikasyonları da tanımlar. Temel tanı kriteri, bronko-arteriyel oran (BAR) > 1 veya > 1,5 olarak ölçülen bronşiyal dilatasyon olup, sıklıkla bir "taşlı yüzük işareti" görülmesiyle konur. HRCT, bronşiyal dilatasyonu saptamada hem hassas hem de özgüldür; özellikle, periferde 2 cm'den uzun bronşlarda daralmanın olmaması ve plevral yüzeye 1 cm'den yakın hava yollarının görünmesi tanıda önemlidir. Hastalık aktivitesi ve alevlenme sıklığı bronş duvar kalınlaşmasıyla ilişkilidir; mukus tıkaçları ve tomurcuklanan ağaç opasiteleri devam eden enfeksiyon ve inflamasyonu gösterir; mozaik atenüasyon ise küçük hava yolu tutulumuna işaret eder. HRCT ayrıca morfolojik sınıflandırma (silindirik, varikoz veya kistik) yapılabilmesini sağlar; kistik bronşektazi, daha kötü prognoz ve sık hastane yatışı ile ilişkilidir.[89]

Tutarlı bir değerlendirme için; Bhalla, Reiff ve BRICS skorları gibi yarı kantitatif skorlama sistemleri bronşiyal dilatasyonu, duvar kalınlığını, hastalığın yaygınlığını, mukus tıkaçlarını ve komplikasyonları ölçer; bunlar FEV_1 değeri, alevlenme oranları ve yaşam

kalitesi ile iyi bir korelasyon gösterir. Özellikle BRICS skoru, ciddiyeti ve hastaneye yatış ihtiyacını tahmin etmek için radyolojik belirteçleri basitleştirir. HRCT'nin amfizem, fibrozis, hava hapsi, bül, konsolidasyon, kavitasyon ve plevral hastalık gibi ek bulguları saptayabilme yeteneği, tanı doğruluğunu artırır. ≤1 mm kesitli, çok düzlemli, rekonstrüksiyonlu, çok dedektörlü, volümetrik HRCT, optimal çözünürlük sağlar. Ancak, radyasyon maruziyeti riski nedeniyle, özellikle genç hastalarda HRCT'nin dikkatli kullanılması önerilir ve ideal olarak yeniden görüntüleme, yalnızca klinik açıdan anlamlı değişiklikler veya tedavi sonrası değerlendirme ile sınırlandırılmalıdır. Genel olarak, HRCT bronşektazide yeri doldurulamaz bir yöntem olmaya devam etmekte ve doğru tanı, fenotip sınıflandırması, hastalık takibi ve tedavi planlamasına imkan sunmaktadır.[74,83,85,88]

HRCT'de gözlemlenen bronşektazinin morfolojik alt tiplerine değinecek olursak;

Silindirik (Tübüler) bronşektazi, en yaygın ve genellikle en hafif formdur ve bronşların düzgün, tübüler genişlemesi ile karakterizedir. HRCT'de ektazik hava yolları, sabit çaplı yuvarlak yapılar olarak izlenir ve akciğer periferinde ani sonlanmalar gösterir. Belirgin özelliği, bronş/arter oranının 1'den büyük olması ve düzgün duvarları ile minimal düzensizliği olmasıdır. Silindirik bronşektazi hastalarının tipik olarak kronik prodüktif öksürüğü ve tekrarlayan enfeksiyonları vardır, ancak diğer morfolojik tiplere göre daha yavaş hastalık progresyonu mevcuttur ve daha az komplikasyon gösterme eğilimindedir. Histopatolojik olarak, mukozal ödem, submukozal bez hipertrofisi ve goblet hücre hiperplazisi gibi özellikler baskındır.[88,90]

Variköz bronşektazi, düzensiz, tanecikli bronş kontürleri ile karakterizedir, genişleme ve daralma alanları dönüşümlüdür, bronşlara HRCT'de variköz ven benzeri bir görünüm verir. Bronş/arter oranı hava yolu boyunca dalgalıdır ve düzensiz duvar kalınlaşması tipik olarak belirgindir. Bu alt tip, ABPA ve post-TB skarlaşma gibi uzun süreli veya karmaşık hava yolu hasarı içeren durumlarda sıklıkla görülür. Variköz bronşektazi, silindirik formlara kıyasla daha fazla balgam üretimi, sık alevlenmeler ve daha fazla hava yolu tıkanıklığı ile semptomatik olma eğilimindedir.[89]

Kistik bronşektazi, sakküler bronşektazi olarak da bilinir ve bronşların şiddetli, sakküler dilatasyonu ile tanımlanır. Plevra yakınında ince duvarlı, sıvı veya hava dolu kist kümeleri şeklinde ortaya çıkar ve HRCT'de genellikle "üzüm salkımı"na benzer. Bronş/arter oranının sıklıkla 2'yi aştığı kistik bronşektazi, ileri evre ve son dönem hastalığı

temsil eder. En sık enfeksiyon sonrası hasar, kistik fibrozis ve immün yetmezlikle ilişkili bronşektazi gibi şiddetli hastalık durumlarıyla ilişkilidir. Kistik bronşektazi, aşırı mukus üretimi, kronik enfeksiyonlar (özellikle Pseudomonas kolonizasyonu), sık alevlenmeler, hemoptizi ve azalmış akciğer fonksiyonu ile seyreden en ağır klinik formdur. Sıklıkla uzun süreli antibiyotik tedavisi, agresif hava yolu temizliği, cerrahi müdahale veya akciğer nakli düşünülmesini gerektirir.[89]

Sıralayacak olursak, bronşektazide HRCT bulguları aşağıdaki gibidir:

1. Bronş/arter (BA) oranı > 1 (hava yolu çapı komşu pulmoner arterden daha büyük)
2. BT veya akciğer grafisinde tren rayı görünümü (paralel kalınlaşmış bronşlar)
3. Plevral yüzeye 1 cm yakın alanlarda görülebilen bronşlar
4. Bronş duvarında kalınlaşma
5. Mukus tıkaçları (genişlemiş bronşlarda hiperdens materyal)
6. Tomurcuklanan ağaç görünümü (endobronşiyal enfeksiyon ve inflamasyonu gösterir)
7. Mozaik atenüasyon (hava hapsi ve küçük hava yolu tutulumu gösterir)
8. Genişlemiş bronşlarda hava-sıvı seviyeleri (özellikle kistik bronşektazide)
9. Kistler veya kese benzeri genişlemiş hava yolları (kistik bronşektazi alt tipinde)
10. Tanecikli veya düzensiz hava yolları (variköz bronşektazi alt tipinde)
11. Taşlı yüzük işareti (daha küçük bir pulmoner artere bitişik, genişlemiş bronş)

2.7.2.Laboratuvar tetkikleri

Bronşektazide yapılan laboratuvar tetkikleri, altta yatan inflamatuar durumu, immün yeterliliği ve mikrobiyal kolonizasyonu gösterir. Hem tanı hem de tedavide yol göstericidir. Tam kan sayımında, özellikle alevlenmeler sırasında lökositoz ve nötrofili sık görülür; ayrıca kronik hastalık anemisi veya hipoksiye bağlı sekonder polisitemi saptanabilir.

C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) gibi sistemik inflamasyon belirteçleri, stabil hastalıklarda bile yüksek bulunabilir, radyolojik hasarın derecesi ve FEV_1 düşüşü ile korelasyon gösterir. Alerjik veya immünolojik nedenlerden şüphelenildiğinde, laboratuvar testlerine serum IgE, eozinofil sayımı ve Aspergillus için spesifik IgE eklenebilir.

Primer veya sekonder immün yetmezlikleri değerlendirmek amacıyla, kantitatif immünoglobulin (IgG, IgA, IgM) düzeyleri ve aşılara karşı spesifik antikor yanıtları incelenir. ANA, RF, ANCA, alfa-1 antitripsin düzeyleri, ter klorür testi, CFTR genetik analizi ve siliyer fonksiyon testi gibi ek testler, sistemik veya konjenital etiyolojilerin değerlendirilmesi gerektiğinde kullanılır. Yeni çalışmalar, balgam ve kanda bulunan ve hastalık şiddetiyle ilişkili olan ve gelecekte tanı araçları haline gelebileceği düşünülen yeni biyobelirteçleri (nötrofil elastaz, matriks metalloproteinazlar, interlökinler) vurgulamaktadır. Tam kan sayımı, CRP ve balgam kültürleri gibi temel testlere dayanan, kişiye özel laboratuvar tetkikleri, hastalığın şiddetini belirlemek ve komorbid nedenleri doğrulamakla kalmaz, aynı zamanda bronşektazi hastaları için kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yol gösterir.[85,86,91]

2.7.3.Balgam Kültürü

Balgam kültürü, bronşektazinin tanı, sınıflandırma ve tedavisinde çok önemli bir rol oynar. Alt solunum yollarının kronik enfeksiyonu, hastalığın kısır döngüsünün merkezi bir bileşenidir ve balgamın mikrobiyolojik değerlendirmesi, solunum yollarının kolonizasyonunun niteliği ve ciddiyeti hakkında önemli bilgiler sağlar. Rutin analiz, gram boyama, aerobik ve anaerobik bakteri kültürü, mantar kültürü ve endikasyon varsa, özellikle tüberküloz prevalansının yüksek olduğu bölgelerde veya bağışıklık sistemi zayıflamış kişilerde mikobakteriyel testleri içerir.[92]

En sık izole edilen patojenler arasında P. aeruginosa, H. influenzae, S. pneumoniae ve M. catarrhalis bulunur. P. aeruginosa'nın 12 ay içinde en az iki kez kültürde saptanmasıyla tanımlanan kronik kolonizasyon, alevlenme sıklığında artış, akciğer fonksiyonlarının hızla bozulması, hastaneye yatışların artması ve mortalitenin yükselmesi gibi olumsuz klinik sonuçlarla ilişkilidir. Ayrıca, uzun süreli inhalasyon veya sistemik antibiyotikler dahil olmak üzere daha agresif bir tedavi yaklaşımı gerektirir.[22] Balgam kültürü sonuçları, akut alevlenmeler sırasında antibiyotik seçiminde yol gösterici olarak kullanılır ve çoklu ilaca dirençli mikroorganizmaların veya Nocardia, Aspergillus türleri gibi patojenlerin tanımlanmasına yardımcı olabilir. Ek olarak, kalın, pürülan veya kötü kokulu balgam varlığı genellikle pozitif kültürler ve yüksek bakteri yükü ile ilişkilidir. Özellikle sık

alevlenmeleri olan ve klinik durumu kötüleşen hastalarda, zaman içinde hastaların mikrobiyolojik profilini izlemek için balgam kültürlerinin tekrarlanması önerilir. Özetle, balgam kültürü bronşektazi tedavisinde temel bir unsur olmaya devam etmekte ve hem acil tedaviye hem de uzun vadeli prognostik değerlendirmeye rehberlik etmektedir.[93]

2.7.4. Solunum Fonksiyon Testleri

SFT, bronşektazinin değerlendirilmesi, izlenmesi ve prognozunda çok önemlidir. En sık görülen spirometrik anormallik, 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim (FEV_1) ve FEV_1/FVC oranının azalmasıyla kendini gösteren obstrüktif ventilasyon bozukluğudur. Bu oran genellikle %70'in altındadır. Ancak bronşektazi, özellikle ileri evrelerde, enfeksiyon sonrası gelişen hastalıkta veya parankimal fibrozisle birlikte olduğunda, obstrüktif-restriktif mikst paternler de gösterebilir. Bazı hastalarda, özellikle kistik ve şiddetli bronşektazi hastalarında, FVC'nin azaldığı restriktif bir patern de görülebilir.[94] Çalışmalar, daha düşük FEV_1 değerlerinin, hastalığın radyolojik yayılımının daha fazla olması, daha yüksek bakteri yükü (özellikle P. aeruginosa), alevlenmelerin sıklığının artması ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Astım veya KOAH ile birliktelik gösteren bronşektazi hastalarında post bronkodilatör FEV_1 artışının tespit edilmesi, inhalasyon tedavilerine başlamak konusunda yol gösterici olabilir. Ek olarak, parankimal hasar, amfizem veya eşlik eden interstisyel akciğer hastalığı olan hastalarda karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) azalabilir. Spirometri takibi, hastalığın ilerlemesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için faydalıdır.[20,23]

2.7.5. Bronkoskopi

Bronkoskopi, bronşektazi için rutin bir tanı aracı değildir, ancak belirli klinik durumlarda önemli bir rol oynar. Başlıca endikasyonlar; fokal ya da tek taraflı bronşektazi, nedeni bilinmeyen hemoptizi ve malignite veya yabancı cisim gibi durumlarda obstrüktif lezyonların belirlenmesidir. Bu durumlarda bronkoskopi, görüntüleme ile kolayca görülemeyen tümörleri, endobronşiyal stenozu ve yabancı maddeleri tespit edebilir. Bir başka uygulama ise balgam alınamadığı veya TB ya da NTM gibi enfeksiyonlardan şüphelenildiğinde bronkoskopi ile lavaj örnekleri elde etmektir. Akut alevlenmeler ve

tedaviye dirençli enfeksiyonların varlığında, lavaj kültürleri mikrobiyolojik tanıyı netleştirmeye ve uygun antimikrobiyal tedaviyi yönlendirmeye yardımcı olabilir. Terapötik olarak, bronkoskopi özellikle mukus tıkaçları varlığında, lobar kollaps durumlarında, sekresyonlar aspire edilerek hava yollarının temizlenmesine yardımcı olabilir. Ancak, kronik, yaygın hastalıkta bronkoskopinin yeri sınırlıdır ve dikkatli kullanılmalıdır.[95–97]

2.8.Bronşektazide Koruyucu Önlemler

Bronşektazi tedavisinde sadece enfeksiyon ve inflamasyonların giderilmesi değil, aynı zamanda alevlenmelerin önlenmesi, akciğer fonksiyonlarının korunması ve yaşam kalitesinin yükseltilmesi için koruyucu yaklaşımlar da önemli yer tutar. Hastalar; hastalığın kronik doğası, alevlenmeyi tetikleyen faktörler, inhalasyon tedavileri ve hava yolu temizleme teknikleri dahil olmak üzere uzun süreli tedavilere uymanın önemi konusunda bilgilendirilmelidir. Hava yolu hijyeni bronşektazi tedavisinde çok önemlidir. Hava yolu temizleme yöntemlerinin (toraks fizyoterapisi, pozitif ekspiratuar basınç cihazları veya otojenik drenaj gibi) düzenli olarak uygulanması, mukus stazını ve bakteri yükünü azaltmaya yardımcı olur. Hastalar, inflamasyonu şiddetlendirebilecek hava kirleticileri, sigara dumanı ve mesleki tahriş edici maddelere maruz kalmaktan kaçınmalıdır. [13,91]

Enfeksiyonlardan korunmak çok önemlidir; grip, pnömokok, boğmaca ve COVID-19'a karşı rutin aşıların uygulanması önerilir. Bağışıklık fonksiyonunu ve mukus temizliğini desteklemek için hidrasyon ve iyi beslenme teşvik edilmelidir. Alevlenmelerin erken tespiti için yakın klinik takip gereklidir ve alevlenmeler, kötüleşmeyi önlemek için derhal tedavi edilmelidir. Hastalara öksürük artışı, balgam hacmi veya balgam renginde değişiklikleri bildirmeleri iletilmelidir. Nefes darlığı veya egzersiz toleransı azalmış olanlar için pulmoner rehabilitasyon önemli bir tedavi yöntemidir. [98] Kolonize hastalarda (özellikle P. aeruginosa ile), antimikrobiyal direnç takibi ve uzun süreli inhale antibiyotik tedavisi gibi özel önlemler alınmalıdır. Periyodik balgam kültürleri, solunum fonksiyon testleri ve gerekli durumlarda yapılan görüntüleme, bireyselleştirilmiş tedavi sürecinin şekillendirilmesine katkı sağlar. Pulmonologlar, fizyoterapistler, enfeksiyon hastalıkları uzmanları ve gerektiğinde immünologlardan oluşan multidisipliner bir yaklaşım, en iyi tedavi sonuçlarının elde edilmesine katkı sağlar. Sonuç olarak, hastalara bilgi ve

yapılandırılmış bakım planları sunmak, morbiditeyi önemli ölçüde azaltır ve prognozu iyileştirir.[98–100]

2.8.1. Aşılama

Bronşektazi hastalarında enfeksiyonlar, alevlenmelere ve ilerleyici akciğer hasarına neden olabileceği için aşılama, hastalığın yönetiminde temel koruyucu yaklaşımlardan biridir. Bu hastalarda özellikle bozulmuş mukosiliyer klirens ve kronik bakteri kolonizasyonu nedeniyle solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlık artar. Bu nedenle her yıl yapılması gereken mevsimsel grip aşısı, bronşektazi hastaları için önemlidir; grip enfeksiyonları bakteriyel süper-enfeksiyonlara yol açarak hastaneye yatış ve solunum yetmezliği riskini artırabilir. [101]

Pnömokok aşıları, özellikle solunum yolu enfeksiyonlarına yatkın hastalarda, başta S. pneumoniae olmak üzere invaziv pnömokok hastalıklarına karşı koruma sağlamada kritik öneme sahiptir. Bronşektazi hastalarında pnömokok enfeksiyonları, sık alevlenmelere ve akciğer fonksiyon kaybına yol açabilir. Günümüzde yaygın olarak kullanılan iki tür pnömokok aşısı vardır, konjuge aşılar (PCV: pneumococcal conjugate vaccine) ve polisakkarit aşı (PPSV23). PCV13 uzun yıllar boyunca standart aşı olarak kullanılmıştır; ancak yeni nesil konjuge aşılar olan PCV15 ve PCV20, daha fazla serotipe karşı bağışıklık sağlamaktadır. 20 farklı pnömokok serotipine karşı koruma sağlayan PCV20, 2021 yılında erişkinler için onay almıştır. PCV15 ise 15 serotipi kapsamaktadır ve ardından PPSV23 ile takviye edilmesi önerilir. Buna karşın, PCV20 tek başına yeterli koruma sağlayabildiğinden, bazı rehberlerde monoterapi olarak önerilmektedir. PPSV23, 23 farklı serotipe karşı koruma sağlayan klasik bir polisakkarit aşı olup genellikle konjuge aşıları takiben uygulanır. [101,102]

COVID-19 aşıları, pandemi döneminde önem kazanmış ve bronşektazili hastaların ağır seyirli enfeksiyonlardan korunmasına katkı sağlamıştır. Özellikle P. aeruginosa gibi patojenlerle kronik enfekte olan hastalarda, viral enfeksiyonların önlenmesi yaşam kalitesini korumada rol oynar. İmmün yetmezlik veya post-tüberküloz hastalarında, Hepatit B ve Zoster gibi ek aşılamalar bireysel riskler doğrultusunda düşünülebilir. Avrupa

Solunum Derneği (ERS) ve İngiliz Toraks Derneği (BTS) bronşektazi kılavuzlarında, aşılamanın düzenli olarak gözden geçirilmesi ve ulusal aşı takvimine uygun şekilde uygulanması önerilmektedir. Aşılama, sadece enfeksiyon riskini azaltmakla kalmaz; aynı zamanda hastaneye yatışları, alevlenme sıklığını ve yaşam kalitesinde düşüşü de önleyerek, bronşektazi yönetiminde koruyucu bir rol oynar.[84,102]

2.9. Bronşektazide Alevlenmeler

Bronşektazi alevlenmeleri; öksürükte artış, balgam miktarı veya pürülansında artış, nefes darlığı, hemoptizi gibi semptomlardan üç tanesinin 48 saatten fazla sürmesi, giderek kötüleşmesi ve antibiyotik tedavisi gerektirmesi olarak tanımlanır.
Alevlenmeler, hastalığın seyrini ve sonuçlarını derinden etkileyen önemli olaylardır. EMBARC gibi kayıtlardan elde edilen epidemiyolojik veriler, hastaların yaklaşık %50'sinin yılda iki veya daha fazla alevlenme yaşadığını ve bunların yaklaşık üçte birinin hastaneye yatış gerektirdiğini göstermektedir. Bu ataklar, bakteriyel veya viral enfeksiyonlar, hava yolu inflamasyonunun artması, çevresel maruziyetler veya mukosiliyer klirensin bozulması gibi çok faktörlü etkenler tarafından tetiklenir ve sıklıkla kronik P.aeruginosa kolonizasyonu olanlar, hava yolu hastalığı bulunanlar ve yüksek semptom yükü olanlarda görülür.[103] Sık alevlenme yaşayanlarda (yılda ≥2) mortalite 2 kat artar, akciğer fonksiyonları azalır ve hastaneye yatışlar artar. Her alevlenme, enfeksiyon-inflamasyon-hava yolu hasarı "kısır döngüsünü" hızlandırarak yapısal akciğer hastalığını artırır. Bu nedenle, hem ERS hem de BTS kılavuzları, alevlenmenin önlenmesini primer tedavi hedefi olarak vurgulamaktadır.[3,9,103]
Alevlenmeler sırasında tedavi, balgam mikrobiyolojisi rehberliğinde 14 günlük antibiyotik tedavisini kapsar ve Pseudomonas enfeksiyonu veya şiddetli semptomlar varsa daha geniş spektrumlu, intravenöz tedaviler uygulanır. Destekleyici tedaviler arasında sık hava yolu temizliği, bronkodilatör kullanımı gibi yaklaşımlar bulunur. Risk altındaki hastalar, özellikle yılda ≥3 alevlenme geçirenler ve kalıcı Pseudomonas enfeksiyonu olanlar; uzun süreli inhale antibiyotiklere, profilaktik makrolid kullanımına ve mukoaktif tedavilere ihtiyaç duyabilirler.[82,92,104]

2.10. Bronşektazide Skorlamalar

Bronşektazinin şiddetini ve prognozunu tahmin etmek için birtakım skorlamalar oluşturulmuştur. Aşağıda yaygın olarak kullanılan FACED, BSI, Reiff skorlamaları incelenmiştir.

2.10.1. FACED (FEV_1, Age, Chronic colonisation, Extension, Dyspnea) Skoru

FACED skoru, kistik fibrozis dışı bronşektazi hastalarında uzun vadeli mortaliteyi tahmin etmek ve klinik yönetimi yönlendirmek için tasarlanmış, geçerliliği kanıtlanmış, çok boyutlu bir risk sınıflandırma aracıdır. Bu kısaltma, kolayca elde edilebilen beş klinik parametreyi temsil eder: FEV_1 (% tahmin edilen; < 50% = 2 puan), Yaş (≥ 70 yaş = 2 puan), Pseudomonas aeruginosa ile kronik kolonizasyon (evet = 1 puan), radyolojik yaygınlık (2 lobdan fazla tutulum = 1 puan) ve modifiye Medical Research Council (mMRC) ölçeğinde II. derece veya üzeri dispne (skor ≥2 = 1 puan). (Tablo 2)

Toplam puanlar 0-7 arasında değişir ve hastaları hafif (0-2), orta (3-4) veya şiddetli (5-7) hastalık olarak sınıflandırır; bu sınıflandırma, sırasıyla yaklaşık %98, %90 ve %65 olan 5 yıllık sağkalım oranları ile ilişkilidir. FACED skoru, klinisyenlerin kısa sürede hesaplayarak hastaların takip sıklığını kişiselleştirmesine, inhale antibiyotikler ve fizyoterapi gibi yoğun tedavilere ihtiyaç duyan hastaları saptamasına ve prognoz ile tedavi hedefleri konusunda hastalarla ortak karar süreçlerini yürütmesine yardımcı olur.[20,105]

Tablo 2: FACED skoru.

	Değerlendirme Kriteri
F (FEV1)	≥ %50: 0 puan < %50: 2 puan
A (Yaş)	< 70 yaş: 0 puan ≥ 70 yaş: 2 puan
C (Kronik P. aeruginosa Kolonizasyonu)	Yok: 0 puan Var: 1 puan
E (Yaygınlık – BT'de tutulan lob sayısı)	1–2 lob: 0 puan > 2 lob: 1 puan
D (Dispne – mMRC skoru)	0–2: 0 puan 3–4: 1 puan

Hafif (0-2), Orta (3-4), Şiddetli (5-7)

2.10.2. BSI (Bronchiectasis Severity Index) Skorlaması

BSI, bronşektazi hastalarında mortalite, hastaneye yatış ve alevlenme riski gibi klinik sonuçları tahmin etmek için geliştirilmiş, geçerliliği kanıtlanmış, çok boyutlu bir puanlama aracıdır. İngiltere'deki 608 hastadan oluşan bir kohorttan türetilen ve Belçika, İtalya ve İngiltere'deki diğer merkezlerdeki uluslararası kohortlarda geçerliliği onaylanan BSI, kolayca elde edilebilen dokuz değişkeni içerir: yaş, VKİ, %FEV_1 tahmini, hastaneye yatış öyküsü, alevlenme sıklığı, dispne (mMRC skoru), kronik P. aeruginosa kolonizasyonu, diğer patojenik mikroorganizmalarla kolonizasyon ve HRCT'de bronşektazi yaygınlığı (>3 lob veya kistik morfoloji). Her değişken puanlandırılır ve bu puanlar hastaları hafif (0–4), orta (5–8) veya şiddetli (≥9) hastalık kategorilerine ayırır. Bu kategoriler, dört yıllık mortalite (2,8–29,2%) ve hastaneye yatış oranlarıyla (3,4–52,6%) ilişkilidir. Prognostik gücü ve pratikliği nedeniyle BSI, risk sınıflandırması, tedavi kararları ve araştırma verileri için rehberlik eden standart bir araç olarak klinik uygulama kılavuzlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu skorlama sayesinde yüksek riskli hastalarda yoğun tedavi seçenekleri

(inhale antibiyotikler, uzun süreli makrolidler, fizyoterapi) değerlendirilirken, düşük risk profiline sahip hastalarda daha hafif bir yönetim yaklaşımı yeterli olabilir.[20,105]

2.10.3. Reiff Skoru

Reiff skoru, etkilenen lobların sayısı ve HRCT'de görülen morfolojik tip temelinde bronşektaziyi değerlendirir. Her lob (lingula ayrı bir lob olarak sayılır) ayrı ayrı değerlendirilir ve puanlama, o lobda görülen baskın bronşektazi tipine göre yapılır. Silindirik bronşektazi için 1 puan, varikoz bronşektazi için 2 puan, kistik bronşektazi için 3 puan verilir.
Toplam puan, altı lobun toplam puanıdır ve maksimum puan 18'dir. Daha yüksek Reiff skoru, daha yaygın ve şiddetli bronşektazi anlamına gelir. Bu sistem, hastalık yükünün yarı kantitatif değerlendirilmesine olanak tanır ve akciğer fonksiyonlarında azalma, yaşam kalitesinde bozulma ve alevlenme riski ile ilişkilidir.[106]

2.11.Tedavi

2.11.1.Farmakolojik Tedaviler

2.11.1.1.Antibiyoterapi

Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar hava yolu inflamasyonu ve hasarının devam etmesinde merkezi bir rol oynadığından, antibiyotikler bronşektazide enfeksiyonların tedavisinde temel taşını oluşturur. Antibiyotik kullanımı klinik tabloya (akut alevlenmeler, kronik kolonizasyon veya profilaksi) göre uyarlanır. Alevlenmeler sırasında, ampirik olarak antibiyotikler başlanmalı, balgam kültürü sonuçlarına göre tedavi düzenlenmelidir. En sık görülen patojenler arasında daha önce bahsedildiği gibi H.influenzae, P. aeruginosa, M.catarrhalis ve S. pneumoniae bulunur. Hafif vakalarda amoksisilin-klavulonat, doksisiklin veya makrolidler (örn. azitromisin) gibi oral antibiyotikler kullanılırken; daha şiddetli veya dirençli enfeksiyonlar için seftazidim, piperasilin-tazobaktam veya meropenem gibi intravenöz ajanlar gerekli olabilir. Alevlenmelerde tedavi süresi genellikle

10 ila 14 gün arasında değişir. Antibiyotik yönetimi hayati önem taşır ve kararlar mikrobiyolojik gözetim ve alevlenme öyküsü temelinde alınmalıdır.[76,100,107,108]

2.11.1.1.1.İnhale Antibiyotikler

İnhale antibiyotikler, bronşektazide, özellikle P. aeruginosa kolonizasyonu olan hastalarda kronik hava yolu enfeksiyonunun tedavisinde hedefe yönelik bir yaklaşım sunar. İnhale antibiyotikler, ilacın yüksek lokal konsantrasyonlarını doğrudan enfeksiyon bölgesine ulaştırarak sistemik toksisiteyi azaltabilir ve bakteriyel eradikasyonu artırabilir. Bu tedavilerin, seçilmiş hastalarda alevlenme sıklığını azalttığı, balgamın bakteriyel yükünü hafiflettiği ve yaşam kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir. Yaygın olarak kullanılan ajanlar arasında inhalasyon yoluyla uygulanan tobramisin, kolistin (polimiksin E) ve aztreonam bulunur. Tobramisin ve kolistin genellikle nebülizatör yoluyla, sürekli ya da döngüsel rejimlerle (örneğin, 28 gün uygulama, 28 gün ara) uygulanır. Hasta seçimi çok önemlidir; seçilecek hastalar genellikle yılda en az iki alevlenme geçiren, kronik P. aeruginosa kolonizasyonu bulunan, pürülan balgamı olan ve klinik instabilitesi olanlar içinden belirlenir. Yan etkiler arasında bronkospazm, öksürük veya üst hava yollarında tahriş oluşması sayılabilir; hava yolu reaktivitesini azaltmak için genellikle tedavi öncesi bronkodilatörler verilir. [108–110]

2.11.1.1.2. Makrolid İdame Tedavisi

Makrolid antibiyotikler, özellikle azitromisin ve eritromisin, bronşektazide uzun süredir antiinflamatuar tedavide kullanılmaktadır. Bu antibiyotiklerin rolü, antimikrobiyal etkilerin ötesine geçerek, nötrofil kemotaksisini inhibe etme, proinflamatuar sitokin salınımını baskılama (örneğin IL-8, TNF-α) ve biyofilm oluşumunu engelleme gibi immünomodülatör etkileri de içermektedir. Bu özellikler, makrolidlerin bronşektazinin karakteristik enfeksiyon ve inflamasyon döngüsünü kırmasında özellikle yararlı olmasını sağlar. BLESS ve EMBRACE çalışmaları da dahil olmak üzere çok sayıda randomize kontrollü çalışma, uzun süreli makrolid tedavisinin, sık alevlenmeler yaşayan hastalarda alevlenme sıklığını önemli ölçüde azalttığını ve yaşam kalitesini iyileştirdiğini göstermiştir. Azitromisin genellikle günde bir kez 250 mg veya haftada üç kez 500 mg

dozunda kullanılır. Ancak, hasta seçimi çok önemlidir; adaylar genellikle standart tedaviye rağmen yılda en az iki veya daha fazla alevlenme geçirenlerden seçilir ve aktif NTM enfeksiyonu bulunmamalıdır. Tedaviye başlamadan önce, (makrolid monoterapisi bu tür vakalarda direnç oluşturabileceği ve sonuçları kötüleştirebileceği için) balgam kültürleri NTM açısından değerlendirilmelidir. Olası yan etkiler arasında gastrointestinal rahatsızlıklar, işitme kaybı, QT aralığının uzaması ve antibiyotik direncinin gelişmesi sayılabilir. Uzun süreli kullanımda odyometri ve EKG ile periyodik izleme gerekebilir.[108,111–113]

2.11.1.2. Bronkodilatörler

Bronkodilatörler, özellikle eşlik eden hava yolu darlığı olan hastalarda dispne ve hırıltı gibi semptomları hafifletmek için bronşektazide yaygın olarak kullanılır. KOAH ve astımda kullanımları iyi bilinmesine rağmen, bronşektazideki rolleri, kanıta dayalı kılavuzlarda daha az tanımlanmıştır. Salmeterol ve formoterol gibi uzun etkili β2-agonistler (LABA'lar) ve tiotropium gibi uzun etkili muskarinik antagonistler (LAMA'lar), spirometri ile doğrulanan hava akımı kısıtlılığı olan hastalarda faydalı olabilir. İnhale kısa etkili bronkodilatörler (örn. salbutamol veya ipratropium) genellikle kurtarma tedavisi olarak veya mukus ekspektorasyonunu kolaylaştırmak için hava yolu temizleme seanslarından önce kullanılır. İnhale bronkodilatörler, yaşam kalitesini ve egzersiz toleransını iyileştirebilir, ayrıca belirli hastalarda dinamik hiperinflasyonu azaltabilir. Antiinflamatuar etkileri sınırlıdır, bronşektazinin progresyonunu doğrudan etkilemezler, ancak ilişkili obstrüktif semptomları kontrol etmede değerlidirler. Astım KOAH overlap sendromunda kombine inhalerler (örn. LABA/LAMA veya LABA/ICS) düşünülebilir. Tüm inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi, etkinliği için doğru inhaler tekniği ve hasta uyumu esastır.[108,114–116]

2.11.1.3. İnhale Kortikosteroidler (İKS)

İKS'ler, bronşektazi hastalarının tümüne rutin olarak önerilmez, ancak belirli alt gruplarda faydalı olabilir. Özellikle eozinofilik hava yolu inflamasyonu üzerindeki antiinflamatuar etkileri; astım veya eozinofilik inflamasyonun eşlik ettiği hastalarda

bronşiyal hiperreaktiviteyi, mukus üretimini ve dispneyi azaltmaya yardımcı olabilir. Çalışmalar, İKS kullanımının yüksek eozinofil sayısına sahip hastalarda balgam üretimini azaltabileceğini ve solunum semptomlarını iyileştirebileceğini göstermiştir, ancak genel bronşektazi popülasyonunda alevlenme sıklığı ve akciğer fonksiyonu üzerindeki etkileri daha azdır. İKS'ler; bronşektazi hastaları astım, ABPA veya eozinofilik bronşit ile birlikte görüldüğünde daha sık reçete edilir. Ancak, pnömoni, mantar enfeksiyonları (örn. Candida) ve disfoni gibi potansiyel yan etkiler nedeniyle dikkatli olunmalıdır. İKS tedavisine başlama kararı, rutin kullanımdan ziyade klinik fenotip, periferik eozinofili ve eşlik eden durumlara göre verilmelidir. Özellikle yaşlı hastalarda ve KOAH veya diyabet gibi komorbiditeleri olan hastalarda aşırı tedaviyi önlemek için yan etkilerin izlenmesi ve ihtiyacın düzenli olarak yeniden değerlendirilmesi önemlidir. [100,108,117]

2.11.1.4. Sistemik Kortikosteroidler

Sistemik kortikosteroidler, bronşektazi tedavisinde rutin olarak kullanılmamaktadır. Bunun nedeni, bu ilaçların hastalığın tipik özelliği olan nötrofilik nitelikteki kronik hava yolu inflamasyonunda sınırlı fayda sağlamasıdır. Ancak, belirli klinik durumlarda önemli bir rol oynarlar. ABPA'sı olan hastalar, eozinofilik inflamasyon ve alerjik yanıtların kontrolünde sistemik kortikosteroidlerden anlamlı düzeyde fayda sağlar. Ek olarak, bronkospazm veya şiddetli inflamasyonun solunum yetmezliğine katkıda bulunduğu şiddetli alevlenmelerde, özellikle astım veya eozinofilik hastalık birlikteliği olan hastalarda, sistemik steroidler kısa süreli olarak kullanılabilir. Yaygın olarak kullanılan ajanlar arasında prednizolon bulunur; genellikle 0,5-1 mg/kg/gün ile başlanır ve tedavi yanıtına göre doz azaltılır. Hiperglisemi, hipertansiyon, osteoporoz, adrenal supresyon ve enfeksiyona yatkınlığın artması gibi ciddi yan etkiler nedeniyle sistemik kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımı önerilmez. Kullanımları iyi tanımlanmış endikasyonlar için saklanmalı ve mümkün olan en kısa süre için en düşük etkili dozda uygulanmalıdır. Tekrarlanan kürlere ihtiyaç duyan hastalarda yan etkilerin düzenli olarak izlenmesi ve kemik koruma stratejileri (örn. kalsiyum, D vitamini, bisfosfonat takviyesi) önerilir. [3,100,118]

2.11.1.5. Mukolitikler

Mukolitikler, enfeksiyona ve hava yolu tıkanıklığına neden olan yoğun kıvamlı, yapışkan sekresyonların temizlenmesine yardımcı olarak bronşektazi tedavisinde destekleyici ve değerli bir rol oynar. Bu ajanlar, müsin glikoproteinlerindeki disülfür bağlarını bozarak mukus viskozitesini azaltır ve taşınabilirliğini artırır. En yaygın kullanılan mukolitik, oral olarak veya inhalasyon yoluyla uygulanan N-asetilsisteindir (NAC). NAC, mukolitik özelliklere sahip olmakla kalmaz, aynı zamanda hücre içi glutatyonu yenileyerek antioksidan etkiler gösterir ve inflamatuar hava yollarındaki oksidatif stresi potansiyel olarak modüle eder. Klinik uygulamada genellikle günde bir veya iki kez 600 mg'lık oral doz kullanılır. Bazı çalışmalar, mukolitiklerin düzenli kullanımının alevlenmelerin sıklığını azaltabileceğini ve yaşam kalitesini iyileştirebileceğini öne sürmektedir, ancak bronşektazi popülasyonlarında büyük ölçekli randomize çalışmalar sınırlıdır. Hipertonik salin (%3–7) ve mannitol inhalasyonu, hava yolu yüzeylerini hidratlamak ve mukosiliyer klirensi artırmak için ozmotik olarak işlev gören diğer seçeneklerdir. Fakat, bazı hastalarda bronkospazmı indükleyebilirler ve bronkodilatörler tedavisi gerektirebilirler. Mukolitikler genellikle iyi tolere edilir, özellikle kronik produktif öksürüğü, yoğun kıvamlı balgamı veya bozulmuş mukosiliyer klirensi olan hastalarda faydalı olabilir. [12,108,119]

2.11.1.6. Antiinflamatuar Ajanlar

Bronşektazide antiinflamatuar tedavinin esas hedefi nötrofillerdir fakat astım veya KOAH'tan farklı olarak, tüm bronşektazi hastalarında rutin olarak kullanılan, yaygın olarak kabul görmüş bir antiinflamatuar ajan bulunmamaktadır. Mevcut stratejiler ya dolaylıdır (makrolidler veya İKS'ler yoluyla) ya da araştırma aşamasındadır. Roflumilast gibi fosfodiesteraz-4 (PDE4) inhibitörleri, özellikle bronşektazi-KOAH overlap sendromu olan hastalarda nötrofilik etki göstermeleri nedeniyle umut verici sonuçlar göstermiştir, fakat gastrointestinal yan etkileri yaygın olarak kullanılamamaktadır. [108,120] İmmünomodülasyon dahil pleiotropik etkileriyle bilinen statinler de araştırılmıştır. Bazı çalışmalar, simvastatinin bronşektazide sistemik inflamasyonu azaltabileceğini ve egzersiz

kapasitesini iyileştirebileceğini öne sürmektedir, yine de daha büyük randomize çalışmalar gereklidir. [121]

Ek olarak, IL-5 veya IL-17 yolaklarını hedef alan biyolojik ajanlar, özellikle geleneksel tedavilere yanıt vermeyen hastalarda, sırasıyla eozinofilik veya nötrofilik bronşektazi fenotipleri için araştırılmaktadır. Bu gelişmelere rağmen, bronşektazide antiinflamatuar tedavi hızla gelişen bir alan olmaya devam etmektedir. [108,120]

2.11.1.7. Biyolojik Ajanlar

Biyolojik ajanlar, şu anda standart bronşektazi tedavisinin bir parçası olmasa da, özellikle eozinofilik bronşektazi gibi belirgin inflamatuar fenotiplere sahip hastalar için umut verici bir alan oluşturmaktadır. Bu alt grupta, inflamatuar patern eozinofilik astıma benzer; artmış periferik eozinofil sayıları ve hava yolu eozinofilisi ile karakterizedir, genellikle ABPA bulgusu yoktur. Bu hastalar için, eozinofil aracılı inflamasyonu azaltma kapasiteleri nedeniyle, mepolizumab ve benralizumab gibi IL-5'i hedefleyen monoklonal antikorlar araştırılmıştır. Çalışmalar, bu ajanların alevlenme sıklığında azalma, semptom yükünde iyileşme gibi etkileri sağlayabileceğini göstermektedir. Benzer şekilde, anti-IgE monoklonal antikoru olan omalizumab, ABPA'da fayda göstermiştir. Bronşektazide biyolojik ajanlar için randomize kontrollü çalışmalar sınırlıdır. Özellikle astım veya nazal poliplerin eşlik ettiği bronşektazi hastalarında; şiddetli eozinofilik inflamasyonu olan, sık alevlenmeler geçiren ya da standart tedaviye yanıtı düşük olan hastalarda düşünülebilir. Uygun adayların belirlenmesi için, kan eozinofil sayısı, total IgE ve alerjik komorbiditelerin değerlendirilmesi dahil olmak üzere kapsamlı fenotipleme gerekir. Biyolojik tedaviler, yüksek maliyetleri ve immün sistem üzerindeki hedefe yönelik etkileri nedeniyle, kullanım öncesinde dikkatli bir risk-fayda değerlendirmesi yapılması ve tedavi süresince sürekli izlem önerilir.[122–124]

2.11.1.8. Brensocatib

Brensocatib; nötrofil elastaz, proteinaz 3 ve katepsin G gibi nötrofil serin proteazlarının aktivasyonu için kritik öneme sahip bir enzim olan dipeptidil peptidaz 1'i (DPP1)

hedefleyen yeni bir oral küçük moleküllü inhibitördür. Bu proteazlar, özellikle nötrofilik inflamasyonu olan hastalarda bronşektazinin inflamatuar kaskadında rol oynar. Bronşektazide aşırı nötrofil elastaz etkinliği; epitel hasarına, mukosiliyer klirensin bozulmasına ve mevcut bakteriyel kolonizasyona katkıda bulunarak enfeksiyon ve inflamasyonun kısır döngüsünü artırır. Brensocatib ise DPP1'i inhibe ederek, nötrofil elastaz aktivitesini azaltır ve böylece hava yolu inflamasyonu ile yapısal hasarı hafifletir. Brensocatib'i destekleyen en önemli klinik kanıt, kistik fibrozis dışı bronşektazi hastası 256 kişinin katıldığı, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir Faz 2 çalışması olan WILLOW çalışmasından gelmektedir. Brensocatib (günde 10 mg veya 25 mg) ile tedavi edilen hastalarda, plasebo ile karşılaştırıldığında ilk alevlenmeye kadar geçen sürenin uzaması, yıllık alevlenme oranının düşmesi ve balgamda nötrofil elastaz aktivitesinin azalması gibi sonuçlar elde edilmiştir. Tedavi genel olarak iyi tolere edilmiş ve baş ağrısı, gastrointestinal rahatsızlık gibi hafif ile orta derecede yan etkiler görülmüştür. Bu bulgular, Brensocatib'i, özellikle sık alevlenmeleri ve yüksek nötrofilik aktivitesi olan hastalar için umut verici bir antiinflamatuar tedavi olarak konumlandırmıştır. Uzun vadeli etkinliğini ve güvenliğini daha ayrıntılı olarak değerlendirmek için şu anda büyük bir Faz 3 deneme (ASPEN çalışması) devam etmektedir. Başarılı olursa, Brensocatib bronşektazi için ilk hastalık modifiye edici tedavi haline gelebilir. [125,126]

2.11.2.Havayolu Temizliği Ve Fizyoterapi

2.11.2.1.Havayolu Temizleme Teknikleri (Airway Clearance Techniques-ACT)

ACT, aşırı mukusun drenajını kolaylaştırma, bakteriyel kolonizasyonu azaltma, ventilasyonu iyileştirme ve alevlenmeleri en aza indirme gibi etkilerle bronşektazide farmakolojik olmayan tedavinin temelini oluşturur. Kronik balgam üretimi bronşektazinin belirgin bir özelliğidir ve mukosiliyer temizleme bozukluğu enfeksiyon ve inflamasyonun kısır döngüsüne katkıda bulunur. ACT'ler; aktif solunum döngüsü tekniği (active cycle of breathing technique-ACBT), otojenik drenaj, postural drenaj ve huff öksürüğü dahil olmak üzere çeşitli manuel ve cihaz destekli yöntemleri kapsar. En çok çalışılan ACT'lerden biri olan ACBT, kontrollü solunum, torasik genişleme ve zorlu ekspirasyonu birleştirerek sekresyonları mobilize eder ve atılımını kolaylaştırır. Bu teknikler balgam hacmi,

hastalığın ciddiyeti ve hasta tercihine göre kişiselleştirilebilir. Kanıtlar, ACT'lerin düzenli kullanımının akciğer fonksiyon parametrelerini iyileştirdiğini, balgam hacmini azalttığını, yaşam kalitesini artırdığını ve alevlenmelerin sıklığını azalttığını göstermektedir. Solunum fizyoterapisti tarafından verilen eğitim, etkili kullanım için gereklidir ve uyum, uzun vadeli faydanın kritik bir belirleyicisi olmaya devam etmektedir. ACT'ler, sekresyon temizliğini daha da artırmak için genellikle nebül tedavileriyle (örn. hipertonik salin veya mukolitikler) birlikte kullanılır. [99,127]

2.11.2.2. Salınımlı Pozitif Ekspiratuar Basınç (Oscillatory Positive Expiratory Pressure - OPEP) Cihazları

OPEP'ler, ACT kategorisinde yaygın olarak kullanılan araçlardır. Pozitif ekspiratuar basıncı salınımlı titreşimlerle birleştirerek, mukusu periferik hava yollarından merkezi hava yollarına taşıyarak balgam çıkarmayı kolaylaştırır. Bu el tipi cihazlar kullanıcı dostudur, taşınabilirdir ve spontan solunum sırasında kullanılabilir, hem ayakta tedavi hem de evde günlük hava yolu temizliği için pratik bir alternatif sunar. OPEP tedavisi balgam çıkarmayı artırır, nefes darlığını azaltır ve egzersiz toleransını artırır. Klinik çalışmalar, OPEP cihazlarının uzun süreli günlük kullanımının, orta ve şiddetli bronşektazi hastalarında akciğer fonksiyonunu (özellikle FEV_1) iyileştirebileceğini, balgam hacmini ve alevlenme oranlarını azaltabileceğini göstermiştir. Bu cihazlar, geleneksel fizyoterapi uygulamalarında zorluk çeken veya düzenli profesyonel desteğe erişimi sınırlı olan hastalar için özellikle değerlidir. [128]

2.11.2.3. Solunum Fizyoterapisi

Solunum fizyoterapisi, bronşektazide hava yolu temizliğinin geleneksel ve kapsamlı bir bileşenidir. Mukusu yumuşatmak ve balgam çıkarmak için daha büyük hava yollarına doğru hareketini kolaylaştırmak amacıyla perküsyon, vibrasyon ve postural drenaj gibi manuel teknikler kullanılır. Perküsyon genellikle avuç içi veya mekanik cihazlar kullanılarak göğüs kafesine uygulanırken, titreşim ekshalasyon sırasında göğüs duvarına hızlı titreşim hareketleri uygulanmasını içerir. Postural drenaj, belirli akciğer segmentlerinden drenajı artırmak için yerçekimi destekli pozisyonlamayı kullanır. Basit

olmasına rağmen, postural drenaj dikkatli talimat ve gözetim gerektirir, çünkü bazı pozisyonlar rahatsızlık, hipoksemi veya gastroözofageal reflüye yol açabilir, (özellikle yaşlı veya zayıf hastalarda). Fizyoterapi genellikle solunum terapisti veya eğitimli bir bakım görevlisi tarafından uygulanır, ancak kendi kendine uygulama için de öğretilebilir. Zaman alsa ve fiziksel olarak zorlayıcı olsa da; özellikle büyük balgam hacmi olan, şiddetli hastalığı olan ve akut alevlenme dönemindeki hastalarda yararlıdır. Kanıtlar, solunum fizyoterapisinin balgam temizliğini iyileştirme, nefes darlığını azaltma ve oksijenasyonu artırma konusunda, özellikle diğer ACT yöntemleri veya nebülize bronkodilatörlerle birlikte kullanıldığında yararlı olduğunu desteklemektedir. [129,130]

2.11.3.Destek Tedavisi

2.11.3.1.Sigara Bırakma

Sigara bırakma, özellikle tütün kullanım öyküsü olan veya KOAH birlikteliği olan hastalarda bronşektazi tedavisinde temel bir unsurdur. Tütün dumanı, hava yolu inflamasyonu ve tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlarına önemli ölçüde katkıda bulunur; bu faktörler bronşektazinin ilerlemesini hızlandırır. Sigara içmeye devam etmek, daha sık alevlenme, daha fazla akciğer fonksiyon kaybı ve daha düşük yaşam kalitesi ile ilişkilidir. Ayrıca sigara içmek, oksidatif stresi artırır, nötrofil ve makrofaj fonksiyonunu bozar, bakteriyel kolonizasyonu kötüleştirebilir ve bronşektazinin karakteristik özelliği olan inflamatuar döngüyü sürdürebilir. Sigarayı bırakmak, bu zararlı etkileri azaltabilir, akciğer savunma mekanizmalarını iyileştirebilir ve pulmoner rehabilitasyon ile hava yolu temizleme teknikleri dahil olmak üzere diğer tedavilerin etkinliğini artırabilir. Sigara içen tüm bronşektazi hastaları, davranış terapisi, nikotin replasman tedavisi ve uygun durumlarda vareniklin veya bupropion gibi farmakolojik müdahalelerle aktif olarak desteklenmelidir. Sigara bırakmak sadece terapötik bir müdahale değil, aynı zamanda hastalığın ilerlemesi ve komplikasyonlara karşı kritik bir önleyici tedbirdir.[131,132]

2.11.3.2.Oksijen Tedavisi

Oksijen tedavisi, kronik hipoksemi gelişen bronşektazi hastalarının tedavisinde destekleyici ve kritik bir rol oynar. Altta yatan hastalığın primer tedavisi olmasa da, uzun süreli oksijen tedavisi (USOT), özellikle dinlenme sırasında hipoksemi ($PaO_2 \leq 55$ mmHg veya $SaO_2 \leq 88\%$) veya KOAH'ın eşlik ettiği solunum yetmezliği olan kişilerde, ileri düzey bronşektazide endike olabilir. Oksijen tedavisi, dispne ve halsizlik gibi semptomları hafifletmeye yardımcı olur, egzersiz toleransını artırır ve yaşam kalitesini iyileştirebilir. Efor sırasında desatürasyon görülen bazı hastalarda, ambulatuvar oksijen de faydalı olabilir. USOT'a başlamadan önce, aktif enfeksiyon veya akut alevlenme gibi hipokseminin sekonder nedenleri dışlanmalı, tedavi edilmelidir. Oksijen titrasyonu, arteriyel kan gazı analizi veya pulse oksimetresine göre kişiselleştirilmeli ve özellikle eşlik eden ventilasyon bozukluğu olan hastalarda hiperkapniyi önlemek için hedef satürasyon aralığı %88-92 olarak belirlenmelidir. [133,134]

2.11.3.3.Nütrisyon

Beslenme desteği, bronşektazi tedavisinde hayati öneme sahip ancak yeterince önemsenmeyen bir bileşendir, özellikle ileri evre hastalığı, kronik inflamasyonu veya sık alevlenmeleri olan hastalarda önemlidir. Malnütrisyon ve düşük VKİ, solunum kaslarının güçsüzlüğü, bağışıklık sisteminin zayıflaması, mukosiliyer klirensin bozulması ve mortalite riskinin artması ile ilişkilidir. Kronik enfeksiyon, artmış solunum eforu, sistemik inflamasyon ve alevlenmelere bağlı iştahsızlık, beslenme yetersizliğinin gelişiminde rol oynar. Ayrıca, eşlik eden gastrointestinal rahatsızlıkları olan hastalar (örn. gastroözofageal reflü, çölyak hastalığı veya kistik fibrozis ile ilişkili bronşektazide pankreas yetmezliği) yeterli besin alımını sürdürmede zorluk yaşayabilir. VKİ ve serum albümini gibi parametrelerin düzenli değerlendirilmesi, beslenme durumunu izlemek açısından oldukça önemlidir. Diyetisyenler, kalori alımının yönetilmesinde, makro besinlerin optimize edilmesinde ve spesifik eksikliklerin (örneğin, yağ emilim bozukluğunda A, D, E, K vitaminleri) giderilmesinde rol almalıdır. Bazı vakalarda, oral besin takviyeleri veya enteral beslenme gerekebilir. Etkili beslenme desteği, solunum performansının ve yaşam

kalitesinin iyileştirilmesine katkıda bulunmakla kalmaz, aynı zamanda hastaneye yatış ve alevlenme riskini de azaltabilir. [135,136]

2.11.4. Cerrrahi Tedavi Seçenekleri

Bronşektazide cerrahi tedavi, farmakolojik tedavi ve hava yolu temizleme teknikleri dahil olmak üzere optimal tıbbi tedaviye rağmen semptomatik kalan, lokalize, şiddetli hastalığı olan ve dikkatle seçilmiş bir hasta grubu için düşünülmelidir. Cerrahi müdahalenin primer amacı, geri dönüşü olmayan hasara uğramış akciğer dokusunun rezeksiyonu ve böylece tekrarlayan enfeksiyonların, hemoptizinin ve kronik balgam üretiminin azaltılmasıdır. Cerrahi için uygun adaylar genellikle bir veya iki lobu etkileyen lokalize hastalığa sahip, akciğer fonksiyonu korunmuş ve önemli komorbiditeleri olmayan hastalardır. Endikasyonlar arasında kalıcı veya masif hemoptizi (genellikle hipertrofik bronşiyal arterlere bağlı), uzun süreli antibiyotik tedavisine rağmen belirli bir lobda lokalize tekrarlayan enfeksiyonlar veya konvansiyonel tedavi ile semptomların kontrol edilememesi sayılabilir. Cerrahi yaklaşımlar, hastalığın yaygınlığı ve konumuna bağlı olarak segmentektomi, lobektomi ve daha az sıklıkla pnömonektomiyi içerir.

Lobektomi, en sık uygulanan cerrahi prosedürdür ve genellikle iyi seçilmiş hastalarda olumlu sonuçlarla ilişkilidir. Birkaç retrospektif çalışma, cerrahi rezeksiyonun semptomlarda önemli iyileşme, alevlenme sıklığının azalması ve yaşam kalitesinin artmasıyla sonuçlandığını göstermiştir. Ancak cerrahi özellikle yaşlı veya zayıf hastalarda, ameliyat sonrası enfeksiyonlar, uzun süreli hava kaçağı ve pulmoner rezervin azalması gibi riskler taşır. Bu nedenle, cerrahi öncesi değerlendirmede görüntüleme, bronkoskopi ve solunum fonksiyon testleriyle hem eşlik eden patolojiler hem de cerrahiye uygunluk ayrıntılı şekilde değerlendirilmelidir.

Yaygın bronşektazi hastalarında veya altta yatan neden (örn. immün yetmezlik, primer siliyer diskinezi) kontrol altına alınamadığında cerrahi tedavi anlamlı değildir. Bu hastalarda tıbbi ve destekleyici bakım temel tedavi yöntemi olmaya devam eder. İleri farmakoterapi ve pulmoner rehabilitasyon çağında yaygın olarak uygulanmasa da, cerrahi,

uygun şekilde seçilmiş hastalar için bronşektazinin multidisipliner tedavisinde hala önemli bir rol oynamaktadır. [137,138]

2.11.5.Akciğer Transplantasyonu

Akciğer nakli, kapsamlı tıbbi, fizyoterapötik ve cerrahi tedavilere rağmen şiddetli, ilerleyici solunum yetmezliğine sahip olan son dönem bronşektazi hastaları için son tedavi seçeneğidir. Bronşektazi, nispeten nadir görülse de bazı durumlarda nakil için geçerli bir endikasyon oluşturur. Adaylar genellikle ciddi fonksiyonel bozukluklara (örneğin, FEV_1 <%30), hastaneye yatmayı gerektiren sık alevlenmelere, oksijen veya ventilasyon desteği gerektiren kronik solunum yetmezliğine ve optimize edilmiş bakıma rağmen düşük yaşam kalitesine sahiptir. Ek faktörler arasında hastalığın yaygınlığı (genellikle yaygın bilateral tutulum), bronşiyal arter embolizasyonuna yanıt vermeyen tekrarlayan masif hemoptizi ve P.aeruginosa, NTM ya da çok ilaca dirençli organizmalar gibi tedavisi zor patojenlerin kolonizasyonu sayılabilir.

Bronşektazide akciğer nakli, kontralateral akciğerden reenfeksiyon riski nedeniyle genellikle bilateral yapılır. Bronşektazi hastalarında nakil sonrası sonuçlar genellikle olumludur ve KOAH veya İPF gibi diğer altta yatan hastalıklarla karşılaştırılabilir. Uluslararası Kalp ve Akciğer Nakli Derneği (ISHLT) veritabanının önemli bir analizi, 5 yıllık sağkalım oranlarının %50'yi aştığını göstermiştir. Ancak, NTM (özellikle M. abscessus) ile kolonize olan bronşektazi hastaları, yüksek oranda postoperatif enfeksiyon ve greft yetmezliği nedeniyle nakil sonrası daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Benzer şekilde, B. cepacia kompleksi veya pan-dirençli Pseudomonas ile önceden var olan kolonizasyon, kurumsal protokollere bağlı olarak göreceli kontrendikasyonlar olarak değerlendirilebilir.

Transplantasyon öncesi dikkatli değerlendirme ve transplantasyon sonrası enfeksiyon sürveyansı, başarı için hayati önem taşır. İmmünsüpresif rejimler, enfeksiyon profilaksisi ve agresif hava yolu temizleme tedavisi, post operatif tedavinin kritik bileşenleridir. Bronşektazide transplantasyona uygun hasta sayısının azlığı nedeniyle akciğer nakli seyrek uygulanır; ancak uygun hastalarda, yaşam süresini uzatabilecek bir seçenek olarak ileri merkezlerde değerlendirilmelidir.[139–141]

2.11.Bronşektazide Komorbiditelerin Yönetimi

Bronşektazide komorbiditelerin yönetimi, kritik bir yaklaşımdır, çünkü ilişkili durumlar hastalığın ciddiyetini, alevlenme sıklığını, yaşam kalitesini ve genel prognozu önemli ölçüde etkileyebilir. Yaygın komorbiditeler arasında KOAH, astım, GÖRH, rinosinüzit, kardiyovasküler hastalıklar, osteoporoz, anksiyete ve depresyon ile diyabet mellitus gibi metabolik bozukluklar yer alır. Solunum sistemi komorbiditelerinden KOAH ve astım, hava akımı kısıtlılığını kötüleştirebilir ve alevlenme riskini artırabilir; bu nedenle, bronkodilatörler, İKSler ve sigarayı bırakma yoluyla optimal tedavi uygulanması esastır.[142] GÖRH, sık karşılaşılan bir başka komorbiditedir ve mikroaspirasyona yol açarak hava yolu inflamasyonunu ve enfeksiyonları artırabilir. Proton pompa inhibitörleri ve yaşam tarzı değişiklikleri sıklıkla tedavide kullanılır.[143]

Kronik rinosinüzit gibi üst hava yolu hastalıkları, bronşektazide, özellikle primer siliyer diskinezi veya alerjik hastalıkları olan bireylerde oldukça yaygındır. Nazal kortikosteroidler, salin irrigasyonu veya sinüs cerrahisi ile üst hava yolu inflamasyonunun tedavi edilmesi, postnazal akıntı ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının azaltılmasına yardımcı olabilir.
Kardiyovasküler komorbiditeler, özellikle pulmoner hipertansiyon ve kalp yetersizliği, kronik hipoksi ya da eşlik eden solunum rahatsızlıklarından kaynaklanabilir ve spesifik kardiyovasküler değerlendirme ile tedavi gerektirir.

Genellikle kronik kortikosteroid kullanımı ve fiziksel hareketsizlikle ilişkili osteoporoz gibi solunum dışı sorunlar da periyodik kemik mineral dansitesi taramaları ve kalsiyum, D vitamini veya bisfosfonatlar gibi profilaktik tedavilerle takip edilmelidir. [142] Ayrıca, bronşektazi hastalarında hastalığın kronik ve külfetli doğası nedeniyle anksiyete ve depresyon yaygındır ve göz ardı edilmemelidir; psikolojik destek, bilişsel davranışçı terapi ve farmakolojik müdahale gerekebilir.

Göğüs hastalıkları uzmanları, KBB uzmanları, gastroenterologlar, psikologlar ve fizyoterapistlerin dahil olduğu multidisipliner bir yaklaşım, bu komorbiditelerin bütünsel

yönetimini sağlar. Hastanın tüm ihtiyaçlarını karşılamak için tedavi stratejilerini özelleştirmek, semptom kontrolünü ve yaşam kalitesini iyileştirmekle kalmaz, aynı zamanda alevlenme riskini ve hastaneye yatışları da azaltabilir. Komorbidite yükü artık bronşektazide prognozu belirleyen bir faktör olarak kabul edildiğinden, proaktif yönetimi kişiselleştirilmiş hastalık bakımının ayrılmaz bir parçasıdır.[142,144]

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı ve Hasta Popülasyonu

Bu çalışma, retrospektif, kesitsel ve tek merkezli bir gözlemsel araştırma olarak tasarlanmıştır. Çalışmaya, Ocak 2024 ile Ocak 2025 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde takip edilen ve HRCT ile bronşektazi tanısı doğrulanmış 141 erişkin hasta dahil edilmiştir.

Çalışma popülasyonu, periferik kan eozinofil düzeyine göre eozinofilik grup (≥300 hücre/μL) ve non-eozinofilik grup (<300 hücre/μL) olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Hastalara ait demografik veriler, komorbid hastalıklar, etiyolojik nedenler, klinik bulgular, SFT sonuçları, toraks BT bulguları, balgam kültürleri ve son bir yıl içindeki hastane yatışları ile acil başvuruları retrospektif olarak incelenmiştir. Ayrıca, periferik kan eozinofil düzeyi için 500 hücre/μL cut-off değeri ile analizler yapılmıştır.

Bronşektazi ile ilişkili bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon analizleri yapılmıştır.

3.1.1. Dahil Edilme Kriterleri

- 18 yaş üzeri
- Klinik ve radyolojik olarak bronşektazi tanısı almış olan
- Göğüs hastalıkları poliklinik başvurusu olan
- En az bir yıllık takip verisi olan
- Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar dahil edilmiştir.

3.1.2. Hariç Bırakılma Kriterleri

- 18 yaş altı
- Verilerine ulaşılamayan
- Kan eozinofil değerini etkileyecek ilaç kullanımı, infeksiyon, eşlik eden astım dışında hastalığı olan
- Eşlik eden ileri derecede böbrek yetmezliği, ağır kalp yetmezliği gibi hastane yatışı ve acil başvuru sıklığını etkileyecek hastalığı olanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.2. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 29.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) ile yapılmıştır. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler medyan (25.-75. yüzdelik) olarak verilmiştir. Kategorik değişkenler frekans (yüzde) şeklinde verilmiştir. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan değişkenler için bağımsız örneklem t testi ile, normal dağılıma sahip olmayan değişkenler için Mann-Whitney U testi ile belirlenmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi belirlenmiştir. Hipotez testlerinde p<0.05 istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edilmiştir.

4) BULGULAR

Çalışmamıza Ocak 2024 ile Ocak 2025 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde takip edilmiş 141 bronşektazi hastası dahil edildi.

Hastaların 71'i eozinofilik, 70'i non-eozinofilik olarak değerlendirildi. Yaş ortalaması 53,5 ±15,5 yıl (median:56) olup eozinofilik ve non-eozinofilik grup arasında yaş dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi.

Hastaların 63'ü (%44,7) erkek, 78'i (%55,3) kadındı. Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi. (Tablo 4.1)

Hastaların 83'ü (%58,9) hiç sigara kullanmamış, 32'si (%22,7) sigarayı bırakmıştı, 26'sı (%18,4) hala sigara kullanmaktaydı. Sigara öyküsü eozinofilik ve non-eozinofilik grupta benzer olarak izlendi.

Hastalarda bronşektazinin etiyolojik dağılımına baktığımızda; 71'inde (%53,8) çocukluk çağı enfeksiyonu, 11'inde genetik hastalıklar (%8,3), 22'sinde (%16,7) erişkin çağda enfeksiyon, 28'inde (%21,2) tüberküloz öyküsü saptandı. 9 hastada da (%6,4) herhangi bir etiyolojik neden bulunamadı.

Eozinofilik ve non-eozinofilik hastalarda demografik veriler açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. (Tablo 4.2)

Tablo 4.1.: Hastaların demografik dağılımı

		n	%
Cinsiyet	Erkek	63	44,7
	Kadın	78	55,3
Sigara	Hiç kullanmamış	83	58,9
	Kullanıyor	26	18,4
	Bırakmış	32	22,7
Etiyoloji	Çocukluk çağı enfeksiyonu	71	53,8
	Genetik sebepler	11	8,3
	Erişkin çağda enfeksiyon	22	16,7
	Tüberküloz	28	21,2

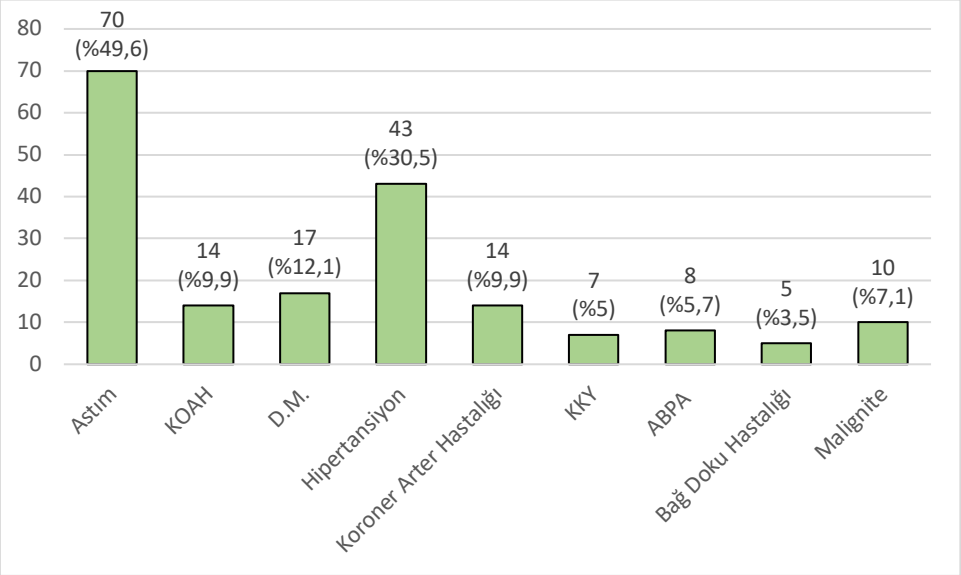
Tablo 4.2.: Gruplar arasında demografik verilerin karşılaştırılması

		EOZİNOFİLİK (≥300)		NON-EOZİNOFİLİK(<300)		
		n	%	n	%	p
CİNSİYET	Erkek	28	44,4	35	55,6	0,238
	Kadın	43	55,1	35	44,9	
SİGARA	Hiç kullanmamış	44	53	39	47	0,418
	Kullanıyor	10	38,5	16	61,5	
	Bırakmış	17	53,1	15	46,9	
ETİYOLOJİ	Çocukluk çağı enfeksiyonu	38	53,5	33	46,5	0,09
	Genetik	9	81,8	2	18,2	
	Erişkin çağ enfeksiyonu	8	36,4	14	63,6	
	Tüberküloz	13	46,4	15	53,6	

Hastaların toplam 122'sinde (%86,5) eşlik eden komorbid hastalık bulunmaktaydı, 19 hastada (%13) hiç komorbid hastalık yoktu. (Şekil 4.1) En sık görülen komorbiditeler

sırasıyla 70 hastada (%49,6) astım, 43 hastada (%30,5) hipertansiyon, 17 hastada (%12,1) diyabetes mellitus, 14 hastada (%9,9) KOAH, 14 hastada (%9,9) koroner arter hastalığı, 10 hastada (%7,1) malignite, 8 hastada (%5,7) ABPA, 7 hastada (%5) kronik kalp yetersizliği ve 5 hastada (%3,5) bağ doku hastalığıydı. Diğer tanımlanmamış kronik hastalıkların sayısı 36'ydı (%25,5).

Komorbid hastalıkların dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi. (Tablo 4.3)



Şekil 4.1.: Eşlik eden komorbid hastalıkların dağılımı

Tablo 4.3.: Eşlik eden kronik hastalıkların eozinofilik ve non-eozinofilik gruplar arasında karşılaştırılması

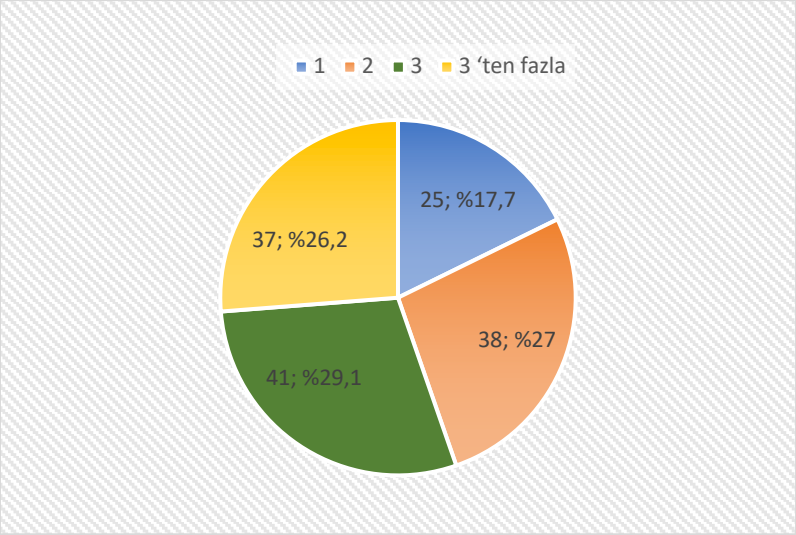
	EOZİNOFİLİK (≥300)		NON-EOZİNOFİLİK (<300)		
	n	%	n	%	p
ASTIM	41	58,6	29	41,4	0,064
KOAH	6	42,9	8	57,1	0,757
D.M.	7	41,2	10	58,8	0,583
HİPERTANSİYON	25	58,1	18	41,9	0,298
KORONER ARTER HASTALIĞI	11	78,6	3	21,4	0,052
KKY	3	42,9	4	57,1	0,719
ABPA	3	37,5	5	62,5	0,493
MALİGNİTE	4	40	6	60	0,532

Hastaların 132'sinde (%93,6) solunum sistemi semptomu bulunurken, 9'unda (%6,4) herhangi bir semptom bulunmamaktaydı. Semptom dağılımına bakıldığında; 92 hastada; (%65,2) öksürük, 96 hastada (%68,1) nefes darlığı, 32 hastada (%22,7) hemoptizi, 81 hastada (%57,4) balgam, 26 hastada (%18,4) göğüs ağrısı olduğu görüldü.
Tüm semptomlar eozinofili ve non-eozinofili zemininde detaylı incelendiğinde semptom varlığı ile eozinofili arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Hastaların toraks BT'de bronşektazi yaygınlığı değerlendirildiğinde; 25 hastada (%17,7) 1 lob tutulumu, 38 hastada (%27) 2 lob tutulumu, 41 hastada (%29,1) 3 lob tutulumu, 37 hastada (%26,2) ise 3'ten fazla lob tutulumu mevcuttu. (Tablo 4.4) (Şekil 4.2) Eozinofilik grupta tek lob tutulum oranı daha yüksek olmakla birlikte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. (Tablo 4.5)

Tablo 4.4.: BT'de bronşektazinin yaygınlığı

Etkilenen lob sayısı	n	%
1	25	17,7
2	38	27
3	41	29,1
3 'ten fazla	37	26,2



Şekil 4.2.: BT'de bronşektazinin yaygınlığı

Tablo 4.5. : BT'de bronşektazi yaygınlığının eozinofilik, non-eozinofilik gruplar arasında karşılaştırılması

Etkilenen lob sayısı	EOZİNOFİLİK (≥300)		NON-EOZİNOFİLİK (<300)		
	n	%	n	%	p
1	16	22,5	9	12	0,212
2	15	21,1	23	32,8	
3	19	26,7	22	31,4	
≥3	21	29,5	16	22,8	

Hastaların laboratuvar sonuçlarının ortalama değerleri Tablo 4.6'da verilmiştir. Eozinofilik grupta nötrofil değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Tablo 4.6.: Laboratuvar verileri

	EOZİNOFİLİK (≥300)		NON-EOZİNOFİLİK (<300)		
	median	**%25-%75**	**median**	**%25-%75**	**p**
Eozinofil (µL)	490	370-730	120	77,5-200	**0,000***
Nötrofil (µL)	5200	4000-7200	4550	3215-6425	**0,035***
Lenfosit (µL)	2400	1700-2700	2115	1550-2700	0,162
CRP (mg/dL)	7	2,4-18	8,1	2,9-16	0,590
Total IgE (IU/mL)	65	16-162	29,5	11,2-112,5	0,170

Hastaların SFT değerleri tablo 4.7'de verilmiştir. SFT parametreleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. (Tablo 4.8)

Tablo 4.7.: Solunum fonksiyon testi değerleri

Solunum Fonksiyon Testi	Median (25.-75. Percentile)
FEV1 (L)	1,72 (1,08-2,34)
%FEV1	65 (45,5-84,2)
FVC (L)	2,52 (3,12-1,73)
%FVC	75 (53-89)
FEV1/FVC	72,5 (64-80,2)

Tablo 4.8.: Eozinofilinin SFT değerleri üzerine etkisi

	EOZİNOFİLİK (≥300)		NON-EOZİNOFİLİK (<300)		
	median	**%25-%75**	**median**	**%25-%75**	**p**
FEV1 (ml)	1,62	1,07-2,38	1,81	1,12-2,31	0,890
FEV1 (%)	61,5	46,25-86,75	67,5	43,75-83,25	0,970
FVC (ml)	2,59	1,74-3,2	2,47	1,71-3,08	0,732
FVC (%)	74	55,2-89	75	52,75-89,25	0,880
FEV1/FVC (%)	73,5	64-83,75	72	65,75-79	0,690

Son bir yılda bronşektazi nedeniyle hastaneye bir kez yatmış olan 19 kişi (%13,8), iki kez yatmış olan 14 kişi (%10,1), üç kez yatmış olan 6 kişi (%4,3), üçten fazla yatmış olan 8 kişi (%5,8) bulunmaktaydı. 91 kişi (%65,9) ise son bir yılda bronşektazi nedeniyle hiç hastaneye yatmamıştı. (Tablo 4.9)

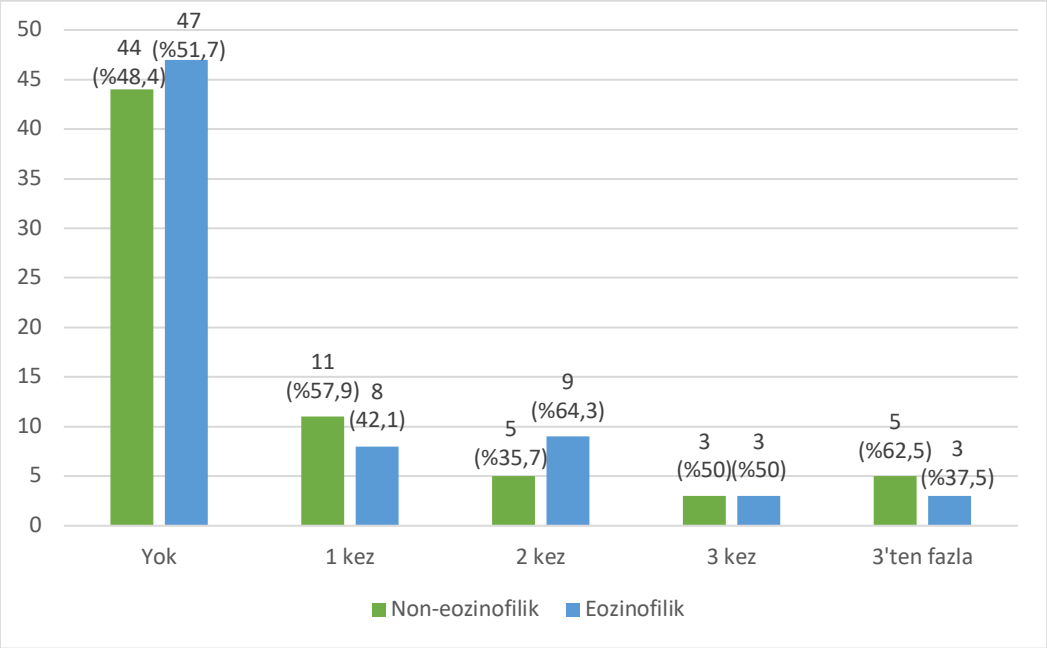
Son bir yılda bronşektazi nedeniyle bir kez acil servis başvurusunda bulunan 20 kişi (%14,7), iki kez başvuruda bulunan 12 kişi (%8,8), ü. kez başvuruda bulunan 14 kişi (%10,3), üçten fazla başvuruda bulunan 20 kişi (%14,7) bulunmaktaydı. 70 kişi (%51,5) ise son bir yıl içinde bronşektazi nedeniyle hiç acil servis başvurusunda bulunmamıştı. (Tablo 4.9)

Acil servis başvurusunda en az bir kere sistemik steroid kullanan 41 kişi (%29,1) bulunmaktaydı.

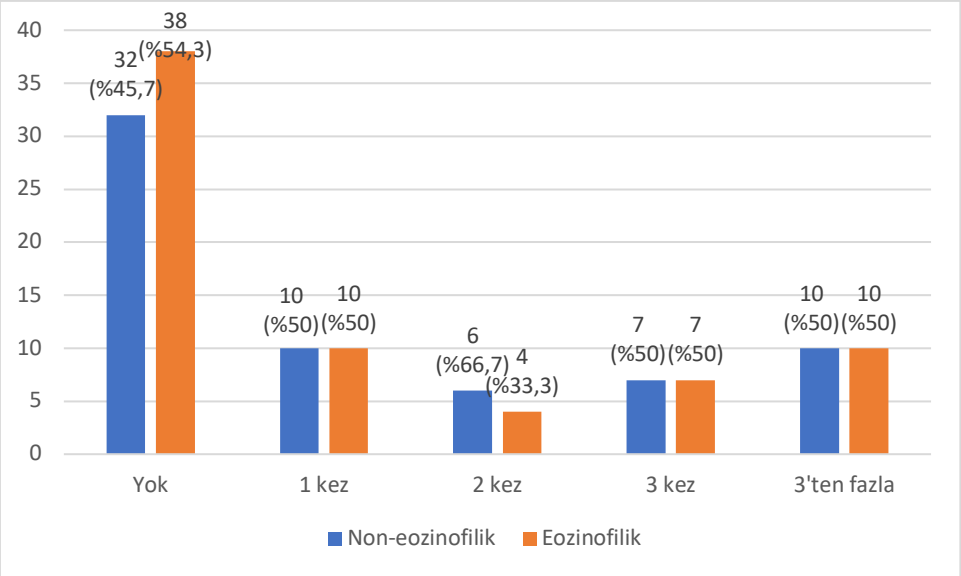
Son bir yıl içinde bronşektazi nedeniyle hastaneye yatış öyküsü olan ve acil servis başvurusunda bulunan hastaların eozinofiliye göre dağılımları Tablo 4.9'da verilmiştir. Eozinofilinin hastaneye yatış ve acil servise başvurma sayıları üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür. (Şekil 4,3; Şekil 4.4)

Tablo 4.9.: Eozinofilinin son bir yıl içindeki hastane yatışları ve acil servis başvuruları üzerine etkisi

		EOZİNOFİLİK (≥300)		NON-EOZİNOFİLİK(<300)		
		n	%	n	%	p
HASTANE YATIŞI	Yok	47	51,7	44	48,4	0,714
	1 kez	8	42,1	11	57,9	
	2 kez	9	64,3	5	35,7	
	3 kez	3	50	3	50	
	3'ten fazla	3	37,5	5	62,5	
ACİL BAŞVURUSU	Yok	38	54,3	32	45,7	0,788
	1 kez	10	50	10	50	
	2 kez	4	33,3	6	66,7	
	3 kez	7	50	7	50	
	3'ten fazla	10	50	10	50	



Şekil 4.3.: Eozinofilinin son bir yıl içindeki hastane yatışları üzerine etkisi



Şekil 4.4.: Eozinofilinin son bir yıl içindeki acil servis başvuruları üzerine etkisi

Son bir yıl içinde solunum hastalıkları nedeniyle antibiyotik kullanmış olan toplam 122 kişi (%88,4) vardı. En sık kullanılan antibiyotikler sırasıyla; kinolon (%56,2), makrolid (%54), seftriakson (%33,6), ampisilin-sulbaktam (%23,9), meropenem (%8,8), piperasilin-tazobaktam (%8) ve tobramisin (%2,9) idi. (Tablo 4.10)
Antibiyotik kullanımı eozinofilik ve non-eozinofilik hastalar arasında incelendiğinde; eozinofilinin antibiyotik kullanımı ve antibiyotiklerin türleri üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı sonucuna varıldı. (Tablo 4.11)

Son bir yılda balgamında kültür pozitifliği olan 41 kişi (%29,5) mevcuttu. Bunların içinde P.aeruginosa üremesi olan 19 kişi (%13,7), S.pneumoniae üremesi olan 3 kişi (%2,2), C.albicans üremesi olan 5 kişi (%3,6), A. baumannii üremesi olan 3 kişi (%2,2), H. influenzae üremesi olan 10 kişi (%7,2), K.pneumoniae üremesi olan 1 kişi (%0,7), S. aureus üremesi olan 1 kişi (%0,7), M. catarrhalis üremesi olan 2 kişi (%1,4) bulunmaktaydı. (Tablo 4.10)
Balgam kültür pozitifliği ve üreyen mikroorganizmalar açısından gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmedi.

Tablo 4.10.: Son bir yıl içinde solunum hastalıkları nedeniyle antibiyotik kullanımı ve Son bir yıl içinde balgam kültüründe üremiş olan mikroorganizma dağılımı

	n	%
Kinolon	77	56,2
Piperasilin-tazobaktam	11	8
Seftriakson	46	33,6
Ampisilin-sulbaktam	33	23,9
Makrolid	74	54
Meropenem	12	8,8
Tobramisin	4	2,9
P.aeruginosa	19	13,7
S.pneumoniae	3	2,2
S.aureus	1	0,7
C.albicans	5	3,6
A.baumannii	3	2,2
H.influenzae	10	7,2
K.pneumoniae	1	0,7
M.catarrhalis	2	1,4

Tablo 4.11.: Eozinofilik ve non-eozinofilik hastalarda antibiyotik kullanım dağılımı

	EOZİNOFİLİK (≥300)		NON-EOZİNOFİLİK (<300)		
	n	%	n	%	p
KİNOLON	41	53,2	36	46,8	0,608
PİPERASİLİN-TAZOBAKTAM	7	63,6	4	36,4	0,58
SEFTRİAKSON	21	45,7	25	54,3	0,468
AMPİSİLİN-SULBAKTAM	15	45,5	18	54,5	0,621
MAKROLİD	39	52,7	35	47,3	0,733
MEROPENEM	5	41,7	7	58,3	0,703

Daha önce Deri Prick Testi yaptırmış olan 59 kişi (%42,1) bulunuyordu. Bunlar içinde Akar pozitifliği olan 20 kişi (%14,3), Ağaçlar pozitifliği olan 3 kişi (%2,1), Otlar pozitifliği olan 5 kişi (%3,6), Kedi epiteli pozitifliği olan 3 kişi (%2,1), Köpek epiteli pozitifliği olan 4 kişi (%2,9), Polen pozitifliği olan 9 kişi (%6,4), Böcek pozitifliği olan 2 kişi (%1,4) mevcuttu.
Daha önce Deri Prick Testi yaptırmış kişiler eozinofili açısından incelendiğinde, eozinofilinin deri prick testi pozitif değerleri üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı saptandı.

Bronşektazi ile ilgili bağımsız risk faktörleri ile regresyon analizi yapıldı, bu değerlendirmelere göre FVC değeri düşük olan hastaların klinik kötüleşme olasılığı anlamlı olarak 5,5 kat daha yüksek tespit edildi. (Tablo 4.12)

Tablo 4.12.: Bronşektazi ile ilgili değişkenlerin regresyon analizi

DEĞİŞKEN	ODDS RATİO (%95 CL)	P
YAŞ	0,999 (0,973-1,026)	0,942
FEV1	0,103 (0,010-1,072)	0,57
FVC	5,559 (1,005-30,746)	**0,049***
FEV1/FVC	1,048 (0,993-1,105)	0,87
ASTIM	0,500 (0,218-1,151)	0,103
KOAH	1,610 (0,357-7,259)	0,535
ABPA	5,585 (0,922-33,852)	0,61
BAĞ DOKU HAST.	4,290 (0,408-45,093)	0,225
BT'DE EKTAZİ:		
1 LOB	1,905 (0,478-7,588)	0,361
2 LOB	0,464 (0,155-1,386)	0,169
3 LOB	0,781 (0,285-2,139)	0,630
P.AERUGINOSA	1,557 (0,512-4,736)	0,435
H.INFLUENZAE	1,778 (0,427-7,399)	0,429

Kanda eozinofil sayısına bakılarak değerlendirme yapılırken, cut-off değeri 500 olarak alınan incelemeler de yapıldı. Bu incelemelere göre eozinofil sayısı 500 üzerinde olan hastalarda anlamlı olarak daha fazla astım birlikteliği tespit edildi (p=0,019). Ayrıca eozinofil sayısı 500'ün üzerinde olan hastalarda, son bir yıl içinde acil servis başvurularında kortizon kullanma sıklığı anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi (p=0,025).

5)TARTIŞMA

Çalışmamızda, periferik kanda eozinofilisi olan ve olmayan bronşektazi hastaları arasında klinik bulgular, demografik veriler, radyolojik bulgular, bronşektazinin yaygınlığı, solunum fonksiyon tesleri, komorbid hastalıklar ve laboratuvar parametreleri açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Eozinofili varlığının acil servise başvuru veya hastaneye yatış ile ilişkili olmadığı ortaya konmuştur.

Bronşektazi, bilindiği üzere, bronşların geri dönüşümsüz dilatasyonu ile karakterize, prodüktif öksürük, balgam üretimi ve tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan kronik bir solunum hastalığıdır. Bir zamanlar nadir görülen bir hastalık olarak kabul edilen bronşektazinin, özellikle HRCT alanındaki gelişmeler sayesinde, son yirmi yılda dünya çapında tanınırlığı ve teşhisi önemli ölçüde artmıştır.

Bronşektazinin küresel prevalansı bölgeye, tanı kriterlerine ve çalışma popülasyonuna göre önemli ölçüde farklılık göstermektedir, literatürde bildirilen prevalans oranları 100.000 kişide 50 ile 1000 arasında değişmektedir. Avrupa ve Kuzey Amerika'dan gelen son veriler, özellikle yaşlı yetişkinler ve kadınlar arasında artış eğilimi olduğunu göstermektedir. [16] Benzer şekilde, Henkle ve arkadaşlarının ABD Medicare veritabanı üzerinde gerçekleştirdiği geniş kapsamlı analizde, 2012–2014 yılları arasında 65 yaş ve üzeri bireylerde bronşektazi prevalansı yıllık ortalama 100.000 kişide 701 olarak bildirilmiştir. Bu veriler, yaşlı popülasyonda bronşektazinin sanıldığından daha yaygın olduğunu ve hastalığın özellikle ileri yaş grubunda önemli bir sağlık yükü oluşturduğunu göstermektedir.[17]

Artan hasta sayısına rağmen bronşektazi, özellikle kaynakların sınırlı olduğu ortamlarda, hala yetersiz teşhis edilmekte ve sıklıkla yanlış sınıflandırılmaktadır. Farkındalığın artması ve standartlaştırılmış tanı kriterleri ile bronşektazideki epidemiyolojik yükün daha iyi karakterize edilmesi sağlanabilmektedir. Ancak bölgesel farklılıklar ve yetersiz raporlama, hastalığın gerçek etkisinin küresel olarak anlaşılmasını hala zorlaştırmaktadır.
Shoemark ve arkadaşları tarafından yürütülen geniş çaplı bir çoklu kohort çalışmasında; eozinofilik bronşektazinin, beş Avrupa ülkesinde bronşektazi hastalarının yaklaşık

%22,6'sını oluşturduğu bulunmuştur. Bu prevalans, ulusal kohortlarda tutarlı bir şekilde gözlemlenmiştir. Benzer şekilde, Birleşik Krallık'ta, eozinofilik bronşektazi prevalansı %19,6 ile %21,1 arasında değişmektedir. [145]

Çakır ve ark. tarafından 2019 Küresel Hastalık Yükü (Global Burden of Disease – GBD) verileri kullanılarak gerçekleştirilen çalışmada, Türkiye'de bronşektazi prevalansı 100.000 kişide 151,6 olarak bildirilmiş ve yaklaşık 123.000 bireyin bu hastalıkla yaşadığı öngörülmüştür. [2] Çalışmamızda değerlendirilen hasta grubu ülkemizdeki bronşektazi prevalansı ile ilişkilendirilebilir niteliktedir.

Avrupa, ABD ve Çin'i baz alan geniş çaplı bir çalışmada bronşektazi hastalarının ortalama yaşı 67 bulunmuştur.[16] Orta Doğu toplumlarını baz alan bir başka çalışmada ise bronşektazi hastalarında ortalama yaş 58[146], Çin'de yapılmış retrospektif bir bronşektazi çalışmasında ortalama yaş 64 bulunmuştur.[14] Türkiye kaynaklı bir başka çalışmada ise yaş ortalaması 56 olarak görülmüştür. [2] Bizim çalışmamızın yaş ortalaması ise 53,5 olup Türkiye ortalamasıyla uyumlu bulunmuştur. Eozinofilik ve non-eozinofilik grup arasında yaş dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir. Çin'deki çalışmada da eozinofilik ve non-eozinofilik grupta yaş dağılımı farkı gözlemlenmemiş, kendi kohortları içinde genel popülasyon ile uyumlu bulunmuştur.[14]

Cinsiyet dağılımına bakacak olursak; Avrupa genelinde 30'dan fazla ülkenin katıldığı EMBARC çalışmasına göre bronşektazi hastalarının %60'ı kadın olarak gözlemlenmiştir. [103] Türkiye'de yapılan çok merkezli bir çalışmada ise kadın erkek oranı eşit olarak bulunmıştur. [2] Bizim çalışmamızın analizlerinde, hastaların %44,7'si erkek, %55,3'ü kadın olarak kaydedilmiştir. Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmezken , bronşektazinin dünya genelinde kadın popülasyonda fazla görülmesi düşündürücüdür. Gözlemlenen bu kadın cinsiyet baskınlığı; immün modülasyon, hormonal etkiler ve cinsiyete özgü mikrobiyolojik fenotiplerin bir kombinasyonundan kaynaklanıyor olabilir, mekanizmaların kesin olarak belirlenebilmesi için daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

Etiyolojik verilere bakıldığında, post-enfeksiyöz bronşektazi dünya genelinde en sık görülen bronşektazi nedenidir.[147] Türkiye'de yapılmış iki geniş çaplı çalışmada da, bizim çalışmamızda olduğu gibi ilk sırada post-enfeksiyöz nedenler bulunmuştur. [2,148] Etiyolojiyi coğrafi olarak inceleyen bir çalışmada; tüberküloz ve post-enfeksiyöz nedenler Asya/Afrika'da daha yaygınken, idiyopatik nedenler ve KF'nin Batı ülkelerinde daha sık görülmekte olduğu belirtilmiştir. [149] Bir başka çalışmada idiyopatik bronşektazi en sık etiyolojik faktör olarak bulunmuştur[150], bizim çalışmamızda nedeni bilinmeyen bronşektazik etiyolojiye sahip hasta sayısı göz ardı edilecek kadar az sayıda görülmüştür. Post-enfeksiyöz nedenler içinde belirgin olarak çocukluk çağında geçirilmiş enfeksiyonlar ön plana çıkmaktadır. Çalışmalarda büyük oranda etiyolojik nedenler benzerlik göstermekte iken, birtakım farklılıklar da izlenmektedir. Bu çeşitliliğin başlıca nedenlerinden biri coğrafi ve sosyoekonomik farklardır. Düşük ve orta gelirli ülkelerde geçirilmiş enfeksiyonlar ve tüberküloz daha sık etiyolojik faktörler arasında yer alırken, yüksek gelirli ülkelerde immün yetmezlikler, genetik sendromlar ve otoimmün hastalıklar ön plana çıkmaktadır. Ayrıca ülkeler arasında tanı olanaklarına ve sağlık sistemine erişim düzeyi de bu dağılımı doğrudan etkileyebilmektedir; ileri görüntüleme teknikleri ve immünolojik-genetik analizlere ulaşımın kısıtlı olduğu yerlerde bazı nedenler gözden kaçabilir ve bu hastalar "idiyopatik" olarak sınıflandırılabilir. Bununla birlikte, çalışmalarda kullanılan etiyolojik sınıflandırmaların farklılığı, hasta seçim kriterleri, örneklem büyüklüğü ve çalışma dizaynı gibi metodolojik farklılıklar da etkenler arasındadır. Örneğin bazı çalışmalarda sadece majör nedenler rapor edilirken, bazıları nadir genetik sendromlara da yer vermektedir. Ayrıca, çalışmalara dahil edilen hasta popülasyonlarının yaş ve klinik profili de değişkenlik göstermekte, çocuklukta başlayan olgular ile ileri yaşta tanı alan bireyler arasında etiyolojik dağılım önemli ölçüde farklı olabilmektedir. [146,147] Bizim çalışmamızda da "çocukluk çağı enfeksiyonu" olarak nitelendirdiğimiz etkenlerin bir kısmı tanı almamış tüberküloz, bir kısmı tanı almamış genetik rahatsızlıklar olabilir. Bu verilerin tam olarak aydınlatılamaması çalışmamızın eksik bir yönü olarak kaydedilmiştir.

Çalışmamızda kaydedilmiş komorbid hastalıklar, sıklık açısından literatür verileriyle uyumlu olup, astım bizim çalışmamızda en sık komorbitide olarak bulunmuştur. [151] Eozinofili değerinin 300 yerine 500 üstü alındığı alt grupta astım birlikteliği daha fazla

izlenmiştir. Bronşektazi ve astım birlikteliğinin sık olduğu göz önüne alındığında bu bulgu şaşırtıcı değildir. Bronşektaziyi inceleyen çalışmalarda bildirilen komorbidite profillerindeki farklılıklar çok faktörlüdür. Yaş ve cinsiyet gibi popülasyon özelliklerindeki farklılıklar, belirli komorbiditelerin prevalansını önemli ölçüde etkiler; örneğin, yaşlı kohortlarda kardiyovasküler hastalıklar veya KOAH birliktelik olasılığı daha yüksektir, oysa genç bireyler bağışıklıkla ilgili veya atopik durumlar gösterebilir. Coğrafi ve çevresel faktörler de önemli bir rol oynar, çünkü tüberküloz insidansı, hava kirliliği, sigara içme alışkanlıkları ve alerjenlere veya patojenlere maruz kalma gibi bölgesel farklılıklar, post-enfeksiyöz bronşektazi, astım veya ABPA gibi komorbiditelerin gelişimini etkileyebilir. Üçüncü basamak sağlık merkezleri genellikle daha karmaşık veya ağır vakalarla ilgilenir, bu nedenle bu hastalarda sıklıkla birden fazla komorbidite gözlemlenir. [2,13,85,150] Bu faktörler, bronşektazi kohortlarında komorbidite verilerini yorumlarken demografik, coğrafi ve metodolojik bağlamları dikkate almanın önemini vurgulamaktadır. Bizim çalışmamızda astımdan sonra kardiyovasküler hastalıklar daha çok görülmüştür, hasta yaş grubuyla ve diğer çalışmalarla uyumlu bir sonuç elde edilmiştir.

Eozinofilik inflamasyon, başta astım olmak üzere bazı kronik akciğer hastalıklarında tanımlanan belirgin bir endotipi temsil etmektedir. Eozinofilik astımda, hem periferik kanda hem de hava yolu sekresyonlarında artmış eozinofil düzeyleri, Tip 2 (T2) immün yanıtın göstergesi olarak kabul edilmekte; bu durum daha sık alevlenme, daha iyi İKS yanıtı ve daha sık biyolojik ajan kullanımına aday hasta profili ile ilişkilendirilmektedir [152,153]. Benzer şekilde, KOAH hastalarının bir alt grubunda da eozinofili tanımlanmıştır. Bu hastalarda yüksek kan eozinofil düzeyi, alevlenme riskinin artışı ve İKS'lere daha iyi yanıtla ilişkilendirilmiştir [154,155]Dolayısıyla eozinofili, yalnızca inflamasyonun bir göstergesi değil, aynı zamanda hastalık seyri ve tedaviye yön verme açısından anlamlı bir biyobelirteçtir.

Son yıllarda, bronşektazi hastalarında da eozinofilik bir endotipin varlığını gösteren çalışmalar artmaktadır. Nötrofilik inflamasyon uzun süredir bronşektazide baskın immün yanıt olarak kabul edilirken, bulgular, bir grup hastanın farklı klinik sonuçları olan eozinofilik fenotip sergileyebileceğini göstermektedir. Çalışmalar, bronşektazi hastalarının

%20-30'unun, eşlik eden astım olmasa bile kan veya balgam eozinofili sergilediğini göstermektedir.[145]

Eozinofilik bronşektazi, eozinofilik olmayan fenotiplere kıyasla daha sık alevlenmeler, artmış sistemik inflamasyon ve azalmış pulmoner fonksiyon ile sıklıkla ilişkili bulunmuştur. Mekanizmalar hala araştırılmakla birlikte; yüksek eozinofil seviyeleri hava yolu remodellingini, mukus tıkanıklığını ve epitel hasarını teşvik ederek nötrofilik inflamasyondan bağımsız olarak bronşektazik değişikliklere katkıda bulunabilir. [14,145,150] Çalışmamızda kan eozinofil düzeyi 300 üstü olan hastalar ile 300'den düşük olan hastalar arasında; hastaneye yatış sayısı ve acil servise başvuru sayısı açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu durum, eozinofil düzeyinin klinik seyri belirlemedeki sınırlı etkisine, eozinofilik hastaların daha stabil bir fenotipe sahip olmasına veya mevcut tedavilerin (özellikle inhale kortikosteroidlerin) bu parametreleri dengelemiş olmasına bağlı olabilir. Ayrıca örneklem büyüklüğünün bazı alt gruplarda istatistiksel güç açısından yetersiz kalması da bu sonucu etkilemiş olabilir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, bronşektazinin radyolojik şiddeti açısından eozinofilik ve non-eozinofilik fenotipler arasında belirgin farklılıklar olabileceğini ortaya koymuştur. Oscullo-Olivas ve ark. tarafından yapılan çalışmada, eozinofilik bronşektazi hastalarının, non-eozinofilik gruba kıyasla anlamlı şekilde daha sınırlı lob tutulumuna sahip oldukları bildirilmiştir. [156] Benzer şekilde, Shi ve ark. çalışmasında da eozinofilik hastalarda radyolojik şiddet skorlarının (bronşial duvar kalınlaşması, mukus tıkaçları ve lob tutulumunu içeren parametrelerle) daha düşük olduğu görülmüştür. [157] Shoemark ve ark., non-eozinofilik fenotipte hastalığın daha yaygın, yani üç veya daha fazla lobu tutacak şekilde difüz seyretme eğiliminde olduğunu, buna karşılık eozinofilik olgularda hastalığın daha lokalize kaldığını ve yapısal olarak daha hafif bir fenotip gösterdiğini vurgulamıştır. [145] Matthaiou ve ark. tarafından yapılan çalışmada da eozinofil düzeyleri yüksek olan hastaların daha hafif radyolojik bulgulara ve daha az sayıda lob tutulumuna sahip oldukları ortaya konmuştur.[158] Weixin Chen ve ark. çalışmasında lob dağılımı açısından eozinofilik ve non-eozinofilik hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olmakla birlikte, eozinofilik grupta hastalığın daha sınırlı olduğuna dair eğilim gözlenmiştir. [159] Campisi, Bülbül ve Çakır gibi Türkiye verilerine dayalı çalışmalarda ise

bronşektazinin sıklıkla üç veya daha fazla lobu tuttuğu (>%60) bildirilmektedir, ancak bu çalışmalarda hastalar eozinofilik fenotipe göre alt gruplandırılmadığı için doğrudan karşılaştırma yapılması mümkün olmamaktadır. [2,148,150] Tüm bu veriler ışığında, literatürde eozinofilik bronşektazinin non-eozinofilik forma kıyasla genellikle daha az yaygın lob tutulumu ve daha düşük radyolojik şiddet ile seyrettiği yönünde bir izlenim mevcuttur; bu da eozinofilik bronşektazinin yapısal olarak daha hafif bir alt fenotip olabileceğini düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda ise, eozinofilik ve non-eozinofilik bronşektazi hastaları arasında radyolojik yaygınlık açısından, tek lob tutulum oranı eozinofilik grupta yüksek olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bahsettiğimiz çalışmalarla farklılığın nedenleri arasında hasta popülasyonundaki demografik ve klinik değişkenlikler, görüntüleme değerlendirme yöntemlerinin farklılığı, hastalık süresi ve BT çekim zamanlaması gibi faktörler yer alabilir. Ayrıca, bizim çalışmamızda kullanılan radyolojik sınıflama yöntemi lob sayısına dayalı olup, Reiff skoru gibi daha ayrıntılı sistemlerin kullanılmaması küçük farkların saptanmasını zorlaştırmış olabilir. Öte yandan, sınırlı örneklem büyüklüğü de bu farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ortaya konmasını engellemiş olabilir.

Antibiyotik kullanımı incelendiğinde, bizim çalışmamızda en çok makrolid ve kinolon grubu kullanıldığı gözlemlenmiştir. Özellikle ampirik tedavide literatürle uyumlu veriler elde edilmiştir.[116] Antibiyotik seçimi, hastanın kliniğine, balgam kültür sonuçlarına, varsa tekrarlayan enfeksiyonların şiddetine göre değişkenlik gösterir. Ayaktan tedavi gerektiren hastaların çoğunda oral antibiyotikler, yatış gereken hastalarda da sıklıkla intravenöz ajanlar tercih edilmiştir. Çalışmamızda son bir yıl içinde hastaneye yatmamış 91 kişi bulunuyordu, %65 gibi bir orana tekabül eden bu sayı, antibiyotik tercihlerinin de nedenini açıklamaktadır. Balgam kültürü alınmış olan her hastada etken üretmek olası değildir, etkene göre tedavi düzenlenmesi antibiyotik tercihini de değiştirmiştir.

İki farklı çalışma, bizim çalışmamızda olduğu gibi makrolidlerin ataklarda ilk sırada kullanıldığını ve alevlenmelere etkili olduğunu belirtmiştir. [145,150] Türkiye'de yapılmış bir çalışmada makrolidler daha çok idame tedavide; kinolonlar ve beta-laktam antibiyotikler

ise alevlenmelerde kullanılmıştır. [2] Bir başka çalışmada da yine alevlenmelerde amoksisilin-klavulanat ve siprofloksasin gibi kinolonların; idame tedavide makrolidlerin; P.aeruginosa kolonizasyonunda da inhale tobramisinin kullanıldığı belirtilmiştir.[157]

Bizim çalışmamızda P.aeruginosa ile enfekte olan 19 hastamız bulunmaktaydı, bunların yalnızca 4'ünde inhale tobramisin kullanılmıştır. Elde ettiğimiz veriler literatür ile uyumlu olmakla birlikte; her hastada etken üretememiş olmak ve bu nedenle antibiyotik kullanımının ampirik ilerlemesi veri dağılımını etkilemiştir. Bu bulgular, antibiyotik kullanımında klinik durumun, önceki kültür sonuçlarının ve hastane yatış öyküsünün belirleyici olduğunu göstermektedir. Makrolidlerin hem anti-inflamatuvar özellikleri hem de kullanım kolaylığı nedeniyle sık tercih edilmesi de beklenen bir durumdur.

Avrupa'da yapılmış çok merkezli geniş kapsamlı bir çalışmada; gruplar eozinofilik ve non-eozinofilik olarak incelenmiş ve P.aeruginosa belirgin olarak non-eozinofilik grupta daha yaygın tespit edilmiştir. H.influenzae ve M.catarrhalis (eozinofil düzeylerinden bağımsız olarak) ikinci sırada rastlanılmış etkenlerdir. Yine aynı çalışma, eozinofilik hastaların kronik enfeksiyon oranlarını daha düşük bulmuştur. [145] Bizim çalışmamızda eozinofilik olan 22 hastada ve non-eozinofilik olan 19 hastada balgamda etken üretilebilmiştir. P.aeruginosa 19 hasta sayısı ile (eozinofilik ve non-eozinofilik grup arasında benzer sayıda) en yüksek sayıda üremeye sahip mikroorganizmaydı. Onu yine eozinofilik ve non-eozinofilik gruplarda benzer dağılım gösteren H.influenzae ve C.albicans izlemekteydi. Çalışmamızda eozinofilinin balgamda üremiş mikroorganizmalar üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır.

İncelediğimiz üç farklı çalışmada P.aeruginosa dominant olarak en sık üretilmiş etken olarak karşımıza çıkmaktadır. [2,14,157] Bu yönden bizim çalışmamız literatür verileriyle uyumludur. P.aeruginosa'nın özellikle bozulmuş bronş duvarlarına tutunarak biyofilm oluşturabilmesi, bu bakterinin kronik kolonizasyona yatkın hale gelmesini sağlamaktadır. Ayrıca, geniş antibiyotik direnci profili ve genellikle ileri evre bronşektazi ile ilişkilendirilmesi de P. aeruginosa'nın sık görülme nedenleri arasındadır. Bu özellikler, tedavi sürecinde dikkatli antibiyotik seçimini ve takip gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Chen ve ark. (2024) tarafından yapılan bir başka çalışmada, bronşektazi hastalarının mikrobiyolojik profili, bakteriyel ve fungal patojenlerin baskın olduğunu ortaya koymuş ve P. aeruginosa yine en sık izole edilen organizma olarak görülmüştür. K.pneumoniae ve H.influenzae gibi Gram-negatif bakterilerin varlığı ve S.pneumoniae gibi Gram-pozitif kokların izole edilmesi, bu hastalarda bakteriyel kolonizasyonun çeşitliliğini ortaya koymuştur. Aspergillus türleri, özellikle ABPA şüphesi olan bireylerde sıklıkla tespit edilmiş, bu da bronşektazi patofizyolojisinde fungal kolonizasyonun önemini vurgulamıştır. [159] Bu çalışmayla benzer olarak, daha az sayıda görülmesine rağmen bizim çalışmamızda da farklı pnömoni etkenlerine rastlanmıştır. Bronşektazinin doğası gereği sık enfeksiyon ve hatta kolonizasyon kaçınılmaz gibi görünse de, etken izole edebilmek hedefe yönelik tedaviler için kritik bir yol göstericidir.

Solunum fonksiyon testleri, bronşektazinin değerlendirilmesi ve izlenmesinde merkezi bir rol oynamakta olup, hava yolu obstrüksiyonu düzeyi ve hastalık şiddeti hakkında önemli bilgiler sunar.

Shoemark ve arkadaşlarının Avrupa'da gerçekleştirdiği çok merkezli bir çalışmada; eozinofilik bronşektazi hastalarının non-eozinofilik hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek %FEV1 değerlerine sahip olduğu gösterilmiş ve bu durum eozinofilik inflamasyonun daha hafif hastalık fenotipi ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. [145]

Benzer şekilde, Chen ve arkadaşları, yüksek eozinofil sayısının daha iyi akciğer fonksiyonu ve azalmış hava yolu obstrüksiyonu ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. [157] Öte yandan, Oscullo ve arkadaşlarının kronik enfeksiyon odaklı çalışmasında; P.aeruginosa ile kolonize olan hastalarda %FEV1 ve %FVC değerlerinin daha düşük olduğu, bunun da daha şiddetli hava yolu darlığı ve sık alevlenmeler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.[154]

Türkiye'den çok merkezli bir çalışma olan Çakır ve arkadaşlarının çalışması da; düşük FEV1 değerlerinin artmış radyolojik yaygınlık ve kronik bakteriyel kolonizasyon ile ilişkili olduğunu ortaya koyarak FEV1'in hastalık yükünü değerlendirmede güvenilir bir belirteç olduğunu desteklemektedir.[147] Bizim çalışmamızda ise; bronşektazi ile ilgili bağımsız risk

faktörleri ile regresyon analizi yapıldığında, FVC değeri düşük olan hastaların klinik kötüleşme olasılığı anlamlı olarak (p=0,049) 5,5 kat daha yüksek tespit edilmiştir. Fakat eozinofilik/non-eozinofilik gruplara bakıldığında anlamlı bir solunum fonksiyon testi farklılığı saptanmamıştır.

Bizim çalışmamız ile bahsi geçen çalışmalar arasındaki farklılığın birkaç olası açıklaması vardır. Öncelikle çalışma popülasyonları arasındaki demografik, genetik ve çevresel farklılıklar önemli rol oynayabilir; Türkiye'deki hasta profili ile Avrupa ya da Asya merkezli kohortlar arasında farklılıklar bulunması doğaldır. İkinci olarak, eozinofilik grubu tanımlamak için kullanılan eşik değerlerin (örneğin periferik kan eozinofil sayısı için 300 hücre/μL veya 150 hücre/μL gibi) farklı olması, hastaların fenotipik olarak heterojen olmasına yol açabilir. Ayrıca, bizim çalışmamızda eozinofilik bronşektazili olguların bir kısmında eşlik eden obstrüktif akciğer hastalıkları (örneğin astım veya KOAH) bulunması, SFT üzerindeki olumlu etkinin maskelenmesine neden olmuş olabilir. Son olarak, örneklem büyüklüğü, istatistiksel güç, retrospektif veri analizi ve testlerin uygulama zamanlaması gibi metodolojik faktörler de sonuçlar üzerinde etkili olmuş olabilir. Tüm bu etkenler göz önüne alındığında, solunum fonksiyonlarındaki farklılıkların her çalışmada aynı şekilde ortaya çıkmaması beklenebilir; bu durum eozinofilik bronşektazinin karmaşık ve çok boyutlu bir fenotip olduğunu da desteklemektedir.

Literatürde eozinofilik bronşektazi fenotipiyle hastaneye yatış oranları arasında çeşitli ilişkiler bildirilmiştir. Chen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, eozinofil düzeyleri ile hastalığın alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatış sıklığı arasında anlamlı bir ilişki olduğu ortaya koyulmuştur. Özellikle, non-eozinofilik hastalar önceki yıl yüksek oranda hastane yatışı yaparken, eozinofilik hastalar önemli ölçüde daha az sayıda hastane yatışı göstermiştir. Bu ters ilişki; yaş, cinsiyet ve solunum fonksiyonları gibi potansiyel etkileyici faktörler düzeltildikten sonra bile istatistiksel olarak anlamlı kalmıştır. [159]

Bizim çalışma kohortunda (71'i eozinofilik, 70'i non-eozinofilik) ise; önceki yılın hastaneye yatış oranları, eozinofilik ve eozinofilik olmayan gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Shoemark ve ark.; birçok Avrupa kohortunda, kan eozinofil sayısı yüksek (≥300 hücre/μL) olan hastaların, eozinofilik olmayan hastalara kıyasla daha az

hastaneye yatış gösterdiğini, daha az alevlenme geçirdiğini ve daha az Pseudomonas aeruginosa kolonizasyonuna sahip olduğunu bildirmiştir.[145] Sonuçlarımız ile Shoemark ve ark.'ın sonuçları arasındaki farklılık, hasta özellikleri, sağlık hizmetlerine erişim, tedavi protokolleri veya hasta sınıflandırmasında uygulanan spesifik eozinofil eşik değeri gibi bölgesel farklılıkları yansıtıyor olabilir. Ayrıca, kohortumuzdaki hastane yatışı olan hastaların sayısının nispeten az olması, istatistiksel olarak anlamlı bir farkı tespit etme gücünü sınırlamış olabilir.

Farklı olarak, Matthaiou ve arkadaşlarının yayınladığı derlemede yer alan bazı çalışmalarda; eozinofilik fenotipin daha şiddetli hava yolu inflamasyonu, yüksek alevlenme skoru (BSI, FACED), daha uzun hastanede yatış süresi ve artmış tedavi maliyeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak geniş örneklemli bir kohortta eozinofil düzeyine göre yapılan sınıflamada hem çok düşük hem de çok yüksek eozinofil düzeylerinde hastaneye yatış oranlarının arttığı, yani U şeklinde bir dağılım izlendiği belirtilmiştir. Özellikle eozinofilik grupta inhaler kortikosteroid tedavisine verilen yanıtla birlikte yatış oranlarında azalma gözlemlenmiştir. [158] Çalışmamızda eozinofilik ve non-eozinofilik gruplar arasında hastaneye yatış açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca çalışmamız, bronşektazi hastalarının klinik profilinin tek başına eozinofilik fenotipe dayanarak belirlenemeyeceğini ve başka klinik faktörleri de kapsayan detaylı fenotiplendirme yaklaşımlarının gerekli olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda eozinofilik ve non-eozinofilik gruplar arasında hastaneye yatış açısından anlamlı fark saptanmamış olsa da, bu durumun örneklem büyüklüğü, tedavi yaklaşımları veya hasta popülasyonundaki özelliklerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Shi ve ark. çalışmasında doğrudan acil servis başvuru sayıları rapor edilmemekle birlikte, alevlenme sıklığı ve bir sonraki alevlenmeye kadar geçen süre gibi parametreler üzerinden benzer bir değerlendirme yapılmıştır. Bu çalışmada, yüksek eozinofil sayısına sahip hastalarda bir sonraki alevlenmeye kadar geçen sürenin daha kısa olduğu bulunmuştur. [157]

Campisi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, eozinofilik fenotip ile daha düşük alevlenme ve daha az acil servis başvurusu arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmiştir.

Çalışma sonuçlarına göre, non-eozinofilik bronşektazi hastaları daha sık alevlenme yaşarken ve sağlık hizmetlerini daha yoğun kullanırken, eozinofilik hastalarda semptom kontrolü daha iyi ve akut ataklar daha az sıklıkta görülmüştür.[150]

Shoemark ve arkadaşlarının 2022 yılında gerçekleştirdiği çok merkezli Avrupa kohort çalışmasında, eozinofilik bronşektazi fenotipine sahip hastalar, non-eozinofilik hastalarla karşılaştırıldığında daha az sıklıkla alevlenme geçirmiş, acil servis başvurusu ve hastaneye yatış oranları da görece daha düşük bulunmuştur. Çalışmada, özellikle antibiyotik tedavisi gerektiren enfeksiyonlar, oral kortikosteroid kullanımı ve klinik kötüleşme oranları non-eozinofilik grupta daha yüksek bildirilmiştir. Bu bulgular, eozinofilik fenotipin daha iyi prognoza sahip olabileceğini düşündürmektedir. [145] Ancak araştırmacılar, merkezler arası farklılıklar, hasta profillerinin çeşitliliği ve eozinofil cut-off düzeylerindeki değişkenlikler nedeniyle sonuçların dikkatle yorumlanması gerektiğini vurgulamaktadır. Bizim çalışmamızda, eozinofilik ve non-eozinofilik gruplar arasında acil servis başvuruları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu durum, örneklem büyüklüğü, hasta heterojenitesi ya da bölgesel sağlık hizmeti farklılıkları gibi çeşitli faktörlerden kaynaklanıyor olabilir. Dolayısıyla eozinofil düzeyinin klinik seyirle ilişkisini değerlendiren çalışmaların daha homojen kohortlar ve uzunlamasına takip verileriyle desteklenmesi gerektiği düşünülmektedir.

Shoemark ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli kohort çalışmasında, eozinofilik olmayan hastaların hem periferik kanda hem de balgamda önemli ölçüde daha yüksek nötrofil sayıları sergilediğini göstermiştir. Bu bulgu, bronşektazide sıklıkla gözlemlenen klasik nötrofilik inflamatuar profil ile tutarlıdır. Buna karşın, eozinofilik hastalar daha düşük nötrofil düzeylerine sahip olarak bulunmuştur, bu da farklı bir immünolojik yolak olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca eozinofilik hastalarda total serum IgE düzeyleri yüksek bulunmuştur, bunun potansiyel bir atopik bileşene veya eşlik eden alerjik inflamasyona işaret edebileceği ifade edilmiştir. [145]

Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; nötrofil sayıları non-eozinofilik grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur, bu bulgu hastalarda nötrofilik inflamasyonun baskın olması ile ilişkilendirilebilir ve bronşektazinin nötrofilik bir hava yolu hastalığı olduğu

şeklindeki klasik anlayışla uyumludur. Lenfosit sayılarının ise gruplar arasında büyük bir fark göstermediği bildirilmiştir, muhtemelen lenfositler inflamatuar fenotipleri ayırt etmede daha az ayrımcı bir rol oynamaktadır. Total serum IgE düzeyleri de aynı şekilde eozinofilik ve non-eozinofilik grupta anlamlı bir farklılık göstermemiştir. [14]

Matthaiou ve arkadaşları da kapsamlı incelemelerinde; eozinofilik bronşektazi hastalarının nötrofil baskınlığının daha düşük olduğunu vurgulamıştır. Bu hastalarda, inflamasyon sürecinde eozinofiller daha ön plandadır. Buna karşılık, non-eozinofilik bronşektazi hastalarında nötrofiller ve onlarla ilişkili mekanizmalar (örneğin NET'ler) hava yolu hasarının başlıca nedeni olarak öne çıkmıştır.[158]
Chen ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada; eozinofil sayısı yüksek olan hastaların, non-eozinofilik gruba kıyasla genellikle daha düşük nötrofil sayısına sahip olduğunu bildirmiştir. [159]

Bizim çalışmamızda ise; bu çalışmalarla çelişecek şekilde, nötrofil sayıları istatistiksel olarak anlamlı olarak eozinofilik hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur. Araştırdığımız diğer laboratuvar değerleri olan total IgE, lenfosit ve CRP sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. Fakat bazı çalışmalar özellikle total IgE'nin eozinofilik hasta grubunda yüksek görülebileceğini ifade etmektedir. Mevcut literatürde eozinofilik bronşektazi fenotipinde nötrofilik inflamasyonun daha az baskın olduğu rapor edilse de, çalışmamızda eozinofilik grupta nötrofil düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek bulunması dikkat çekicidir. Bu durum; hasta örnekleme zamanı, eşzamanlı enfeksiyon durumu, kullanılan cut-off değerleri, kortikosteroid tedavileri ve genetik/fenotipik farklılıklar gibi faktörlerle açıklanabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Öncelikle çalışmanın retrospektif tasarımı, bazı klinik verilere eksiksiz ulaşmayı zorlaştırmıştır. Örneğin, hastaların inhaler tedaviye ne kadar süredir devam ettikleri, ilaçlara uyumları ve kullanım düzenleri gibi parametreler net olarak değerlendirilememiştir. Bu durum, inhaler tedavilerin acil servis başvurusu ya da hastane yatışı gibi klinik sonuçlara etkisini analiz etmemizi mümkün kılmamıştır. Ayrıca çalışmanın tek merkezli olması, hem hasta sayısını sınırlamış hem de örneklemin demografik ve klinik çeşitliliğini azaltmış olabilir. Çok merkezli ve prospektif bir tasarım,

hem tedaviye verilen yanıtı daha doğru değerlendirme hem de eozinofilik fenotipe ilişkin alt grup analizlerini daha güçlü istatistiksel verilerle destekleme imkânı sağlayacaktır.

Bununla birlikte çalışmamızın bazı güçlü yönleri de bulunmaktadır. Tek merkezli bir çalışma olmasına rağmen, nispeten kısa bir zaman diliminde anlamlı sayıda bronşektazi hastasına ulaşılmış ve değerlendirilebilir nitelikte kapsamlı klinik veri elde edilmiştir. Hastaların büyük çoğunluğunda laboratuvar, radyolojik ve fonksiyonel veriler eksiksiz şekilde temin edilmiş olup, bu durum analizlerin güvenilirliğini artırmıştır. Ayrıca, eozinofil düzeyine göre hastaların sınıflandırılması ve bu doğrultuda klinik parametrelerle ilişkisinin değerlendirilmesi, bronşektaziye yönelik fenotipik ayrımlara katkı sunması açısından önemli bir değer taşımaktadır. Literatürde nispeten yeni tanımlanmakta olan eozinofilik bronşektazi alt tipine yönelik yapılan bu çalışma, ülkemizden elde edilen hasta verileriyle bu fenotipe ilişkin farkındalığın artmasına katkıda bulunabilecek niteliktedir.

Sonuç olarak, eozinofilik bronşektazi giderek daha fazla sayıda çalışmada tanımlanan ve dikkat çeken özgün bir fenotip olarak öne çıkmaktadır. Çalışmamızda, eozinofilik ve non-eozinofilik gruplar arasında hastaneye yatış ve acil servis başvuru sayıları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bulgunun birkaç olası nedeni bulunmaktadır. Öncelikle çalışmanın retrospektif tasarımı nedeniyle bazı veriler net olarak elde edilememiştir. Ayrıca örneklem büyüklüğünün, özellikle klinik olayların (örneğin hastane yatışı) değerlendirilmesinde istatistiksel anlamlılığa ulaşmak açısından sınırlı kalmış olması da önemli bir etkendir. Bunun yanı sıra, eozinofilik bronşektazi fenotipinin heterojen klinik özellikler göstermesi ve bazı hastalarda daha stabil seyir izlenmesi de bu farkın görülmemesine yol açmış olabilir. Elde edilen bulgular, bronşektazi hastalarının klinik seyrinin yalnızca eozinofil varlığına indirgenemeyeceğini ve daha kapsamlı klinik özelliklerle yapılacak alt fenotiplendirmelerin gerekli olduğunu göstermektedir.
Sonuç olarak, eozinofilik fenotipe sahip daha geniş hasta gruplarıyla, prospektif olarak planlanacak ileri çalışmalar; bu alt grubun klinik davranışı, tedavi yanıtı ve prognozuna ilişkin daha net çıkarımlar yapılmasını mümkün kılacaktır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışma kapsamında, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde takip edilen 141 bronşektazi hastasında eozinofilik (≥300 hücre/μL) ve non-eozinofilik (<300 hücre/μL) fenotiplerin klinik, radyolojik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırılmıştır. Bulgularımız, gruplar arasında hastaneye yatış, acil servis başvuruları, antibiyotik kullanımı, balgam kültür sonuçları ve solunum fonksiyon testleri açısından anlamlı bir farklılık olmadığını ortaya koymaktadır. Ancak, eozinofil ≥500 hücre/μL alt grubunda astım birlikteliği ve alevlenmelerde sistemik kortikosteroid kullanımının anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır.

Çalışmada yapılan regresyon analizinde ise, FVC değeri düşük olan hastalarda klinik kötüleşme olasılığı anlamlı olarak 5,5 kat daha yüksek tespit edilmiştir. Bu sonuç, solunum fonksiyon testlerinin bronşektazi yönetiminde prognostik bir belirteç olarak önemini vurgulamaktadır.

Mevcut literatürde, eozinofilik bronşektazi, klasik nötrofil baskın fenotipten farklı bir klinik seyir ve immünolojik profil ile ilişkilendirilmektedir. Çalışmamız, bu fenotipin ülkemizdeki dağılımını ve özelliklerini inceleyen öncü çalışmalardan biri olma niteliği taşımaktadır. Bununla birlikte, retrospektif tasarım, sınırlı örneklem büyüklüğü ve tek merkezli veri yapısı, elde edilen sonuçların dikkatle yorumlanmasını gerektirmektedir.

Önerilerimizi sıralayacak olursak; geniş örneklemli, çok merkezli, prospektif tasarımlar, eozinofilik bronşektazi fenotipinin klinik seyri, tedavi yanıtı ve prognozuna ilişkin daha güçlü ve genellenebilir kanıtlar sağlayacaktır. Radyolojik tutulumun ayrıntılı skorlama sistemleriyle (örn. Reiff skoru) değerlendirilmesi, lob bazlı sınıflamanın ötesine geçerek yapısal farklılıkların hassas tespitini sağlayabilir. Eozinofilik fenotipte inhale kortikosteroid ve biyolojik ajanların yeri, klinik etkinlik ve maliyet-etkinlik analizleriyle araştırılmalı; bu grup için kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımları geliştirilmelidir. Mikrobiyolojik kolonizasyon profilleri, özellikle P. aeruginosa gibi patojenlerin etkisi, inflamatuvar fenotipler bazında analiz edilmelidir. Klinik pratikte, yalnızca radyolojik ve

fonksiyonel değerlendirmeler değil, inflamatuvar fenotiplemenin de rutin klinik algoritmalara entegre edilmesi, tedavi optimizasyonuna katkı sağlayacaktır.

Sonuç olarak, eozinofilik bronşektazi, non-eozinofilik forma kıyasla farklı inflamatuvar ve klinik özellikler taşıyan, ancak hâlâ net sınırları çizilmemiş bir alt fenotip olarak dikkat çekmektedir. Bununla birlikte çalışmamız, bronşektazi hastalarının klinik seyrinin sadece eozinofilik olup olmama durumu ile belirlenemeyeceğini, başka klinik özellikleri de içeren alt fenotiplendirmeye ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir. Bu çalışma, bu konuda ülkemizden elde edilen verilerle literatüre katkı sunmakta olup, gelecekte yapılacak daha geniş ölçekli çalışmalarla bu alt grubun klinik davranışı ve tedavi yanıtlarına ilişkin daha net veriler elde edilmesi mümkün olacaktır.

7. ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, periferik kan eozinofil düzeyine göre tanımlanan eozinofilik fenotipin, bronşektazi hastalarının demografik, klinik, radyolojik ve laboratuvar özellikleri üzerine etkilerini araştırmak; eozinofili varlığı ile hastane yatışları, acil servis başvuruları, solunum fonksiyonları, enfeksiyon sıklığı arasındaki ilişkileri değerlendirmek ve bu doğrultuda eozinofilik bronşektazi fenotipinin klinik önemine dair literatüre katkı sunmaktır.

Yöntem: Çalışmaya, Ocak 2024 – Ocak 2025 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde takip edilen, yüksek çözünürlüklü toraks BT ile bronşektazi tanısı doğrulanmış toplam 141 erişkin hasta dahil edilmiştir. Hastalar periferik kan eozinofil düzeyine göre eozinofilik grup (≥300 hücre/μL) ve non-eozinofilik grup (<300 hücre/μL) olarak ikiye ayrılmıştır. Hastaların demografik verileri, komorbiditeleri, SFT parametreleri, balgam kültür sonuçları, laboratuvar bulguları, hastaneye yatış ve acil servis başvuru öyküleri geriye dönük olarak incelenmiştir. Ayrıca, bronşektazi ile ilişkili bağımsız risk faktörlerini belirlemek amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmıştır.

Bulgular: Çalışma popülasyonunun yaş ortalaması 53,5 ± 15,5 yıl olup, hastaların %44,7'si erkekti. Hastaların %58,9'u hiç sigara içmemişti. En sık etiyolojik neden çocukluk çağı enfeksiyonu (%53,8) olarak saptanırken, en yaygın komorbidite astım (%49,6) idi. Gruplar arasında demografik ve klinik parametreler açısından anlamlı fark saptanmadı. Eozinofilik grupta nötrofil düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0,035). Radyolojik olarak bronşektazinin yaygınlığı, solunum fonksiyon testleri, mikrobiyolojik değerlendirme sonuçları ve antibiyotik kullanım sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. FVC değeri düşük olan hastalarda klinik kötüleşme olasılığı regresyon analizine göre 5,5 kat daha yüksek tespit edildi (p=0,049). Hastane yatış ve acil başvuru sayıları açısından eozinofilik ve non-eozinofilik gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

Sonuç: Çalışmamızda, eozinofilik ve non-eozinofilik bronşektazi grupları arasında radyolojik, fonksiyonel ve klinik bulgular ile hastaneye yatış ve acil başvurusu gibi prognostik belirteçler açısından anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Bu bulgular, bronşektazi hastalarının klinik seyrinin sadece eozinofilik olup olmama durumu ile belirlenemeyeceğini, başka klinik özellikleri de içeren alt fenotiplendirmeye ihtiyaç

olduğunu düşündürmektedir. Bu amaçla yapılacak daha geniş örneklemli ve prospektif tasarımlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Bronşektazi, Eozinofili, Hastaneye yatış, Prognoz

8. ABSTRACT

Introduction: The aim of this study was to investigate the impact of the eosinophilic phenotype, defined according to peripheral blood eosinophil levels, on the demographic, clinical, radiological, and laboratory characteristics of patients with bronchiectasis; to evaluate the relationship between eosinophilia and hospitalization rates, emergency department visits, pulmonary function, and infection frequency; and to contribute to the literature regarding the clinical significance of the eosinophilic bronchiectasis phenotype.

Methods and Material: A total of 141 adult patients who were followed at the Department of Pulmonology, Kocaeli University Faculty of Medicine, between January 2024, and January 2025, and whose diagnosis of bronchiectasis was confirmed by high-resolution thoracic computed tomography (HRCT), were included in the study. Patients were divided into two groups based on peripheral blood eosinophil counts: eosinophilic (≥300 cells/μL) and non-eosinophilic (<300 cells/μL). Demographic data, comorbidities, spirometry parameters, sputum culture results, laboratory findings, and histories of hospitalization and emergency department visits were retrospectively reviewed. Additionally, multivariate logistic regression analysis was performed to identify independent risk factors associated with bronchiectasis.

Results: The mean age of the study population was 53.5 ± 15.5 years, and 44.7% were male. Never-smokers comprised 58.9% of the patients. The most common etiological factor was childhood infections (53.8%), and the most prevalent comorbidity was asthma (49.6%). No significant differences were observed between the groups in terms of demographic or clinical parameters. Notably, neutrophil counts were significantly higher in the eosinophilic group (p=0.035). There were no significant differences between the groups regarding radiological extent, pulmonary function test results, microbiological findings, or frequency of antibiotic use. Regression analysis revealed that patients with reduced FVC had a 5.5-fold higher risk of clinical deterioration (p=0.049). No significant differences were observed between the eosinophilic and non-eosinophilic groups regarding hospitalization or emergency department visit frequencies.

Conclusion: Our study demonstrated no significant differences between eosinophilic and non-eosinophilic bronchiectasis groups in terms of radiologic involvement, functional, and clinical outcomes, or prognostic markers such as hospitalization and emergency admissions. These findings suggest that the clinical course of bronchiectasis cannot be

determined solely by eosinophilic status, and highlight the need for further clustering approaches incorporating additional clinical features. Further large-scale, prospective studies are warranted to elucidate these subphenotypes and their clinical implications.
Keywords: Bronchiectasis, Eosinophilia, Hospitalization, Prognosis

9. KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Chalmers JD, Sibila O. Happy Birthday, bronchiectasis: 200 years of targeting mucus. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(6):639-640. doi:10.1164/rccm.201911-2261ED

2. Çakır Edis E, Çilli A, Kızılırmak D, et al. Bronchiectasis in Türkiye: Data from a multicenter registry (Turkish adult bronchiectasis database). *Balk Med J*. 2024;41(3):206-212. doi:10.4274/balkanmedj.galenos.2024.2023-12-57

3. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT, British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax*. 2010;65 Suppl 1:i1-58. doi:10.1136/thx.2010.136119

4. Chotirmall SH, Chalmers JD. The precision medicine era of bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;210(1):24-34. doi:10.1164/rccm.202403-0473PP

5. Stefanakis G, Nyktari V, Papaioannou A, Askitopoulou H. Hippocratic concepts of acute and urgent respiratory diseases still relevant to contemporary medical thinking and practice: a scoping review. *BMC Pulm Med*. 2020;20:165. doi:10.1186/s12890-020-01193-9

6. Laennec, René-Théophile-Hyacinthe. *De l'auscultation médiate ou Traité du diagnostic des maladies des poumons et du cœur*. 1re édition. J.A. Brosson et J.S. Chaudé; 1819. https://archive.org/details/delauscultationm01laen/page/n5/mode/2up

7. Roguin A. Rene Theophile Hyacinthe Laënnec (1781–1826): The man behind the stethoscope. *Clin Med Res*. 2006;4(3):230-235.

8. Osler, W. *The Principles and Practice of Medicine*. Vol 1. D. Appleton and Company.; 1892.

9. Grimwood K, Kennedy E, Toombs M, Torzillo PJ, Chang AB. Chronic suppurative lung disease and bronchiectasis in children, adolescents and adults in Australia and New Zealand: TSANZ position statement summary. *Med J Aust*. 2023;219(11):516-519. doi:10.5694/mja2.52160

10. Aminov RI. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Front Microbiol*. 2010;1:134. doi:10.3389/fmicb.2010.00134

11. Hiramatsu M, Shiraishi Y. Surgical management of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 28):S3436-S3445. doi:10.21037/jtd.2018.08.128

12. O'Donnell AE. Bronchiectasis. *Chest*. 2008;134(4):815-823. doi:10.1378/chest.08-0776

13. Contarini M, Finch S, Chalmers JD. Bronchiectasis: a case-based approach to investigation and management. *Eur Respir Rev*. 2018;27(149). doi:10.1183/16000617.0016-2018

14. Chengcheng L, Zhimin Z, Fengjia C, Yubiao G, Yangli L. Eosinophilic bronchiectasis increases length and cost of hospitalization: a retrospective analysis in a hospital of southern China from 2012 to 2020. *BMC Pulm Med*. 2024;24(1). doi:10.1186/s12890-024-02912-2

15. Imam JS, Duarte AG. Non-CF bronchiectasis: Orphan disease no longer. *Respir Med*. 2020;166:105940. doi:10.1016/j.rmed.2020.105940

16. Nigro M, Laska IF, Traversi L, Simonetta E, Polverino E. Epidemiology of bronchiectasis. *Eur Respir Rev*. 2024;33(174). doi:10.1183/16000617.0091-2024

17. Henkle E, Chan B, Curtis JR, Aksamit TR, Daley CL, Winthrop KL. Characteristics and health-care utilization history of patients with bronchiectasis in US medicare enrollees with prescription drug plans, 2006 to 2014. *CHEST*. 2018;154(6):1311-1320. doi:10.1016/j.chest.2018.07.014

18. Weycker D, Hansen GL, Seifer FD. Prevalence and incidence of noncystic fibrosis bronchiectasis among US adults in 2013. *Chron Respir Dis*. 2017;14(4):377-384. doi:10.1177/1479972317709649

19. Chalmers JD. New insights into the epidemiology of bronchiectasis. *CHEST*. 2018;154(6):1272-1273. doi:10.1016/j.chest.2018.08.1051

20. Costa JC, Machado JN, Ferreira C, Gama J, Rodrigues C. The Bronchiectasis Severity Index and FACED score for assessment of the severity of bronchiectasis. *Pulmonology*. 2018;24(3):149-154. doi:10.1016/j.rppnen.2017.08.009

21. Martinez-Garcia MÁ, Athanazio R, Gramblicka G, et al. Prognostic value of frequent exacerbations in bronchiectasis: the relationship with disease severity. *Arch Bronconeumol*. 2019;55(2):81-87. doi:10.1016/j.arbres.2018.07.002

22. Finch S, McDonnell MJ, Abo-Leyah H, Aliberti S, Chalmers JD. A comprehensive analysis of the impact of Pseudomonas aeruginosa colonization on prognosis in adult bronchiectasis. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(11):1602-1611. doi:10.1513/AnnalsATS.201506-333OC

23. Borekci S, Gundogdu S, Harbiyeli DO, Musellim B. Annual FEV1 loss in patients with noncystic fibrosis bronchiectasis and affecting factors. *South Med J*. 2022;115(5):328-332. doi:10.14423/SMJ.0000000000001394

24. Hiba Zeid, Javier I Diaz-Mendoza. Bronchiectasis: practice essentials, background, pathophysiology. Published online December 30, 2024. https://emedicine.medscape.com/article/296961-overview#a2

25. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, et al. The Bronchiectasis Severity Index. An international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(5):576-585. doi:10.1164/rccm.201309-1575OC

26. Chandrasekaran R, Mac Aogáin M, Chalmers JD, Elborn SJ, Chotirmall SH. Geographic variation in the aetiology, epidemiology and microbiology of bronchiectasis. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):83. doi:10.1186/s12890-018-0638-0

27. Giam YH, Shoemark A, Chalmers JD. Neutrophil dysfunction in bronchiectasis: an emerging role for immunometabolism. *Eur Respir J*. 2021;58(2). doi:10.1183/13993003.03157-2020

28. Keir HR, Chalmers JD. Neutrophil extracellular traps in chronic lung disease: implications for pathogenesis and therapy. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 2022;31(163):210241. doi:10.1183/16000617.0241-2021

29. Tilley AE, Walters MS, Shaykhiev R, Crystal RG. Cilia dysfunction in lung disease. *Annu Rev Physiol*. 2015;77:379-406. doi:10.1146/annurev-physiol-021014-071931

30. Uzeloto JS, Ramos D, Silva BS de A, et al. Mucociliary clearance of different respiratory conditions: A clinical study. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2021;25(1):e35-e40. doi:10.1055/s-0039-3402495

31. Despotes KA, Zariwala MA, Davis SD, Ferkol TW. Primary Ciliary Dyskinesia: A clinical review. *Cells*. 2024;13(11):974. doi:10.3390/cells13110974

32. Almughem FA, Aldossary AM, Tawfik EA, et al. Cystic fibrosis: Overview of the current development trends and innovative therapeutic strategies. *Pharmaceutics*. 2020;12(7):616. doi:10.3390/pharmaceutics12070616

33. Aogáin MM, Dicker AJ, Mertsch P, Chotirmall SH. Infection and the microbiome in bronchiectasis. *Eur Respir Rev*. 2024;33(173). doi:10.1183/16000617.0038-2024

34. De Soyza A, Aliberti S. Bronchiectasis and Aspergillus: How are they linked? *Med Mycol*. 2017;55(1):69-81. doi:10.1093/mmy/myw109

35. Amati F, Simonetta E, Gramegna A, et al. The biology of pulmonary exacerbations in bronchiectasis. *Eur Respir Rev*. 2019;28(154):190055. doi:10.1183/16000617.0055-2019

36. Yıldız K. Netosis: Alternative defense method used by neutrophils to fight pathogen. *Turk Parazitolojii Derg*. 2016;40(3):158-162. doi:10.5152/tpd.2016.4936

37. Bedi P, Davidson DJ, McHugh BJ, Rossi AG, Hill AT. Blood neutrophils are reprogrammed in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(7):880-890. doi:10.1164/rccm.201712-2423OC

38. McElvaney OJ, Zaslona Z, Becker-Flegler K, et al. Specific inhibition of the NLRP3 inflammasome as an antiinflammatory strategy in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(11):1381-1391. doi:10.1164/rccm.201905-1013OC

39. Dente FL, Bilotta M, Bartoli ML, et al. Neutrophilic bronchial inflammation correlates with clinical and functional findings in patients with noncystic fibrosis bronchiectasis. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:642503. doi:10.1155/2015/642503

40. Boaventura R, Sibila O, Agusti A, Chalmers JD. Treatable traits in bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2018;52(3). doi:10.1183/13993003.01269-2018

41. Johnson E, Long MB, Chalmers JD. Biomarkers in bronchiectasis. *Eur Respir Rev*. 2024;33(173). doi:10.1183/16000617.0234-2023

42. Bush A, Floto RA. Pathophysiology, causes and genetics of paediatric and adult bronchiectasis. *Respirology*. 2019;24(11):1053-1062. doi:10.1111/resp.13509

43. Bronchiectasis: Practice Essentials, Background, Pathophysiology. Published online December 30, 2024. Accessed June 9, 2025. https://emedicine.medscape.com/article/296961-overview#a9

44. Jordan TS, Spencer EM, Davies P. Tuberculosis, bronchiectasis and chronic airflow obstruction. *Respirology*. 2010;15(4):623-628. doi:10.1111/j.1440-1843.2010.01749.x

45. Seo W, Kim HW, Kim JS, Min J. Long term management of people with post-tuberculosis lung disease. *Korean J Intern Med*. 2024;39(1):7-24. doi:10.3904/kjim.2023.395

46. Republic of Türkiye Ministry of Health, Department of Tuberculosis Control. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. Published online 2021. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz-db/Dokumanlar/Rehberler/Tuberkuloz_Tani_ve_Tedavi_Rehberi.pdf

47. Fong I, Low TB, Yii A. Characterisation of the post-tuberculous phenotype of bronchiectasis: A real-world observational study. *Chron Respir Dis*. 2022;19:14799731221098714. doi:10.1177/14799731221098714

48. Martinez-Garcia MA, Guan WJ, de-la-Rosa D, et al. Post-TB bronchiectasis: from pathogenesis to rehabilitation. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2023;27(3):175-181. doi:10.5588/ijtld.22.0566

49. De Gracia J, Rodrigo MJ, Morell F, et al. IgG subclass deficiencies associated with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(2):650-655. doi:10.1164/ajrccm.153.2.8564113

50. Bean P, Jani P. X-Linked agammaglobulinemia leading to chronic obstructive lung disease. *Cureus*. 2022;14(12):e32470. doi:10.7759/cureus.32470

51. Killeen RB, Joseph NI. Selective IgA Deficiency. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2025. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538205/

52. Agarwal A. Selective immunoglobulin M deficiency: An underestimated immunodeficiency disorder — not so rare. *Indian J Allergy Asthma Immunol*. 2020;34(1):43. doi:10.4103/ijaai.ijaai_34_19

53. Unsworth DJ, Virgo PF, Lock RJ. Immunoglobulin E deficiency: a forgotten clue pointing to possible immunodeficiency. *Ann Clin Biochem*. 2011;48(Pt 5):459-461. doi:10.1258/acb.2011.011052

54. Twigg HL, Knox KS, Zhou J, et al. Effect of advanced HIV infection on the respiratory microbiome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(2):226-235. doi:10.1164/rccm.201509-1875OC

55. Dasí F. Alpha-1 antitrypsin deficiency. *Med Clin (Barc)*. 2024;162(7):336-342. doi:10.1016/j.medcli.2023.10.014

56. Noriega Aldave AP, William Saliski D. The clinical manifestations, diagnosis and management of Williams-Campbell Syndrome. *North Am J Med Sci*. 2014;6(9):429-432. doi:10.4103/1947-2714.141620

57. Celik B, Bilgin S, Yuksel C. Mounier-Kuhn Syndrome. *Tex Heart Inst J*. 2011;38(2):194-196.

58. Mohammed SK, Jan A. Young Syndrome. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2025. Accessed June 11, 2025. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539867/

59. Hwang HS, Yi CA, Yoo H, Yang JH, Kim DK, Koh WJ. The prevalence of bronchiectasis in patients with Marfan syndrome. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(8):995-997. doi:10.5588/ijtld.13.0763

60. Kostjukovits S, Klemetti P, Föhr A, et al. High prevalence of bronchiectasis in patients with cartilage-hair hypoplasia. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(1):375-378. doi:10.1016/j.jaci.2016.07.023

61. Woodfield G, Nisbet M, Jacob J, et al. Bronchiectasis in yellow nail syndrome. *Respirol Carlton Vic*. 2017;22(1):101-107. doi:10.1111/resp.12866

62. Sisodia J, Bajaj T. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2025. Accessed June 11, 2025. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542329/

63. Chakraborty RK, Rout P. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss Syndrome). In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2025. Accessed June 11, 2025. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537099/

64. Martin LW, Prisco LC, Huang W, et al. Prevalence and risk factors of bronchiectasis in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(5):1067-1080. doi:10.1016/j.semarthrit.2021.08.005

65. Flament T, Bigot A, Chaigne B, Henique H, Diot E, Marchand-Adam S. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Eur Respir Rev*. 2016;25(140):110-123. doi:10.1183/16000617.0011-2016

66. Amarnani R, Yeoh SA, Denneny EK, Wincup C. Lupus and the lungs: The assessment and management of pulmonary manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Front Med*. 2021;7. doi:10.3389/fmed.2020.610257

67. Smith R, Harrison M, Lam KV, et al. The emerging association between bronchiectasis and systemic sclerosis: assessing prevalence and potential causality. *Intern Med J*. 2023;53(7):1204-1211. doi:10.1111/imj.15661

68. Yuksekkaya R, Almus F, Celıkyay F, et al. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis assessed by multidetector computed tomography. *Pol J Radiol*. 2014;79:156-163. doi:10.12659/PJR.889850

69. Piccione JC, McPhail GL, Fenchel MC, Brody AS, Boesch RP. Bronchiectasis in chronic pulmonary aspiration: risk factors and clinical implications. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47(5):447-452. doi:10.1002/ppul.21587

70. Medicine TLR. New developments in bronchiectasis. *Lancet Respir Med*. 2023;11(9):755. doi:10.1016/S2213-2600(23)00304-1

71. McShane PJ, Naureckas ET, Tino G, Strek ME. Non–cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):647-656. doi:10.1164/rccm.201303-0411CI

72. Chalmers JD. Bronchiectasis and COPD overlap: A case of mistaken identity. *CHEST*. 2017;151(6):1204-1206. doi:10.1016/j.chest.2016.12.027

73. Lin Z hong, Pan C xia, He J hui, et al. The Phenotypes of asthma-bronchiectasis overlap: Clinical characteristics and outcomes. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2025;17(2):196-211. doi:10.4168/aair.2025.17.2.196

74. Gunn MLD, Godwin JD, Kanne JP, Flowers ME, Chien JW. High-resolution CT findings of bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation. *J Thorac Imaging*. 2008;23(4):244-250. doi:10.1097/RTI.0b013e3181809df0

75. Gie A, Le Roux C, van der Zalm MM, et al. Contribution of post-infectious bronchiolitis obliterans to non-cystic fibrosis bronchiectasis in children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2025;29(4):153-158. doi:10.5588/ijtld.24.0544

76. Choi H, McShane PJ, Aliberti S, Chalmers JD. Bronchiectasis management in adults: state of the art and future directions. *Eur Respir J*. 2024;63(6):2400518. doi:10.1183/13993003.00518-2024

77. Matthew J. Martin, Tim W. Harrison. Causes of chronic productive cough: An approach to management - ScienceDirect. 2015. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611115300019?utm_source=chatgpt.com

78. Sputum production in chronic cough increases the probability of asthma: a cross-sectional questionnaire study - PMC. Accessed June 15, 2025. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8141703/?utm_source=chatgpt.com

79. Chalmers JD, Elborn S, Greene CM. Basic, translational and clinical aspects of bronchiectasis in adults. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 2023;32(168):230015. doi:10.1183/16000617.0015-2023

80. Hemoptysis as the presenting manifestation of bronchiectasis-associated hospitalization in Korea - PMC. Accessed June 15, 2025. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10407532/?utm_source=chatgpt.com

81. Grippi MA, Elias JA, Fishman JA, Kotloff RM, Pack AI, Senior RM, Siegel MD. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. McGraw Hill Education; 2023.

82. Dean SG, Blakney RA, Ricotta EE, et al. Bronchiectasis-associated infections and outcomes in a large, geographically diverse electronic health record cohort in the United States. *BMC Pulm Med*. 2024;24(1):172. doi:10.1186/s12890-024-02973-3

83. Aliberti S, Goeminne PC, O'Donnell AE, et al. Criteria and definitions for the radiological and clinical diagnosis of bronchiectasis in adults for use in clinical trials: international consensus recommendations. *Lancet Respir Med*. 2022;10(3):298-306. doi:10.1016/S2213-2600(21)00277-0

84. shanjokgurung. Bronchiectasis exacerbations: Are we doing everything we can? *EMJ Respir Respir 121 2024*. 2024;12(1):73-81. doi:10.33590/emjrespir/OOPA3637

85. Tino G, Sodhi A, Anandaiah A, Jagana R, Anandaiah A, Jagpal S. Diagnosis and management of bronchiectasis. Published online 2024.

86. Macfarlane L, Kumar K, Scoones T, Jones A, Loebinger MR, Lord R. Diagnosis and management of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Clin Med Lond Engl*. 2021;21(6):e571-e577. doi:10.7861/clinmed.2021-0651

87. Sarkar M, Bhardwaz R, Madabhavi I, Modi M. Physical signs in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung India Off Organ Indian Chest Soc*. 2019;36(1):38-47. doi:10.4103/lungindia.lungindia_145_18

88. Ledda RE, Balbi M, Milone F, et al. Imaging in non-cystic fibrosis bronchiectasis and current limitations. *BJR Open*. 2021;3(1):20210026. doi:10.1259/bjro.20210026

89. Brenda L Holbert, John M Holbert. Bronchiectasis imaging: practice essentials, radiography, computed tomography. Published online 2022. Accessed June 15, 2025. https://emedicine.medscape.com/article/354167-overview?utm_source=chatgpt.com&form=fpf

90. Lee JH, Kim YK, Kwag HJ, Chang JH. Relationships between High-Resolution Computed Tomography, lung function and bacteriology in stable bronchiectasis. *J Korean Med Sci*. 2004;19(1):62-68. doi:10.3346/jkms.2004.19.1.62

91. Smith MP. Diagnosis and management of bronchiectasis. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2017;189(24):E828-E835. doi:10.1503/cmaj.160830

92. Aogáin MM, Dicker AJ, Mertsch P, Chotirmall SH. Infection and the microbiome in bronchiectasis. *Eur Respir Rev*. 2024;33(173). doi:10.1183/16000617.0038-2024

93. Richardson H, Dicker AJ, Barclay H, Chalmers JD. The microbiome in bronchiectasis. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 2019;28(153):190048. doi:10.1183/16000617.0048-2019

94. Josh Farkas. Pulmonary Function Tests (PFTs). EMCrit Project. 2024. https://emcrit.org/ibcc/pfts/

95. Pizzutto SJ, Grimwood K, Bauert P, et al. Bronchoscopy contributes to the clinical management of indigenous children newly diagnosed with bronchiectasis. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48(1):67-73. doi:10.1002/ppul.22544

96. Set PA, Flower CD, Smith IE, Chan AP, Twentyman OP, Shneerson JM. Hemoptysis: comparative study of the role of CT and fiberoptic bronchoscopy. *Radiology*. 1993;189(3):677-680. doi:10.1148/radiology.189.3.8234690

97. Kuint R, Abutbul A, Fridlender ZG, Laxer U, Berkman N. Is there a role for lung or bronchial biopsies for the diagnosis of mycobacterial pulmonary disease in patients with bronchiectasis? *J Clin Tuberc Mycobact Dis*. 2024;36:100447. doi:10.1016/j.jctube.2024.100447

98. Lee AL, Baenziger S, Louey A, Jennings S, Solin P, Hoy R. A review of physiotherapy practice for people with bronchiectasis. *ERJ Open Res*. 2021;7(2):00569-02020. doi:10.1183/23120541.00569-2020

99. Lee AL, Burge AT, Holland AE. Airway clearance techniques for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(11):CD008351. doi:10.1002/14651858.CD008351.pub3

100. Chalmers JD, Aliberti S, Blasi F. Management of bronchiectasis in adults. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1446-1462. doi:10.1183/09031936.00119114

101. CDC. Summary of risk-based pneumococcal vaccination recommendations. Pneumococcal Disease. June 10, 2025. Accessed June 17, 2025. https://www.cdc.gov/pneumococcal/hcp/vaccine-recommendations/risk-indications.html

102. Sabharwal C, Sundaraiyer V, Peng Y, et al. Immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 18 to 64 years old with medical conditions and other factors that increase risk of pneumococcal disease. *Hum Vaccines Immunother*. 2022;18(6):2126253. doi:10.1080/21645515.2022.2126253

103. Polverino E, Dimakou K, Traversi L, et al. Bronchiectasis and asthma: Data from the European Bronchiectasis Registry (EMBARC). *J Allergy Clin Immunol*. 2024;153(6):1553-1562. doi:10.1016/j.jaci.2024.01.027

104. Wang R, Ding S, Lei C, Yang D, Luo H. The contribution of Pseudomonas aeruginosa infection to clinical outcomes in bronchiectasis: a prospective cohort study. *Ann Med*. 2021;53(1):459-469. doi:10.1080/07853890.2021.1900594

105. Minov J, Karadzinska-Bislimovska J, Vasilevska K, Stoleski S, Mijakoski D. Assessment of the non-cystic fibrosis bronchiectasis severity: The FACED Score vs the Bronchiectasis Severity Index. *Open Respir Med J*. 2015;9:46-51. doi:10.2174/1874306401509010046

106. Cheng WC, Chang CL, Sheu CC, et al. Correlating Reiff scores with clinical, functional, and prognostic factors: characterizing noncystic fibrosis bronchiectasis severity: validation from a nationwide multicenter study in Taiwan. *Eur J Med Res*. 2024;29(1):286. doi:10.1186/s40001-024-01870-z

107. Dean SG, Blakney RA, Ricotta EE, et al. Bronchiectasis-associated infections and outcomes in a large, geographically diverse electronic health record cohort in the United States. *BMC Pulm Med*. 2024;24:172. doi:10.1186/s12890-024-02973-3

108. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2017;50(3):1700629. doi:10.1183/13993003.00629-2017

109. Hill AT, Pasteur M, Cornford C, Welham S, Bilton D. Primary care summary of the British Thoracic Society guideline on the management of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Prim Care Respir J J Gen Pract Airw Group*. 2011;20(2):135-140. doi:10.4104/pcrj.2011.00007

110. Haworth CS, Bilton D, Chalmers JD, et al. Inhaled liposomal ciprofloxacin in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis and chronic lung infection with Pseudomonas aeruginosa (ORBIT-3 and ORBIT-4): two phase 3, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2019;7(3):213-226. doi:10.1016/S2213-2600(18)30427-2

111. Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, et al. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309(12):1260-1267. doi:10.1001/jama.2013.2290

112. Wong C, Jayaram L, Karalus N, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2012;380(9842):660-667. doi:10.1016/S0140-6736(12)60953-2

113. Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309(12):1251-1259. doi:10.1001/jama.2013.1937

114. Lopes AJ, Camilo GB, de Menezes SLS, Guimarães FS. Impact of different etiologies of bronchiectasis on the Pulmonary Function Tests. *Clin Med Res*. 2015;13(1):12-19. doi:10.3121/cmr.2014.1236

115. Martinez-Garcia M, Athanazio R, Girón R, et al. Predicting high risk of exacerbations in bronchiectasis: the E-FACED score. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:275-284. doi:10.2147/COPD.S121943

116. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax*. 2019;74(Suppl 1):1-69. doi:10.1136/thoraxjnl-2018-212463

117. Kapur N, Petsky HL, Bell S, Kolbe J, Chang AB. Inhaled corticosteroids for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(5):CD000996. doi:10.1002/14651858.CD000996.pub3

118. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2013;43(8):850-873. doi:10.1111/cea.12141

119. Martínez-García MÁ, Soler-Cataluña JJ, Donat Sanz Y, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD. *Chest*. 2011;140(5):1130-1137. doi:10.1378/chest.10-1758

120. Ginebaugh SP, Hagner M, Ray A, et al. Bronchial epithelial cell transcriptional responses to inhaled corticosteroids dictate severe asthmatic outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(6):1513-1524. doi:10.1016/j.jaci.2023.01.028

121. Mandal P, Chalmers JD, Graham C, et al. Atorvastatin as a stable treatment in bronchiectasis: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2(6):455-463. doi:10.1016/S2213-2600(14)70050-5

122. Jin M, Douglass JA, Elborn JS, et al. Omalizumab in allergic bronchopulmonary aspergillosis: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(3):896-905. doi:10.1016/j.jaip.2022.12.012

123. Gyawali B, Georas SN, Khurana S. Biologics in severe asthma: a state-of-the-art review. *Eur Respir Rev*. 2025;34(175):240088. doi:10.1183/16000617.0088-2024

124. Ora J, De Marco P, Motta E, Laitano R, Calzetta L, Rogliani P. Real-world efficacy of biological therapies in severe asthma: A focus on small airways. *J Clin Med*. 2024;13(19):5883. doi:10.3390/jcm13195883

125. Cipolla D, Zhang J, Korkmaz B, et al. Dipeptidyl peptidase-1 inhibition with brensocatib reduces the activity of all major neutrophil serine proteases in patients with bronchiectasis: results from the WILLOW trial. *Respir Res*. 2023;24(1):133. doi:10.1186/s12931-023-02444-z

126. Chalmers JD, Burgel PR, Daley CL, et al. Brensocatib in non-cystic fibrosis bronchiectasis: ASPEN protocol and baseline characteristics. *ERJ Open Res*. 2024;10(4):00151-02024. doi:10.1183/23120541.00151-2024

127. Murray MP, Pentland JL, Hill AT. A randomised crossover trial of chest physiotherapy in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2009;34(5):1086-1092. doi:10.1183/09031936.00055509

128. Lee AL, Burge AT, Holland AE. Positive expiratory pressure therapy versus other airway clearance techniques for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9(9):CD011699. doi:10.1002/14651858.CD011699.pub2

129. Patterson JE, Bradley JM, Elborn JS. Airway clearance in bronchiectasis: a randomized crossover trial of active cycle of breathing techniques (incorporating postural drainage and vibration) versus test of incremental respiratory endurance. *Chron Respir Dis*. 2004;1(3):127-130. doi:10.1191/1479972304cd034oa

130. Spinou A, Hererro-Cortina B, Aliberti S, et al. Airway clearance management in people with bronchiectasis: data from the European Bronchiectasis Registry (EMBARC). *Eur Respir J*. 2024;63(6). doi:10.1183/13993003.01689-2023

131. Yang B, Han K, Kim B, et al. Association between smoking status and incident non-cystic fibrosis bronchiectasis in young adults: A nationwide population-based study. *J Pers Med*. 2022;12(5):691. doi:10.3390/jpm12050691

132. Xavier RF, Ramos D, Ito JT, et al. Effects of cigarette smoking intensity on the mucociliary clearance of active smokers. *Respiration*. 2013;86(6):479-485. doi:10.1159/000348398

133. Jacobs SS, Krishnan JA, Lederer DJ, et al. Home oxygen therapy for adults with chronic lung disease. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(10):e121-e141. doi:10.1164/rccm.202009-3608ST

134. McDonnell MJ, Aliberti S, Goeminne PC, et al. Multidimensional severity assessment in bronchiectasis: an analysis of seven European cohorts. *Thorax*. 2016;71(12):1110-1118. doi:10.1136/thoraxjnl-2016-208481

135. Despotes KA, Choate R, Addrizzo-Harris D, et al. Nutrition and markers of disease severity in patients with bronchiectasis. *Chronic Obstr Pulm Dis J COPD Found*. 2020;7(4):390. doi:10.15326/jcopdf.7.4.2020.0178

136. Heefner A, Simovic T, Mize K, Rodriguez-Miguelez P. The role of nutrition in the development and management of chronic obstructive pulmonary disease. *Nutrients*. 2024;16(8):1136. doi:10.3390/nu16081136

137. Hiramatsu M, Shiraishi Y. Surgical management of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 28):S3436-S3445. doi:10.21037/jtd.2018.08.128

138. Zhang P, Jiang G, Ding J, Zhou X, Gao W. Surgical treatment of bronchiectasis: a retrospective analysis of 790 patients. *Ann Thorac Surg*. 2010;90(1):246-250. doi:10.1016/j.athoracsur.2010.03.064

139. Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014-an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2015;34(1):1-15. doi:10.1016/j.healun.2014.06.014

140. Rademacher J, Ringshausen FC, Suhling H, et al. Lung transplantation for non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Med*. 2016;115:60-65. doi:10.1016/j.rmed.2016.04.007

141. Birch J, Sunny SS, Hester KLM, et al. Outcomes of lung transplantation in adults with bronchiectasis. *BMC Pulm Med*. 2018;18:82. doi:10.1186/s12890-018-0634-4

142. McDonnell MJ, Aliberti S, Goeminne PC, et al. Comorbidities and the risk of mortality in patients with bronchiectasis: an international multicentre cohort study. *Lancet Respir Med*. 2016;4(12):969-979. doi:10.1016/S2213-2600(16)30320-4

143. Gaude GS. Pulmonary manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Ann Thorac Med*. 2009;4(3):115-123. doi:10.4103/1817-1737.53347

144. Olveira C, Olveira G, Gaspar I, et al. Depression and anxiety symptoms in bronchiectasis: associations with health-related quality of life. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. 2013;22(3):597-605. doi:10.1007/s11136-012-0188-5

145. Shoemark A, Shteinberg M, De Soyza A, et al. Characterization of eosinophilic bronchiectasis: A European multicohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(8):894-902. doi:10.1164/rccm.202108-1889OC

146. Shafiq I, Wahla AS, Uzbeck MH, et al. Etiology and clinical characteristics of a non-cystic fibrosis bronchiectasis cohort in a middle eastern population. *BMC Pulm Med*. 2023;23(1):250. doi:10.1186/s12890-023-02543-z

147. Gómez-Olivas JD, Oscullo G, Martínez-García MÁ. Etiology of bronchiectasis in the world: Data from the published national and international registries. *J Clin Med*. 2023;12(18):5782. doi:10.3390/jcm12185782

148. Bülbül Y, Erçen Diken Ö, Uğur Chousein EG. Bronchiectasis in Turkey: Under the light of national publications. *Tuberk Ve Toraks*. 2020;68(1):48-65. doi:10.5578/tt.69231

149. Redondo M, Keyt H, Dhar R, Chalmers JD. Global impact of bronchiectasis and cystic fibrosis. *Breathe*. 2016;12(3):222-235. doi:10.1183/20734735.007516

150. Campisi R, Nolasco S, Mancuso M, et al. Eosinophilic bronchiectasis: Prevalence, severity, and associated features—A cohort study. *J Clin Med*. 2024;13(16):4932. doi:10.3390/jcm13164932

151. Marsland I, Sobala R, De Soyza A, Witham M. Multimorbidity in bronchiectasis: a systematic scoping review. *ERJ Open Res*. 2023;9(1):00296-02022. doi:10.1183/23120541.00296-2022

152. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012;18(5):716-725. doi:10.1038/nm.2678

153. Sverrild A, Kiilerich P, Brejnrod A, et al. Eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients is associated with an altered airway microbiome. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(2):407-417.e11. doi:10.1016/j.jaci.2016.10.046

154. Greulich T, Vogelmeier CF. Blood eosinophils as a marker of eosinophilic exacerbations in COPD. *Lancet Respir Med*. 2018;6(5):e17. doi:10.1016/S2213-2600(18)30095-X

155. Tashkin DP, Wechsler ME. Role of eosinophils in airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:335-349. doi:10.2147/COPD.S152291

156. Oscullo G, Gomez-Olivas JD, Martínez-García MÁ. Eosinophilic bronchiectasis and therapeutic opportunities. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;131(6):689-690. doi:10.1016/j.anai.2023.09.006

157. Shi M xin, Guo S jun, Yue J qing, et al. Blood eosinophil counts, airway infections and inhaled antibiotic treatment in bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2025;65(5). doi:10.1183/13993003.00518-2025

158. Matthaiou AM, Bizymi N, Hillas G, Liapikou A. Eosinophilic inflammation in bronchiectasis: a wide-open field for future research. *Explor Asthma Allergy*. 2024;2(6):502-510. doi:10.37349/eaa.2024.00061

159. Chen W, Ran S, Li C, et al. Elevated eosinophil counts in acute exacerbations of bronchiectasis: unveiling a distinct clinical phenotype. *Lung*. 2024;202(1):53-61. doi:10.1007/s00408-023-00668-w