

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

KİSTİK FİBROZİS DIŞI BRONŞEKTAZİLİ
HASTALARDA AKCİĞERLERDE *HELİCOBACTER PYLORİ*
VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Türkan AYDIN TEKE

UZMANLIK TEZİ
Olarak HazırlanmıŐtır

ANKARA

2009

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

KİSTİK FİBROZİS DIŞI BRONŞEKTAZİLİ
HASTALARDA AKCİĞERLERDE *HELİCOBACTER PYLORİ*
VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Türkan AYDIN TEKE

TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. UĞur Őzelik

UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2009

TEŞEKKÜR

Bu tezin gerçekleşmesinde katkılarından dolayı;
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndan
Prof. Dr. Yakut AKYÖN YILMAZ'a,
Gastroenteroloji-Hepatoloji ve Beslenme Ünitesi'nden
Prof. Dr. Hasan ÖZEN'e ve bölümün diğer çalışanlarına,
Radyoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Mithat HALİLOĞLU'na,
Biyostatistik Anabilim Dalı'ndan Dr. Pınar GEYİK'e,
Çok sevgili hocam, tez danışmanım
Prof. Dr. Uğur ÖZÇELİK'e ve Göğüs Hastalıkları Ünitesi'nin diğer çalışanlarına
teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

AYDIN TEKE Türkan, Kistik Fibrozis Dışı Bronşektazili Hastalarda Akciğerlerde *Helicobacter pylori* Varlığının Araştırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Tezi. Ankara, 2009.

Bronşektazi, gelişmiş ülkelerde kistik fibrozis (KF) dışında nadiren görülmekte hatta bu nedenle KF dışı nedenler tek bir başlık altında toplanıp KF dışı bronşektazi olarak adlandırılmaktadır. Ancak ülkemizin de içinde olduğu gelişmekte olan ülkelere bronşektazi sıklıkla karşımıza çıkmaktadır ve halen neredeyse yarısı idiyopatik olarak tanımlanmaktadır. *H. pylori*'nin mide mukozasında yarattığı inflamasyonun bronşektazi patogenezinde benzer olması, bronşektazi etiolojisinde rolü olup olmadığı tartışmasını başlatmıştır. Bu çalışmada bronşektazi gelişiminde ve/veya hasarın ilerlemesinde *H. pylori*'nin rolü ve GÖR ilişkisi araştırıldı. Bu amaçla Nisan 2006-Ekim 2008 arasında tanı almış, yaşları 5-18 arasında olan 41 KF dışı bronşektazi vakası ile 16 kontrol vaka çalışmaya alındı. *H. pylori* enfeksiyonunun varlığı, kültür, PCR ve üre nefes testi ile araştırıldı. Sonuç olarak, iki grup arasında BAL'da, AMS'de *H. pylori* varlığı ve üre nefes testi pozitifliği açısından istatistiksel olarak farklılık bulunmaması bize bronşektazi etiolojisinde *H. pylori*'nin rolünün olmayabileceğini; buna karşılık bronşektazili grupta BAL'da *H. pylori* varlığı olan vakaların BT skorunun olmayanlara göre yüksek bulunması ise bu bakterinin bronşektazili hastalarda akciğer hasarının ilerlemesinden sorumlu olabileceğini düşündürdü.

Anahtar Kelimeler: Bronşektazi, gastroözefageal reflü, *H. pylori*

ABSTRACT

AYDIN TEKE Türkan, Research for the presence of *Helicobacter pylori* in the lungs of non-CF bronchiectasis patients. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatrics. Ankara, 2009. Bronchiectasis without cystic fibrosis (CF) is rarely seen in developed countries. Due to this, it is usually regarded as non-CF bronchiectasis. Bronchiectasis is still a common problem in our country as well as other developing countries and approximately half of this are regarded as idiopathic. The inflammatory mechanism caused by *H. pylori* in the gastric mucosa play similar role in development of bronchiectasis, so that investigators studied the possible pathogenic role of *H. pylori* in bronchiectasis. This study is designed to show the role of *H. pylori* in the etiology of bronchiectasis and/or lung injury and the role of gastroesophageal reflux. Between April 2006 and October 2008, 41 non- CF bronchiectasis patients between 5-18 years old as well as 16 control patients were included. To investigate *H. pylori* infection, culture, PCR and urea breath test was used. As a result of this study, there are no statistically difference between two groups about BAL, gastric juice *H. pylori* positivity and urea breath test positivity. This suggests that *H. pylori* could not play a role in the etiology of bronchiectasis. After all, bronchiectasis patients whose BAL were positive for *H. pylori*, had high CT scores compared to the *H. pylori* negative patients. This suggest that *H. pylori* could have a role in the progression of lung injury in bronchiectasis patients.

Keywords: Bronchiectasis, gastroesophageal reflux, *H. pylori*

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER	ix
TABLOLAR.....	x
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Kistik fibrozis dışı bronşektazi.....	2
2.2. <i>Helicobacter pylori</i> enfeksiyonu	12
GEREÇ VE YÖNTEM	22
BULGULAR	26
TARTIŞMA.....	33
SONUÇLAR	40
KAYNAKLAR.....	41

SİMGELER VE KISALTMALAR

AMS	Açlık mide suyu
BAL	Bronkoalveoler lavaj
CagA	Sitotoksin ilişkili gen A
CagE	Sitotoksin ilişkili gen E
Cag PAI	Cag patojenite adası
CFTR	Kistik fibrozis transmembran konduktans regülatör
CTAB	Setiltrimetil amonyum bromid
DupA	Duodenal ulcer promoting gene
EIA	Enzyme immunassay
FEV1	1.saniye zorlu ekspiryum hacmi
FVC	Zorlu vital kapasite
GÖRH	Gastroösefageal reflü hastalığı
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
IL	İnterlökin
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule
ITP	İdiopatik trombositopenik purpura
KF	Kistik fibrozis
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LMA	Laringeal maske
LT	Lökotrien
MALT lenfoma	Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma
MMP	Matriks Metalloproteinaz
NK	Natural Killer
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PPI	Proton pompa inhibitörü
TAP	Transporter Associated with Antigen Presentation
TDT	Tüberkülin Deri Testi
TKA	Tekrarlayan karın ağrısı
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
VacA	Vakuolize edici toksin geni
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

YÇBT
ÜNT

Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi
Üre nefes testi

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Kronik bronşial enfeksiyon sürecinde gelişen kısır döngünün şematik görünümü.....	6
2.2. Bronşektazide bilgisayarlı tomografi bulguları.....	9
2.3. Antrumda nodüler görünüm	18
3.1. Bronşial dilatasyon skorlamasının şematik görünümü.....	23
3.2. Bronşial duvar kalınlığı skorlamasının şematik görünümü.....	24
4.1. Bronşektazili hastalarda cinsiyet dağılımı.....	26
4.2. Kontrol grubunda cinsiyet dağılımı.....	26
4.3. Bronşektazi nedenleri	27
4.4. Bronşektazi lokalizasyonları	27
4.5. Kontrol grubunda bronkoskopi endikasyonları.....	28
4.6. Bronşektazili grupta BAL'da <i>H. pylori</i> varlığı ile FEV1 ilişkisi	30
4.7. Bronşektazili grupta BAL'da <i>H. pylori</i> varlığı ile skor ilişkisi.....	30
4.8. Bronşektazili grupta skor ile FEV1 ilişkisi	31

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Çocukluk çağı kistik fibrozis dışı bronşektazisinde etiyoloji.....	3
2.2. Bronşektazide semptom ve bulgular	7
2.3. Bronşektazi tanısında ipuçları	8
2.4. Bronşektazi tanısında YÇBT kriterleri.....	8
2.5. Bronşektazili hastaların değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler	10
2.6. Bronşektazide akut alevlenme bulguları	11
2.7. Bronşektazide cerrahi için kesin endikasyonlar	12
2.8. <i>H. pylori</i> ile ilişkisi tartışmalı olan gastrointestinal sistem ve solunum sistemi dışı hastalıklar	20
2.9. <i>H. pylori</i> ile ilişkisi tartışmalı olan solunum sistemi hastalıkları	21
4.1. Sonuçların gruplara göre dağılımı.....	29
4.2. Bronşektazili hastalarda AMS'de <i>H. pylori</i> , GÖR varlığına göre BT skoru ve FEV1 dağılımı.....	32
4.3. Kontrol grupta AMS'de <i>H. pylori</i> , GÖR varlığına göre FEV1 dağılımı.....	33

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bronşektazi, gelişmiş ülkelerde kistik fibrozis (KF) dışında nadiren görülmekte hatta bu nedenle KF dışı nedenler tek bir başlık altında toplanıp KF dışı bronşektazi olarak adlandırılmaktadır. Ancak ülkemizin de içinde olduğu gelişmekte olan ülkelerde bronşektazi sıklıkla karşımıza çıkmaktadır ve halen neredeyse yarısı idiopatik olarak tanımlanmaktadır (1).

Akciğerde *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) varlığını ilk ortaya atan Mitz ve Farber'dir (2). Bu araştırmacılar entübe hastaların trakeal tüplerinden aldıkları sekresyonlarda Warthin-Starry gümüş boyası kullanarak *H. pylori*'yi göstermişlerdir. *H. pylori*'nin mide mukozasında yarattığı inflamasyonun bronşektazi patogenezinde benzer olması bronşektazi etiyolojisinde rolü olup olmadığı tartışmasını başlatmıştır. 1998 yılında Tsang ve arkadaşları bronşektazili hastalarda, tüberkülozlu kişiler ve sağlıklı bireylere göre *H. pylori* seropozitifliğinin ve antikor konsantrasyonlarının anlamlı olarak yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir. Bronşektazi etyopatogenezinde *H. pylori* enfeksiyonunun rolü olabileceğini, özellikle gastroöfageal reflü hastalığı (GÖRH) olan hastalarda mide içeriğinin aspirasyonu ile inhale edilerek akciğerlere ulaşan *H. pylori*'nin kendisi veya toksinlerinin bronşektazi sürecini başlattığını veya devam ettirdiğini ileri sürmüşlerdir (3,4). Bu çalışmalarda sadece serolojik yöntemler kullanılmıştır. Ancak ülkemizde çocukluk çağında *H. pylori* prevalansının yüksek olduğu bilinmektedir ve serolojik testlerle kesin olarak gösterilememektedir.

Bu çalışmada bronşektazi gelişiminde ve/veya hasarın ilerlemesinde *Helicobacter pylori*'nin rolü ve GÖR ilişkisi araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kistik Fibrozis Dışı Bronşektazi

Bronşektazi ilk kez 1819 yılında Laennec tarafından tanımlanmıştır. Tekrarlayan enfeksiyonlara bağlı olarak bronşial-peribronşial dokunun inflamatuvar yıkımı ile beraber görülen ve hava yollarının irreversibl genişlemesi ile karakterize ilerleyici bir hastalıktır. Gelişmekte olan ülkelerde hala belirgin morbidite ve mortaliteye neden olmaya devam etmektedir. Bilgisayarlı tomografi tekniklerinde gelişme ile hastalığın daha erken tanısı mümkün olmuş, etkin tedavi ile de prognoz belirgin derecede düzelmiştir. Bronşektazili hastaların başlıca yakınmaları kronik öksürük, pürülan balgam, hemoptizi, dispne, hışıltı, halsizlik ve büyüme geriliğidir. Tedavinin temelini antibiyotikler ve göğüs fizyoterapisi oluşturmaktadır.

2.1.1. Epidemiyoloji / Etiyoloji

Kistik fibrozis dışı bronşektazi insidansı 0.5-15/100000 olarak bildirilmiştir. Bu oran gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek olabilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde en önemli sebep enfeksiyonlar iken gelişmiş ülkelerde immün yetmezlikler önde gelmektedir (Tablo 2.1). En gelişmiş merkezlerde dahi bronşektazili hastaların yaklaşık % 70' inde etiyojinin saptandığı görülmektedir ve kalan grup idiopatik olarak adlandırılmaktadır (5). Etiyojinin bilinmesi tedavi ve prognoz açısından önem taşımaktadır.

Tablo 2.1. Çocukluk çağı kistik fibrozis dışı bronşektazisinde etiyoloji

<p>Post enfeksiyöz</p> <ul style="list-style-type: none"> * Kızamık pnömonisi * Bordatella pertusis trakeobronşiti * Tüberküloz * Adenovirus pnömonisi * RSV * Aspergillus fumigatus * Mikoplazma pnömonisi * Nekrotizan bakteriyal pnömoni (stafilokok, klebsiella, psödomonas) * HIV
<p>Konjenital</p> <ul style="list-style-type: none"> * Williams-Campbell sendromu * Trakeomegali (Mounier-Kuhn sendromu) * Marfan sendromu * Yellow-Nail sendromu * Alfa-1 antitripsin eksikliği
<p>İmmün yetmezlikler</p> <ul style="list-style-type: none"> * Hipogamaglobulinemi <ul style="list-style-type: none"> - Ig G subgrup eksikliği - Ig A eksikliği - Ağır kombine immün yetmezlik - Yaygın değişken immün yetmezlik * Kompleman eksikliği * Nötrofil fonksiyon anomalileri <ul style="list-style-type: none"> - Schwachman-Diamond sendromu - Kronik granülomatöz hastalık - Chediak-Higashi sendromu - Job's sendromu
<p>Silier anomaliler</p> <ul style="list-style-type: none"> * Primer silier diskinezi
<p>Post obstrüktif</p> <ul style="list-style-type: none"> * Yabancı cisim aspirasyonu * Dıştan bası * Endobronşiyal lezyon (ör: tümör)
<p>Diğer</p> <ul style="list-style-type: none"> * Astma * Toksik gaz inhalasyonu * Kronik aspirasyon sendromu <ul style="list-style-type: none"> - Gastroöfageal reflü - Yutma disfonksiyonu * Allerjik bronkopulmoner aspergillozis * Transplantasyon sonrası (kalp-akciğer, akciğer, kemik iliği)

Gelişmiş ülkelerde etkili antibiyotik tedavisinin verilmeye başlanması, tüberküloz sıklığında azalma görülmesi, kızamık ve boğmacaya karşı yaygın aşılama programları çocukluk çağı bronşektazisi insidansında azalmaya neden olmuştur. AIDS epidemisinden sonra tüberküloz sıklığında, buna bağlı olarak da bronşektazi sıklığında artış görülmüştür fakat bunlar daha çok erişkin hastalardır.

Williams Campbell sendromunda segmental ve subsegmental bronşlarda destekleyici kıkırdak dokusu olmaması sonucu bronşektazi geliştiği gösterilmiştir. Mounier-Kuhn sendromunda ise trakeobronşial elastik doku ve kas tabakasında gelişimsel anomali mevcuttur, klinik minimal hastalıktan solunum yetmezliğine kadar değişkenlik gösterebilir. Bu hastalar daha çok erişkin çağda tanı alırlar.

Alfa-1 antitripsin eksikliği genellikle amfizematöz değişikliklere neden olmakla beraber bazı hastalarda amfizem öncesinde bronşektazi görülebilmektedir. Genellikle bu hastalar erişkin dönemde tanı almakla beraber nedeni bulunamayan bronşektazili hastalarda alfa-1 antitripsin eksikliği de akla gelmelidir.

İmmün yetmezliklerden ise en sık panagamaglobulinemi veya selektif immünglobulin eksikliklerinde (özellikle Ig G subgrup eksikliği) bronşektazi sık görülmektedir. Normal Ig G seviyesi subgrup eksikliğini göstermeyeceğinden subgrup analizi de mutlaka gereklidir.

Silier anomaliler de immün yetmezlikler gibi gelişmiş ülkelerde enfeksiyon sıklığındaki azalmayla birlikte bronşektazinin en önemli nedenleri arasına girmiştir. Silia, solunum yolu ve nazal sinüslerde mukoza yüzeyinde yer almaktadır. Koordine hareketlerle mukus hareketini sağlamak ve solunum yolunun steril kalmasına yardım etmektedir. Silia malfonksiyonunda (immotil veya diskinetik) sinüzit, bronşektazi, sağırılık ve infertilite meydana gelebilmektedir. Primer silier diskinezi nadirdir, otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır. Tahmini insidansı 15 000-35 000'de 1'dir. Kartagener sendromu (situs inversus, bronşektazi, kronik sinüzit) sıklıkla dynein kollarının yokluğuyla birlikte. Solunum yolu biyopsi materyalinin elektron mikroskopik incelemesi ile tanı konulmaktadır.

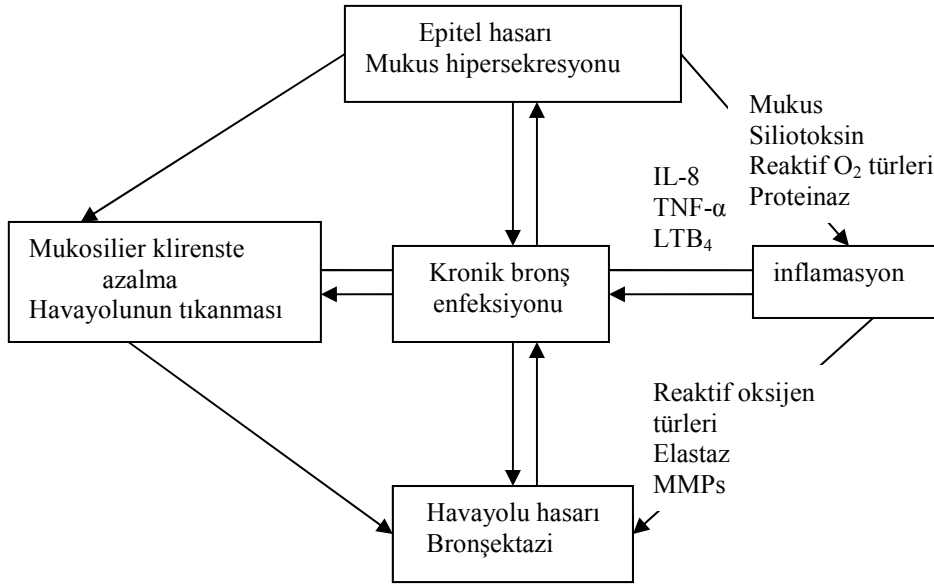
Bronşektazi, hava yolunu tıkayan yabancı cisim, lenf nodu veya tümör ile de gelişebilmektedir. Yabancı cisim aspirasyonları özellikle ülkemizde sorun teşkil etmektedir.

Gastroösefageal reflü hastalığı klinik olarak sessiz seyrebilmektedir. Gastrik asidin tetiklediği erozyon ile kronik havayolu inflamasyonu ve bronşektazi gelişebilmektedir. Gastroösefageal reflüyü saptamak için altın standart 24 saatlik pH monitörizasyonudur. İnvaziv bir yöntem olması nedeniyle pratik bir yöntem değildir ancak reflü teşhis edildiğinde tedavisi basit ve etkilidir.

Transplantasyon sonrası graft versus host hastalığı gelişimine bağlı bronşiolitis obliterans ve bronşektazi gelişebilmektedir. Hastalığın kontrol altına alınmasıyla birlikte bronşektazide de gerileme görülebilmektedir.

2.1.2. Patogenez

Bronşektazi patogenezi halen tam olarak anlaşılmasına rağmen yapılan çalışmalar göstermiştir ki kolonize mikroorganizmalar, inflamatuvar medyatörler ve enzimler ortak rol oynayarak bronşiyal ağaçta progresif yıkıma neden olmaktadır. Cole 'ün kısır döngü teorisine göre başlangıç hasar savunma mekanizmasını yıkarak kronik bakteriyel kolonizasyona neden olmaktadır (6). Bu mikroorganizmaları yok etmek için inflamatuvar yanıt meydana gelmektedir. Ancak mikroorganizmanın devamlı olması ve bu kontrolsüz yanıt sekonder hasara yol açmaktadır. Bu kısır döngünün şematik görünümü Şekil 2.1'de gösterilmiştir. İnflamatuvar yanıtın başlatılmasında en önemli rolü nötrofiller üstlenmektedir (7,8). Bronşektazili hastaların BAL sıvısı ve balgamında nötrofiller baskın olarak bulunmuştur (9,10). IL-1 β , IL-8, TNF-alfa ve lökotrien B4 gibi proinflamatuvar medyatörler aracılığıyla hastalıklı bölgeye nötrofil göçü gerçekleşmektedir (11,12,13). Vasküler endotel ve nötrofil ilişkisi adezyon molekülleri aracılığıyla olmaktadır. Endotelin 1, nötrofil yüzeyinden birer adezyon molekülü olan CD18 ve CD11b' nin salınımını sağlamakta, endotel hücreleri ve bronşial duvara nötrofil infiltrasyonuna yardımcı olmaktadır. Aktifleşen nötrofiller proteaz salgılayarak (ör: elastaz, katepsin G, proteinaz-3) silier ve mukozal hasara, müköz bezlerin sekresyonuna neden olmaktadır.



Şekil 2.1. Kronik bronşial enfeksiyon sürecinde gelişen kısır döngünün şematik görünümü. IL: interlökin; TNF: tümör nekrozis faktör; LT: lökotrien; MMP: matriks metalloproteinaz

Bronşektazili hastalarda makrofajların rolü nötrofillere göre daha az bilinmektedir. Bu hastalardan alınan bronşial biyopsilerde kontrollere göre makrofaj oranı daha yüksek bulunmuştur (14). Aynı çalışmada balgam miktarı ve dolayısıyla hastalık aktivitesi ile ilişkisinin olabileceği öne sürülmüştür. Makrofajlar, TNF-alfa ve endotelin-1 aracılığıyla havayoluna nötrofil göçüne katkıda bulunmaktadır. Çeşitli inflamatuvar medyatörler salgılayarak (ör: TNF-alfa, IL-8, LTB₄, monosit kemotaktik peptid, elastolitik enzimler) düzenleyici hücre olarak rol almaktadır.

Yapılan çalışmalarda bir diğer hücre grubu olarak T lenfositlerin hava yolunu infiltre ettiği görülmüştür (15,16). Bu çalışmalarda CD4/CD8 oranı ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bir çalışmada CD4/CD8 oranı bronşektazili grupta 3:1, kontrol grupta 1.3:1 bulunurken diğer bir çalışmada bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında bu oran eşit bulunmuştur (17,18). Natural killer (NK) hücreleri, transporter associated with antigen presentation (TAP) gen mutasyonu bulunan ailevi bronşektazilerle ilişkili bulunmuştur. Bu hastalarda klas 1 molekülünün ekspresyonunda bozulma olmakta bu da NK hücre disfonksiyonuna yol açmaktadır (19).

Bronşektazili hastalarda eozinofillerin de inflamasyonda rollerinin olduğu gösterilmiştir. Bronşial mukozada ve balgamda yüksek bulunmuştur. Nötrofil, makrofaj ve T hücrelerine oranla sayıları daha azdır (20,21).

Epitel hücrelerinin bugüne kadar hep savunma görevinin olduğu düşünülmüştür ancak son zamanlarda bronşektazi patogenezinde rol aldığına dair kanıtlar giderek artmaktadır. IL-8 ve TNF-alfa gibi proinflamatuvar medyatörler aracılığıyla nötrofil migrasyonu ve aktivasyonunda, endotelin-1 salgılayarak nötrofil adezyonu, migrasyonu ve elastaz salınımında, intersellüler adezyon molekülü (ICAM-1) salgılayarak ise epitel hücrelere lökosit adezyonunda görev almaktadır (13,22-25).

2.1.3. Tanı

Klasik semptomlar kronik öksürük, balgam çıkarma, araya giren alevlenmeler ve hemoptizi, bulgular ise kaşeksi, ral ve çomak parmaktır (Tablo 2.2). Bazı hastalarda göğüs ağrısı, dispne, hışıltı bulunabilir. Hışıltı, altta yatan hastalığa bağlı olabileceği gibi bu hastalarda eş zamanlı astım da bulunabilir. Tekrarlayan öksürüğün en sık nedeni viral solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Bronşektazi tanısında bazı ipuçları bulunabilmektedir. Bunlar Tablo 2.3'te özetlenmiştir.

Tablo 2.2. Bronşektazide semptom ve bulgular

Semptom	Bulgular
* kronik öksürük	* ral
* balgam çıkarma	* hışıltı
* hışıltı	* kaba solunum sesleri
* göğüs ağrısı	* çomak parmak
* hemoptizi	* göğüs deformitesi
* dispne	* siyanoz
* gelişme geriliği	

Tablo 2.3. Bronşektazi tanısında ipuçları

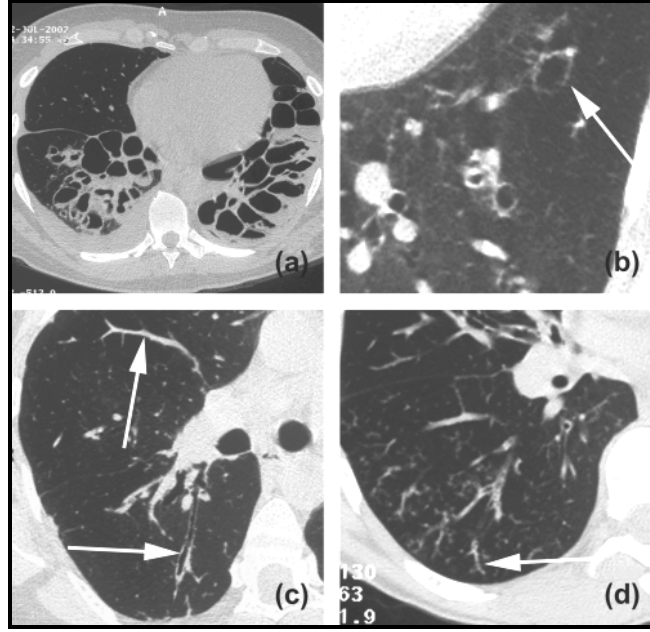
<ul style="list-style-type: none"> * Geçirilmiş kanıtlanmış pnömoni * Açıklanamayan neonatal takipne (primer silier diskinezi) * Konjenital akciğer hastalığı * Gastroösefageal reflü veya yutma disfonksiyonu öyküsü (aspirasyon) * Rekürren süperatif otitis media (primer silier diskinezi) * İmmün yetmezlik/ immün supresyon * Astım tedavisine yanıtızlık
--

Bronşektazi tanısında hikaye ve fizik muayene oldukça önemlidir. Akciğer grafilerinde bronşlarda genişleme, volüm kaybı, bronş duvarında kalınlaşma, yüzük belirtisi (bronşun komşuluk eden artere göre daha kalın olması), kompensatuar fazla havalanma ve kist oluşumu görülebilir. Kesin tanı ise yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) ile konulur. Bronşektazi tanısında geçmişte bronkografi bronşektazinin varlığını ve tam olarak lokalizasyonunu saptamada en hassas yöntem olarak düşünülürdü. Ancak kullanılan kontrast maddeler segmental düzeyde bronşları tıkayabileceği gibi allerjik reaksiyonlara da neden olabilmektedir. Bu nedenle bronkografinin yerini YÇBT almıştır. Bronşektazi tanısında YÇBT kriterleri Tablo 2.4' te listelenmiştir (26).

Tablo 2.4. Bronşektazi tanısında YÇBT kriterleri

Majör kriterler	Minör kriterler
<ul style="list-style-type: none"> * Bronşun anormal genişlemesi (Bronş çapının komşu pulmoner arter çapından daha büyük olması) * Bronşun giderek daralmaması * Akciğer parankiminin dış 1-2 cm'lik bölümünde bronş görünümü 	<ul style="list-style-type: none"> * Bronşial kalınlaşma * Mukus tıkaçı * Bronş kalabalığı

Bronşektazi daha sıklıkla alt loblarda bulunur. Mukus drenajı yer çekiminden dolayı daha iyi olduğundan üst loblar daha az tutulur. KF'de ise üst loblar daha sık tutulur. Birden fazla lobun tutulumu sıktır, en sık tutulan loblar sol alt lob, lingula ve sağ orta lobdur.



Şekil 2.2. Bronşektazide bilgisayarlı tomografi bulguları (a) Ciddi kistik bronşektazi, (b) Komşu pulmoner arter ile karşılaştırıldığında genişlemiş bronş, (c) Daralmayan bronş (d) Akciğer parankiminin periferinde bronş görünümü.

Bronşektazili tüm hastalar altta yatan neden açısından araştırılmalıdır (Tablo 2.5). İmmün yetmezlik açısından tam kan sayımı, serum immünoglobulinleri ve Ig G subgrupları, kistik fibrozis açısından ter testi, tüberküloz açısından tüberkülin deri testi, aspirasyon açısından pH monitörizasyonu, hava yolu anomalilerini göstermek, mikrobiyolojik örnekleme yapmak ve yabancı cisim olasılığını dışlamak için fleksible bronkoskopi, silia disfonksiyonunu saptamak için nazal biyopsi örnekleri incelenmelidir.

Bronşektazili hastaların %45-69'unda havayolu reaktivitesinde de artış saptanmıştır (27,28,29). Bu grupta spirometride 1.saniye zorlu ekspiryum hacmi (FEV1) ve zorlu vital kapasite (FVC) değerlerinde sıklıkla düşüklük saptanırken metakolin uyarı testleri pozitifdir. İleri hastalık derecelerinde obstrüktif ve restriktif patern birlikte gözlenebilir.

Yaygın bronşektazili erişkin hastalarda kistik fibrozis transmembran konduktans regülatör gen (CFTR) mutasyonlarının akciğer hasarında rolü olabileceği gösterilmiştir (30). Açıklanamayan yaygın bronşektazili hastalarda CFTR gen mutasyonu analizi tanıda yardımcı olabilir.

Tablo 2.5. Bronşektazili hastaların değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler

<p>Enfeksiyon</p> <ul style="list-style-type: none"> * Balgam veya BAL' da bakteri, mikobakteri, mantar kültürleri * Nazofaringeal sürüntü veya BAL' da viral kültür * Cilt testleri (TDT, mantar) * Serolojik çalışmalar (Şüpheli öykü/bulgu varlığında) <p>İmmün yetmezlik</p> <ul style="list-style-type: none"> * Tam kan sayımı, immünoglobulin değerleri, Ig G subgrupları * HIV * Kompleman ve lökosit fonksiyon testleri (nitroblue tetrazolium boya testi, kemotaksis) (Şüpheli öykü/bulgu varlığında) <p>Kistik fibrozis</p> <ul style="list-style-type: none"> * Ter testi <p>Aspirasyon</p> <ul style="list-style-type: none"> * Baryumlu ösefagus grafisi, pH monitörizasyonu <p>Silia disfonksiyonu</p> <ul style="list-style-type: none"> * Işık ve elektron mikroskopisi için nazal veya trakeal epitel <p>Hava yolu anomalisi</p> <ul style="list-style-type: none"> * Fleksible bronkoskopi
--

2.1.4. Tedavi

Bronşektazi tanısı konulur konulmaz tedavisi başlatılmalıdır. Tedavinin amaçları, semptomların kontrol altına alınması, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve hastalığın ilerlemesinin önlenmesidir. Bu da bronşiyal enfeksiyonun ve inflamasyonun azaltılması, mukosilyer klirensin artırılması ile mümkün olmaktadır. Altta yatan hastalığın tanı ve tedavisi bronşektazinin ilerlemesinin önlenmesinde çok önemlidir (ör: hipogamaglobulinemide immünoglobulin desteği, konjenital anomalilerde cerrahi düzeltme).

Tedavinin esasını antibiyotikler ve fizyoterapi oluşturmaktadır. Bronşektazili hastaların balgamında sıklıkla *H.influenzae*, *S.pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *S.aureus* saptanmaktadır. *Pseudomonas aeruginosa* ise kistik fibroziste ve erişkin bronşektazisinde daha siktir. Akut infeksiyöz alevlenmelerde (Tablo 2.6) çabuk ve

etkili antibiyotik kullanımı önemlidir. Ampirik antibiyotik kullanılırken en sık görülen mikroorganizmalar göz önünde bulundurulmalıdır. Bronşektazide inflamasyonun rolü gösterilmiş olmasına rağmen tedavide antiinflamatuvar ajanların yararı henüz kanıtlanamamıştır. Makrolid tedavisinin BAL'da diffüz panbronşiolitli hastalarda nötrofil sayısını, IL-8 ve IL-1 β seviyesini belirgin düşürdüğü daha önce yayınlanmıştır (31-34). Başka bir çalışmada bronşektazili hastalarda IL-8 seviyesini, total hücre sayısını, nötrofil sayısını düşürdüğü ve günlük balgam miktarını azalttığı gösterilmiştir (35).

Tablo 2.6. Bronşektazide akut alevlenme bulguları

<ul style="list-style-type: none"> * Balgam üretiminde değişiklik * Dispne artma * Öksürükte artma * Yüksek ateş * Hırıltılı solunumda artma * Yorgunluk, letarji veya azalmış egzersiz kapasitesi * Azalmış pulmoner fonksiyonlar * Radyografide yeni ortaya çıkan infiltrasyon * Göğüs oskültasyonunda değişiklik
--

Göğüs perküsyonu ve postural drenaj sekresyonların temizlenmesinde etkilidir. Postural drenaj özellikle primer silier diskinezili hastalarda önemlidir. N-asetilsistein gibi mukolitik ajanların kullanımı genel olarak başarısızlık ile sonuçlanmıştır. Yapılan erişkin çalışmalarında rekombinant DNA'az'ın kistik fibrozisli hastaların aksine kistik fibrozis dışı bronşektazili hastalarda yararı gösterilememiştir, akut alevlenme sıklığını arttırdığı ve FEV1'i düşürdüğü yayınlanmıştır (36,37).

Bronşektazili hastaların önemli bir kısmında solunum fonksiyon testinde reversibilite vardır. Bu hastalara bronkodilatör önerilmektedir ancak yararını destekleyen randomize çalışma yoktur (38). FEV1 ile bronşektazi yaygınlığı arasında doğru orantılı bir ilişki bulunmuştur (39,40). Normal solunum fonksiyon testleri bronşektaziyi dışlayamamaktadır.

Lokalize bronşektazisi olan seçilmiş hastalara cerrahi uygulanabilmektedir. Cerrahi endikasyonları Tablo 2.7’de gösterilmiştir.

Tablo 2.7. Bronşektazide cerrahi için kesin endikasyonlar

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Medikal tedaviye yanıt alınamayan, ağır semptomlarla seyreden lokalize hastalık 2. Kesin belirlenmiş bir odaktan veya lobdan yaşamı tehdit edecek kanama 3. Büyüme gelişme geriliğine yol açan lokalize çıkarılabilir hastalık 4. Persistan fokal enfeksiyona neden olan çıkarılabilir hastalık |
|---|

Erişkinlerde cerrahi girişimden önce en az 2 yıl yoğun medikal tedavi ve göğüs fizyoterapisi uygulanması önerilmektedir (41).

Bronşektazili hastalara rutin aşılama ek olarak pnömokok ve *H. influenzae* aşısı önerilmelidir. Tekrarlayan enfeksiyonlar ve inflamasyon nedeniyle katabolizma artışı olduğundan nutrisyonel durumun da iyi tutulması önemlidir.

2.2. *Helicobacter pylori* Enfeksiyonu

Helicobacter pylori (*H. pylori*) tüm dünyada en sık görülen enfeksiyonlardan biridir. İlk kez 1983 yılında patolog Robin Warren ve gastroenterolog Barry Marshall tarafından *Campylobacter pyloridis* adıyla tanımlanmıştır. *H. pylori* düodenum ve mide ülseri, atrofik gastrit ve intestinal metaplazinin en önemli nedenidir. Çocukluk çağında kazanılan enfeksiyonun ileri yaşlarda MALT lenfoma (mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma) ve gastrik adenokarsinoma neden olabileceği gösterilmiş ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından "Tip 1 kanserojen" olarak kabul edilmiştir. Dünyada insanların yaklaşık yarısının *H. pylori* ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Eradikasyonu için bir çok antibiyotik kullanılmasına rağmen hiçbirisi %100 etkili değildir ve zaman içinde çoğuna direnç gelişmiştir. Son yıllarda *H. pylori* genomunun tanımlanması ile moleküler bakteriyolojide önemli adımlar atılmıştır. Bakteri-konak ilişkisi, genetik faktörler enfeksiyon gelişiminde önemlidir.

2.2.1. Epidemiyoloji

H. pylori tüm dünyada yaygın olan bir bakteridir. Genellikle erken çocuklukta kazanılan bir enfeksiyon olup tedavi edilmezse ömür boyu sürmektedir. *H. pylori* görülme sıklığı yaş ile artmaktadır. Erişkinlerdekinin aksine çocuklarda erkek

hakimiyeti yoktur ve her iki cinste eşit olarak görülmektedir (42). En yaygın bulaş yolu oral-oral ya da fekal-oral bulaşmadır. Aile içindeki enfekte birey ile aynı yatak odasını ve yatağı paylaşmak, kalabalık aile ortamında yaşamak risk faktörüdür. Anne sütündeki *H. pylori* üreaza karşı oluşan antikorların infantil dönemde bireyi kolonizasyondan koruduğu gösterilmiştir (43,44).

Düşük sosyoekonomik düzey enfeksiyonun kazanılmasında majör risk faktörü olup, sosyoekonomik düzey düştükçe *H. pylori* prevalansı artmaktadır. Türkiye’de 3-12 yaş arasındaki çocuklarda üre nefes testi yöntemi kullanılarak yapılan bir çalışmada prevalans %49.5 olarak bulunmuştur (45). Diyarbakır ilinde yapılan diğer bir çalışmada ise seroprevalans 0-5 yaş arasında %22.6, 6-10 yaş arasında %28.6, 11-15 yaş arasında %40.8, 16-20 yaş arasında %50 ve 21-30 yaş arasında %60.4 olarak bulunmuştur (46). Son yıllarda yapılan çalışmalarda *H. pylori* prevalansında önceki yıllara göre düşme kaydedilmiştir (47,48).

2.2.2. Patofizyoloji

H. pylori gram negatif, spiral şeklinde, hareketli bir bakteridir. İnsan patojeni olarak tanımlanmaktadır. Kültürde üremesi için mikroaerofilik ortama ihtiyacı vardır. Sadece gastrik tip mukozaya yerleşir, düodenum ve özofagusta gastrik metaplazi olmadığı müddetçe kolonize olmazlar. Çoğu mukus içinde serbest gezerken bazıları epitel yüzeyine yapışiktır. Az miktarda bakteri hücre içinde bulunabilir. Esas olarak, daha az asit içeren bir ortam olmasından dolayı mide antrumunda kolonize olur. Düzensiz yerleşme eğilimindedir. Kabaca *H. pylori* üç temel mekanizma ile hasar meydana getirmektedir: 1) Direk toksin üretimi 2) Proinflamatuvar rol 3) Apoptoz ve hücre büyümesi. Salgıladığı üreaz enzimi gastrik mukozal hasarın bir nedeni olarak kabul edilmektedir. Üreaz, gastrik mukoza yüzeyindeki üreyi, amonyak ve bikarbonata parçalar. Açığa çıkan amonyak gastrik mukozal epitel hücrelerine toksik olması yanında, mukozal yüzeyde pH’yı artırır ve mukus sekresyonu gibi gastrik epitel fonksiyonlarını da bozar. Nötrofil, lenfosit ve diğer inflamatuvar hücreler bölgeye göç eder, bölgesel ve sistemik antikor oluşumu ve hücrel yanıtın oluşmasını sağlar. *H. pylori* kendini öldürecek immün sistem ürünlerini direk olarak öldürür; örneğin metiyonin sülfoksit redüktaz enzimi salgılayarak bakterisidal oksidatif stresle savaşır. *H. pylori* epitel hücrelerini direk olarak hasarlandırabileceği gibi bu hücrelerden proinflamatuvar sitokin (LTB₄, IL-1 β , TNF-

α , IL-8) üretimini uyarabilir. Temelde T hücrelerinin hakim olduğu (özellikle Th-1) bir immün cevap meydana gelmektedir.

H. pylori'nin en önemli iki geni *vacA* ve *cagA*'dır. Sitotoksin ilişkili gen (*CagA*), *Cag* patojenite adası (*Cag PAI*) üzerinde yer alan yaklaşık 30 genden biridir. *Cag PAI*, Tip 4 sekresyon sisteminin parçası olan proteinleri sentezleyerek bakteriyel ürünlerin konak hücre sitoplazmasına taşınmasını sağlar. *CagA* proteini fosforile olarak hücre sinyal yolağını uyarır, proinflamatuvar rol oynar, epitel hücrelerinden yüksek oranda IL-8 üretimini uyarır. Epitelyal proliferasyonla ilişkili bulunmuştur (vasküler endotelial büyüme faktörünün üretimini artırır). Diğer bir görevi ise epitel hücreleri arasındaki bağlantıyı bozarak bariyer fonksiyonunu bozmaktır. *CagA* pozitif suşların, *CagA* negatif suşlardan daha virülan olduğu, peptik ülser ve gastrik adenokarsinoma ile birlikteliğinin daha sık olduğu düşünülmektedir (49,50). *CagA* gastrik epitel hücrelerinden nötrofil kemotaktik faktörlerin sentezini stimüle eder ve *cagA* pozitif bir suşla oluşan enfeksiyonda konak tarafından verilen inflamatuvar yanıt daha şiddetlidir. Vakuolize edici toksin geni (*VacA*), *CagA*'dan farklı olarak tüm *H. pylori* türlerinde bulunur. Apoptozisi başlatır. Fare deneylerinde epitelyal hasar yaptığı gösterilmiştir (51). Proinflamatuvar rolünü diğer hücrelerden (ör: mast hücreleri) sitokin salınımını uyararak yapar. Ayrıca T hücrelerinin aktivasyonunu ve proliferasyonunu inhibe eder.

Adeziner (*babA*, *sabA*, *alpA/B*, *oipA*), duodenal ulcer promoting gene (*dupA*), cytotoxin-associated gene product E (*cag E*), nötrofil aktive eden protein ve bazı bakteriyel membran proteinleri diğer virulans faktörleridir.

H. pylori'nin gastrik epitel hücrelerine temasından sonra konak tarafından salgılanan sitokinler (nötrofil kemotaktik faktör, IL-8) damardan mukozaya nötrofil ve makrofaj geçişinde ve dolayısıyla enflamasyon oluşumunda ana role sahiptirler. Mononükleer hücreler ve endotel hücreleri de T lenfositler için selektif sitokinleri salgılayarak (*protein-10*, monokin), T lenfositlerin mukoza içine gelmesini sağlar.

H. pylori, hidroklorik asit sentezleyen mide parietal hücrelerini, gastrin (G hücresi) ve somatostatin (D hücresi) sentezleyen hücreleri etkileyen bazı faktörler salgılar. G hücrelerini stimüle ederken D hücrelerini inhibe eder.

2.2.3. Gastrointestinal Sistem Bulguları

Klinik bulguları belirleyen faktörler: 1) Bakterinin virulansı 2) Konağın immun cevabı, genetik faktörler 3) Çevresel faktörlerdir. Duodenal ülser hastalığı dışında çocukluk yaş grubundaki *H. pylori* enfeksiyonu çoğunlukla klinik bulgu vermez. *H. pylori* enfeksiyonu olan hastalarda enfeksiyona özgül klinik bir semptom yoktur. Akut enfeksiyonda bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishal gibi özgül olmayan belirtiler ortaya çıkabilir. Kronik enfeksiyonlarda epigastrik ağrı, dispeptik semptomlar, ağız kokusu, bulantı, kusma, retrosternal yanma ve ishal gibi belirtiler görülmektedir.

H. pylori enfeksiyonu ile gastrit, peptik ülser ve gastrik karsinom arasındaki ilişkiyi gösteren yeterli kanıtlar olmasına karşın, çocuklarda *H. pylori* ve tekrarlayan karın ağrısı (TKA) arasında bir ilişki olup olmadığı halen tartışmalıdır (52,53,54). Ülkemizde yapılan bir çalışmada TKA nedeniyle endoskopi yapılan olguların %60.3'ünde *H. pylori* pozitif bulunmuştur (55). Diğer bir çalışmada çeşitli sindirim sistemi yakınmasıyla endoskopi yapılan ve biyopsi örneklerinde *H. pylori* bulunan hastaların %82.4'ünde karın ağrısı en belirgin yakınmayı oluşturmuştur (56). TKA olup *H. pylori* eradikasyonu sağlanan hastalardaki klinik iyileşme oranının eradikasyon sağlanamayan hastalardan daha fazla olduğu gözlenmiştir (55,57). TKA yakınmasıyla gelen bir hastada kanserojen olduğu kabul edilen bu mikroorganizmanın eradikasyonu önerilmektedir. *H. pylori* eradikasyon tedavisi peptik ülser hastalığı gelişimini önlemektedir. *H. pylori* enfeksiyonu olup enfeksiyonu eradike edilen duodenal ülserli çocuklarda ülser iyileşir ve semptomlar düzelir. *H.pylori* eradike edilmeden sadece ülser tedavi edilirse tekrarlama riski yüksektir.

GÖRH olan hastalarda yapılan çalışmalarda, *H. pylori* enfeksiyonu prevalansı genel popülasyona göre daha düşük bulunmuştur. Reflü ösefajit, erozif ösefajit, Barrett ösefajiti, ösefagusda adenokarsinom sıklığının *H. pylori* enfeksiyonu olan hastalarda, olmayanlara göre göre daha az oranda olduğu saptanmıştır. *H. pylori* eradikasyonu yapılan hastalarda da reflü semptomlarında artış olmaktadır. Bu durumun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, *H. pylori* enfeksiyonunun mide pH'sını yükseltmesine bağlı olduğu düşünülmektedir (58-62).

H. pylori enfeksiyonu ileri yaşlarda MALT lenfoma ve gastrik adenokarsinoma neden olmaktadır. Prekanseroz lezyon olarak kabul edilen gastrik mukozal atrofi ve intestinal metaplazinin *H. pylori* ile ilişkisi çocuklarda halen tartışmalıdır ancak şimdiye kadar hiçbir çocukta kanser gelişimi bildirilmemiştir. Bu nedenle, çocuklarda ortaya çıkan bu lezyonların yıllar sonra displazi ve kansere neden olduğu düşünülmektedir.

2.2.4. Tanı

H. pylori enfeksiyonu tanısında pek çok girişimsel veya girişimsel olmayan tanı yöntemi uygulanabilir. Bunların hiçbiri tek başına *H. pylori*'yi saptamak için %100 duyarlı ve özgül değildir, tanı için iki testin kombine edilmesi önerilmektedir. Özellikle altı yaşın altındaki çocuklarda bu testlerin doğruluk oranı halen kesinlik kazanmamıştır. Üre nefes testi, dışkıda antijen testi, kanda antikor tayini sık kullanılan girişimsel olmayan tanı yöntemleridir. Kültür, histoloji ve üreaz testleri ise girişimsel bir işlem olan endoskopi yapılmasını gerektirmektedir.

Girişimsel olmayan testler

Üre nefes testi: Çocuklarda ve erişkinlerde *H. pylori* enfeksiyonunu tanısı için kullanılan güvenilir bir yöntemdir. Yüksek özgüllük ve duyarlılığı vardır. Oral yoldan alınan C13 veya C14 ile işaretlenmiş ürenin midedeki *H. pylori*'nin üreaz enzimi tarafından parçalanması ile ortaya çıkan karbondioksitin solunum yoluyla atılması esasına dayanır. İki yaşından küçük çocuklarda özgüllük azalır (63). Antibiyotik kullanımı, bizmut, H2 reseptör blokörleri ve proton pompa inhibitörü (PPI) kullanımı yanlış negatif sonuçlara neden olabilir. Oral kavitede bulunan bakterilerin üreaz aktivitesi olması yanlış pozitif sonuçlara neden olabileceğinden test öncesi ağız suyla çalkalanmalıdır.

Fekal antijen testi: Poliklonal veya monoklonal antikorlar kullanılarak EIA (enzyme immunoassay) yöntemiyle gaitada *H. pylori* antijeninin saptanması temeline dayanır. Çocuklarda *H. pylori* enfeksiyonunun tanısında ve tedavi sonrası eradikasyon sağlanıp sağlanmadığını göstermede kullanılabilir. Testin duyarlılığı ve özgüllüğü kullanılan yöntemlere göre değişmektedir. Monoklonal antikorlar kullanılarak yapılan testler daha yüksek duyarlılık ve özgüllük göstermiştir. Dışkıda *H. pylori* antijeni tedaviden iki hafta sonra negatifleşmektedir. Antibiyotik kullanımı,

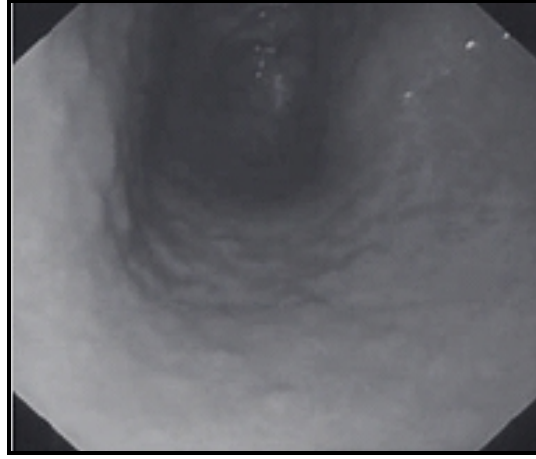
PPI ya da bizmut preparatları *H. pylori*' yi baskılayabileceğinden yanlış negatif sonuçlara neden olabilir.

***H. pylori* serolojisi:** Serolojik yöntemler her yaş grubunda ve özellikle seroepidemiolojik çalışmalarda en sık kullanılan girişimsel olmayan tanı yöntemleridir. *H. pylori*'ye karşı oluşan IgG yapısındaki antikorlar ELISA yöntemiyle saptanmaktadır. Serolojik testlerin gastroduodenal patolojiyi göstermemesi ve enfeksiyonun aktif bir enfeksiyon mu yoksa geçirilmiş bir enfeksiyon mu olduğu hakkında kesin bir bilgi vermemesi yaygın kullanımını kısıtlayan etmenlerdir. Özellikle on yaşın altındaki çocuklarda antikor titresi düşük olabileceğinden yanlış negatif sonuçlar verebilir. Ayrıca eradikasyon tedavisinin ardından da uzun süre antikor düzeyi yüksek titrede kalabilmektedir.

Girişimsel testler

H. pylori, özellikle daha az asit içeren bir ortam olmasından dolayı, midede antrum bölgesine, düzensiz yerleşme eğilimindedir. Bu nedenle endoskopi ile alınacak biyopsi örnekleri mümkünse birden fazla ve antrumdan alınmalıdır. Birlikte kullanıldıklarında halen altın standart olarak değerlendirilmektedir.

Üst gastrointestinal sistem endoskopisi: Hem *H. pylori* tanısının konulmasında gerekli olan doku örneğinin alınması için hem de gastroduodenal patolojinin görülmesinde kullanılan bir işlemdir. Özellikle antral mukozada kaldırım taşı şeklinde nodülaritenin görülmesi *H. pylori*'ye bağlı gastriti düşündürmektedir. Yaş büyüdükçe *H. pylori* için tipik olan bu görünümün sıklığı azalır ve erişkinlerde hemen hemen hiç görülmez. Gastrik veya düodenal peptik ülser tanısında en duyarlı yöntem endoskopidir.



Şekil 2.3. Antrumda nodüler görünüm

Üreaz testi: Endoskopi sırasında alınan antral biyopsi örneklerinden uygulanan hızlı üreaz testi hem ucuz hem de kolay bir tekniktir. *H. pylori* üreaz aktivitesi ile ortamdaki üreyi amonyak ve bikarbonata parçalar ve ortamın pH'sını yükselterek pH indikatörü ile ortamın rengini değiştirir. Pozitif sonuçların %90'ı ilk yarım saatte görülür, bakteri yoğunluğunun az olduğu durumlarda ertesi gün okumayı gerektirir. Çocuklarda bakteri yoğunluğu az olabileceğinden duyarlılığı erişkinlere göre daha azdır ve geç reaksiyon gözlenebilir.

Histopatolojik incelemeler: Warthin-Starry gümüş, Giemsa, cresyl violet ve Hematoksilen-Eosin ile boyanarak *H. pylori* doğrudan gösterilebilir. Histopatolojik inceleme ile gastroduodenal patolojinin düzeyi ve premalign değişiklikler saptanabilir. *H. pylori*, kronik süperfisiyal gastritin en yaygın nedenidir. *H. pylori* ile olan bir enfeksiyonda kronik gastrit geliştikten sonra atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve displazi ve gastrik adenokarsinom gelişebilir. Bu basamaklar çok yavaştır ve herhangi bir basamakta durabilir. Enfeksiyonun tedavisi ile histolojik bulgular da geriler.

Kültür: En güvenilir, fakat zor ve pahalı bir tanı yöntemidir. Oksijene duyarlı olan bakterinin laboratuara ulaştırılması ve ekimi uygun koşullarda ve hızlı olmalıdır. *H. pylori* kültürünün başarısı biyopsi örneğinin alımıyla ekimi arasındaki süreye ve oksijenle temasına bağlıdır. *H. pylori* seçici (antibiyotik içeren) ve seçici olmayan besiyerlerinde, mikroaerofilik ortamda 3-10 günde üretilmektedir. Çocuklarda bakteri sayısı az olabileceğinden daha uzun süre beklenebilir. Üreaz, katalaz ve

oksidaz pozitif, hippuran ve nitrat reduksiyonu negatiftir. Kültürde üretilen *H. pylori*'ye antibiyotik duyarlılık testi uygulanabilir, tiplendirme yapılabilir.

Moleküler yöntemler: Moleküler yöntemler, özellikle son yıllarda *H. pylori* ve diğer *Helicobacter* türlerinin saptanmasında sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) bu yöntemlerden en sık kullanılanıdır. Mide biyopsi örnekleri dışındaki örneklerde de kullanılabilir. PCR ile klaritromisin direnci araştırılabilir. Klaritromisin direnci 23S ribozomal RNA geninde meydana gelen nokta mutasyonu sonucunda oluşmaktadır.

2.2.5. Tedavi

H. pylori tedavisinin temeli antibiyotiklerdir. Çocuklarda *H. pylori* eradikasyon oranı düşüktür ve reenfeksiyon sıklığıdır. Eradikasyon için çeşitli tedavi protokolleri kullanılmaktadır. Bugün için yaygın kabul gören bir PPI ve iki antibiyotiğin birlikte kullanıldığı üçlü tedavidir. En sık birlikte kullanılan antibiyotikler ise klaritromisin ve amoksisilindir. Üçlü tedavinin süresi de halen tartışmalı olup 7 veya 14 gündür. Hızla gelişen direnç sorunu nedeniyle bazı hastalarda *H. pylori* eradike edilememektedir. Eradikasyonu etkileyen diğer faktörler ise tedaviye uyumun yeterli olmaması, yan etkiler nedeniyle ilaçların yeterli süre alınmamasıdır. İlk tedavi kürü ile bakterinin eradike edilemediği hastalarda değişik kombinasyonlar kullanılabilir. Bizmut tuzları, PPI ve iki antibiyotiğin birlikte kullanıldığı dördümlü tedavi sık kullanılan kombinasyonlardan biridir. Dördümlü tedavide en sık birlikte kullanılan iki antibiyotik tetrasiklin (sekiz yaşından büyük çocuklarda) ve metronidazoldür. Ülkemizde metronidazol direnci önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Dördümlü tedavi ile elde edilen eradikasyon oranı da yeterli değildir. İkinci basamak eradikasyon tedavisi olarak “Omeprazol + bizmut +amoksisilin + nifuratel veya furazolidone ” verilerek eradikasyon oranları sırayla %89 ve %87 olarak bildirilmiştir. Günümüzde üçüncü basamak tedavi tartışmalıdır. Artan direnç sorunu ve eradikasyondaki güçlük nedeniyle imkan varsa bakterinin antibiyotik duyarlılığına göre tedavi rejiminin belirlenmesi önerilmektedir (64,65,66).

Gelişmekte olan ülkelerdeki bir diğer sorun da eradikasyon sonrası bakterinin tekrar alınmasıdır. Özellikle beş yaşın altındaki çocuklarda reenfeksiyon oranı oldukça yüksektir (67,68).

H. pylori'nin tüm dünyayı etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunu olması nedeniyle son yıllarda aşılama ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır.

2.2.6. Gastrointestinal Sistem Dışı Bulguları

H. pylori enfeksiyonu mideye sınırlı bir enfeksiyon olsa da sistemik immün yanıtı arttırmaktadır. Bu da gastrointestinal sistem dışında da hastalık gelişimine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Örneğin; demir eksikliği anemisi, boy kısalığı, kronik ürtiker, kronik idiyopatik trombositopenik purpura (İTP) çocuklarda en çok tartışılan *H. pylori* ilişkili gastrointestinal sistem dışı hastalıklardır. *H. pylori* ile ilişkisi tartışmalı olan hastalıklar Tablo 2.8 ve 2.9'da özetlenmiştir.

Tablo 2.8. *H. pylori* ile ilişkisi tartışmalı olan gastrointestinal sistem ve solunum sistemi dışı hastalıklar

Cilt hastalıkları	Otoimmün hastalıklar
Prurigo nodularis	Hashimoto tiroiditi
Pruritus cutaneus	Behçet hastalığı
İdiyopatik kronik ürtiker	Romatoid artrit
Hematolojik hastalıklar	Kronik otoimmün İTP
Demir eksikliği anemisi	Henoch-Schoenlein purpurası
Sideroblastik anemi	Diğer
Vitamin B12 eksikliği ve megaloblastik anemi	Diabetes mellitus
İTP	Büyüme geriliği
Vasküler hastalıklar	Ani bebek ölümü
Koroner arter hastalıkları	Alzheimer hastalığı
İnme	Guillain Barré sendromu
Primer Raynaud fenomeni	

Tablo 2.9. *H. pylori* ile ilişkisi tartışmalı olan solunum sistemi hastalıkları

- * KOAH (Kronik obstrüktif akciğer hastalığı)
- * Bronşektazi
- * Akciğer kanseri
- * Akciğer tüberkülozu
- * Bronşial astma

Son yıllarda *H. pylori* bronşektazi ilişkisini araştıran pek çok makale yayınlanmıştır. Bunların tamamına yakını erişkin çalışmalarıdır. İlk kez 1998 yılında Tsang ve arkadaşları, bronşektazili hastalarda *H. pylori* seropozitifliğinin ve antikor konsantrasyonlarının anlamlı olarak yüksek bulunduğunu ve bronşektazi etyopatogenezinde rolü olabileceğini ileri sürmüşlerdir (3). Fakat arkasından yapılan hiçbir çalışma bu ilişkiyi desteklememiştir. İlvan ve arkadaşları, serolojik değerlendirme yanında akciğerlerden alınan biyopsi ve korumalı fırça örneklerinde kültür, hızlı üreaz testi, histopatolojik inceleme yöntemleri ile *H. pylori* varlığını araştırmışlar ve negatif sonuçlar almışlardır (69). Angrill ve arkadaşları serolojik değerlendirme yanında bronşial biyopsi örneklerinde immün boyama yöntemi ile, 2007 yılında Gülhan ve arkadaşları BAL sıvısı ve akciğer dokusunda PCR yöntemi ile *H. pylori* varlığını araştırmışlar ve yine negatif sonuçlar almışlardır (70,71).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Göğüs Hastalıkları Ünitesi'nde Nisan 2006-Ekim 2008 arasında tanı almış, yaşları 5-18 arasında olan 41 KF dışı bronşektazi vakası çalışmaya alındı. Bronşektazi tanısı klinik özellikler, fleksibl bronkoskopi ve YÇBT ile konuldu.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri (KF dışı bronşektazi, n=41):

- 1) KF tanısı almayan,
- 2) 5-18 yaş arasında,
- 3) Akut alevlenme bulguları olmayan,
- 4) En az 4 hafta boyunca antibiyotik, antiasit tedavi, proton pompası inhibitörü ve H₂ reseptör antagonisti almamış olan hastalar çalışmaya alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri (Kontrol, n=16):

- 1) Bronşektazi tanısı almayan,
- 2) 5-18 yaş arasında,
- 3) Kronik öksürük, yabancı cisim aspirasyonu şüphesi veya vizing etiyolojisini aydınlatmak üzere fleksibl bronkoskopi yapılan, bronkoskopide enfeksiyon bulgusu olmayan,
- 4) En az 4 hafta boyunca antibiyotik, antiasit tedavi, proton pompası inhibitörü ve H₂ reseptör antagonisti almamış olan hastalar çalışmaya alındı.

Her iki gruptaki hastaların mide ağrısı, midede yanma, bulantı, kusma, ösefagusta yanma hissi olup olmadığı sorgulandı, herhangi birinin varlığında "GIS semptomu var" olarak değerlendirildi. Her iki gruptaki hastaların oksijen saturasyonları ölçüldü, hastalara solunum fonksiyon testi yapıldı. Bronşektazili hastaların YÇBT görüntülerinden radyolog eşliğinde BT skorlaması (72) yapıldı.

BT skorlaması

Skorlamada kullanılan parametreler:

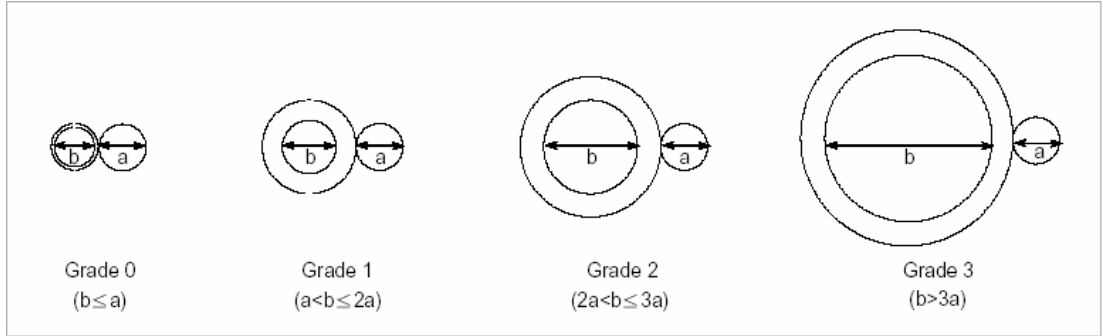
- 1) Bronşial dilatasyon
- 2) Peribronşial duvar kalınlığı
- 3) Bronşektatik segment sayısı
- 4) Bül sayısı
- 5) Amfizematöz segment sayısı

Yukarıdaki tüm parametreler 0 ila 3 arasında skorlanmakta ve en fazla 15 puan alabilmektedir. Bronşial dilatasyon ve bronş duvar kalınlığı skorlaması şekil 3.1. ve şekil 3.2'de şematize edilmiştir.

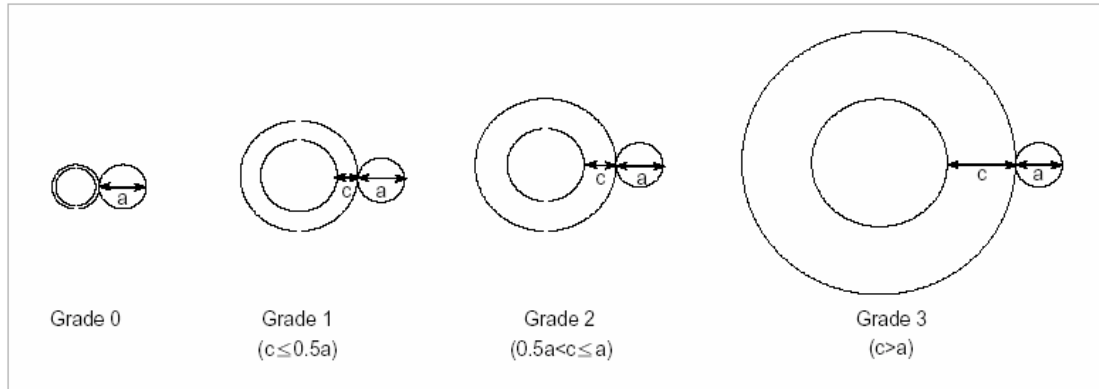
Bronşektatik segment skorlaması: Grade 0 = yok, grade 1 = 1-5 segment, grade 2 = 6-9 segment, grade 3 = >9 segment.

Bül sayısı: Grade 1 = tek taraflı, 4 lezyondan daha az, grade 2 = iki taraflı, 4 lezyondan daha az, grade 3 = 4 lezyondan daha fazla.

Amfizematöz segment skorlaması: Grade 1: 1-5 segment, grade 2 = 6-9 segment, grade 3 = >9 segment.



Şekil 3.1. Bronşial dilatasyon skorlamasının şematik görünümü. a) arter çapı, b) bronşun iç çapı.



Şekil 3.2. Bronşial duvar kalınlığı skorlamasının şematik görünümü. a) arter çapı, c) bronşial duvar kalınlığı.

Fleksibl bronkoskopi

Laringeal maske (LMA) yoluyla fleksibl bronkoskopi (Olympus BF-P200 Evis bronchovideoscope/Olympus BF-3C30; Olympus, New Hyde Park, NY, USA) yapılan hastaların BAL sıvısında, eş zamanlı alınan açlık mide suyunda (AMS), kültür ve PCR yöntemleri ile *H. pylori* varlığı araştırıldı.

AMS ve BAL'da *H. pylori* kültürü

0.5–15 ml. AMS, kapaklı steril falkon tüpte toplandı. AMS pH'sı, pH test şeridi (Sigma) yardımıyla ölçüldü ve gerekli görüldüğünde 0.67 M Tris tamponla (pH 7.4) nötralize edildi. AMS'nin orijinal miktarı ve görüntüsü not edildi.

Kültürü: 13000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi ve çökelti 1 ml. bırakılarak üst kısım atıldı. % 7 at kanı içeren seçici olmayan Brain Infusion Agar'a (Oxoid CM375) ve seçici *H. pylori* antibiyotik katkısı olan (Oxoid SR147 E) besiyerlerine 100'er µl ekildi. Plaklar mikroaerofil (%8-10 CO₂, %5-6 O₂, %80-85 NO₂-Gas Pak-Oxoid-BR39) koşullarda 37⁰C'de 7 güne kadar inkübe edildi. Şüphelenilen koloniler oksidaz, katalaz ve üreaz testleri ve gram boyama ile tanımlandı. Aynı işlemler BAL için de uygulandı.

AMS ve BAL'da PCR amplifikasyonu

AMS ve BAL'dan kromozomal DNA ekstraksiyonu setiltrimetil amonyum bromid (CTAB) yöntemi ile yapıldı. HPU1 ve HPU2 primerleri üreaz A genine özgül olan 411 baz çiftlik bölgenin amplifikasyonu için kullanıldı. Doğrulama için *H.*

pylori pozitif örnekler, *H. pylori*'nin 16S rRNA geni için nested PCR uygulanarak test edildi. HP1 ve HP3 primerleri 446 baz çiftlik bölgenin amplifikasyonu için kullanıldı. İlk reaksiyondan sonra HP1 ve HP2 primerleri ile 109 baz çiftlik bölge amplifiye edildi. Tüm PCR reaksiyonlarında *H. pylori* NCTC 11637 pozitif kontrol olarak kullanıldı.

Üre nefes testi

Her iki gruptaki tüm hastalara, en az altı saatlik açlık sonrası C13 ile işaretlenmiş üre oral yoldan verilerek üre nefes testi yapıldı. Hastanemiz laboratuvarı normal değerleri üzerindeki değerler pozitif olarak değerlendirildi.

24 saatlik pH monitörizasyonu

BAL ve/veya AMS' de *H. pylori* saptanan (kültür ve/veya PCR yöntemi ile) ve/veya üre nefes testi pozitif olan hastalara 24 saatlik pH monitörizasyonu (Digitrapper Mk III, Synectics medical AB, Stockholm, Sweeden) uygulanarak GÖR varlığı araştırıldı.

Gastroöfageal reflü sintigrafisi

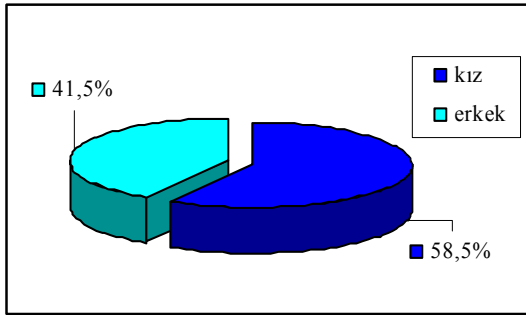
BAL ve/veya AMS' de *H. pylori* saptanan (kültür ve/veya PCR yöntemi ile) ve/veya üre nefes testi pozitif olan ve 24 saatlik pH monitörizasyonu yapılamayan hastalara GÖR sintigrafisi ile tanı konuldu. GÖR sintigrafisi radyofarmasötüğün (200 uCi Tc^{99m} DTPA) portakal suyu içinde oral olarak verilmesi ile yapıldı.

İstatistiksel analiz

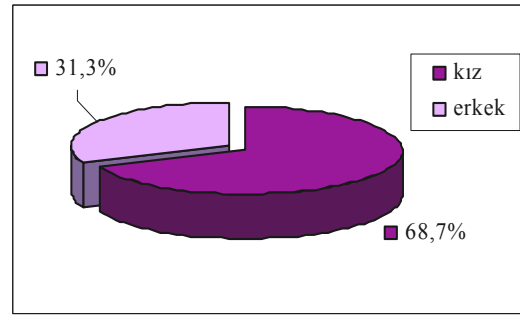
Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi SPSS 15.0 paket programı yardımı ile yapılmış, sonuçların elde edilmesinde Chi-Square Test, Mann-Whitney U Test ve bağımsız gruplarda T-test kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Göğüs Hastalıkları Ünitesi'nde Nisan 2006-Ekim 2008 yılları arasında tanı almış olan 41 bronşektazi vakası ve 16 kontrol vakasının sonuçları incelendi. Bronşektazi grubunun %58,5'i kız, %41,5'i erkek, kontrol grubun %68,7'si kız, %31,3'ü erkekti (Şekil 4.1 ve Şekil 4.2). İki grup arasında cinsiyet açısından farklılık bulunmadı ($p>0,05$).



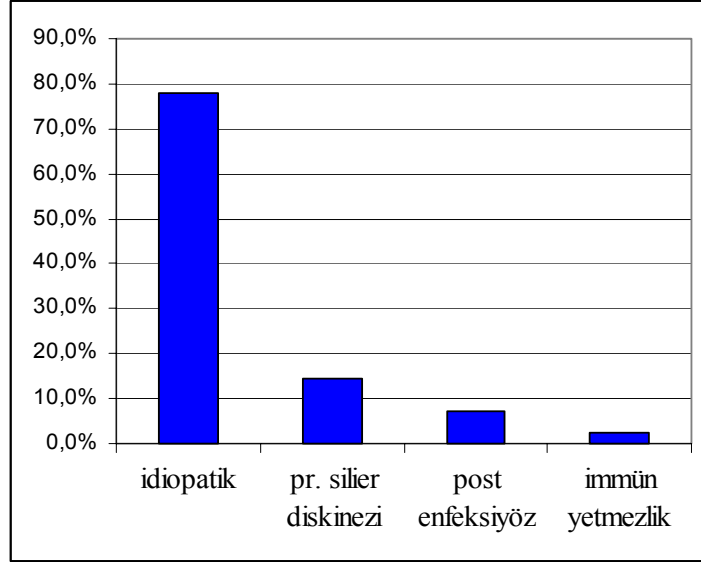
Şekil 4.1. Bronşektazili hastalarda cinsiyet dağılımı



Şekil 4.2. Kontrol grubunda cinsiyet dağılımı

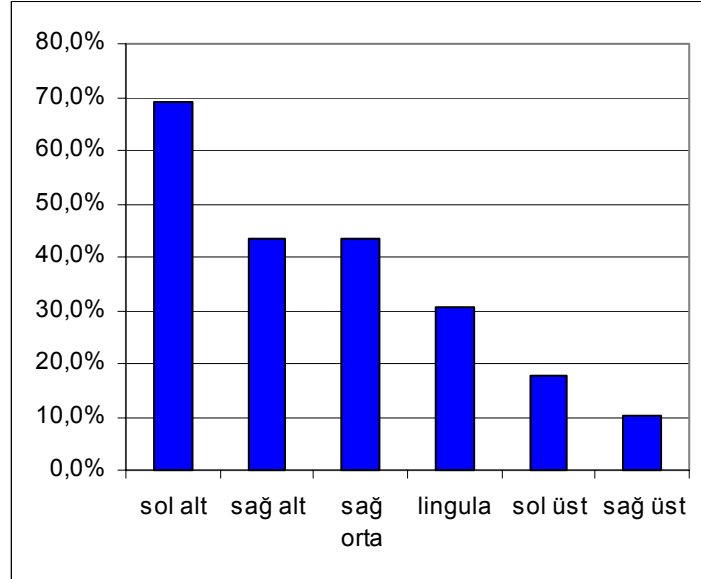
Bronşektazili vakaların yaş ortalaması $11,4(\pm 2,7)$, kontrol grubun yaş ortalaması $10,0(\pm 3,1)$ idi. İki grup arasında yaş ortalaması açısından farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Bronşektazili vakaların %78'i idiopatik grupta yer aldı. Etiyolojisi saptanan vakalardan; 6 vakada primer silier diskinezi, 1 vakada immün yetmezlik (Ig A eksikliği), 3 vakada geçirilmiş kanıtlanmış enfeksiyon öyküsü (pnömoni, kızamık, ampiyem) vardı (Şekil 4.3). 5 vakada aynı zamanda TDT (tüberkülin deri testi) pozitif bulundu, tüberküloz hastalığı saptanmayan bu vakalar idiopatik gruba dahil edildi.



Şekil 4.3. Bronşektazi nedenleri

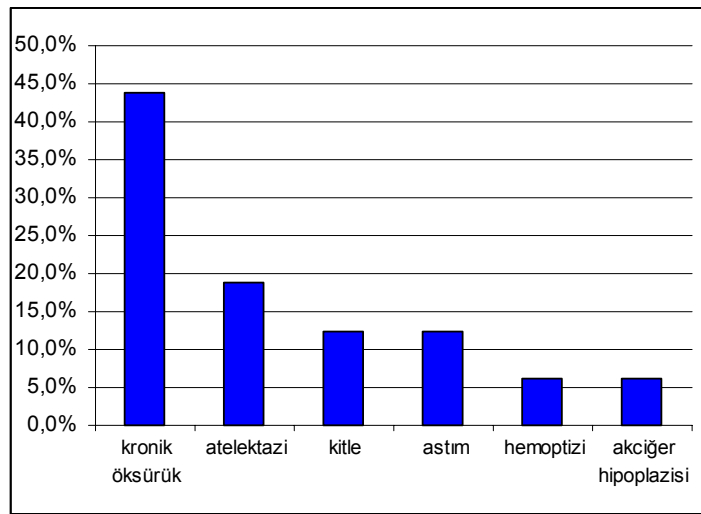
39 bronşektazili vakanın YÇBT'si değerlendirildi. %64,1 oranında birden fazla lob tutulumu vardı. En sık tutulan lob sol alt lobtu (%69,2). İkinci sıklıkta sağ alt lob ve sağ orta lob tutulumu gözlemlendi. Bronşektazi lokalizasyonları Şekil 4.4'te gösterilmiştir.



Şekil 4.4. Bronşektazi lokalizasyonları

Medikal tedaviye yanıt vermeyen lokalize bronşektazili iki vakaya cerrahi tedavi uygulandı (sol alt lobektomi ve lingula rezeksiyonu). Bunlar idiopatik gruptaki vakalardı.

Kontrol grupta en sık bronkoskopi endikasyonu %43,7 oranla kronik öksürüktü. İkinci sıklıkta atelektazi vardı (%18,7). Diğer endikasyonlar Şekil 4.5' te gösterilmiştir.



Şekil 4.5. Kontrol grubunda bronkoskopi endikasyonları

Bronşektazili vakaların %24,4'ünde (10/41), kontrol vakaların %12,5'inde (2/16) GİS semptomlarından herhangi birisi vardı ($p>0,05$).

Bronşektazili vakaların oksijen saturasyonu (median 96;2), kontrol vakalara göre (median 97;2) düşük bulundu.

37 bronşektazili vakada (%90,2), 14 kontrol vakasında (%87,5) FEV1 değerleri ölçüldü. Bronşektazili grupta FEV1 değeri (ortalama $76,24\pm 15,1$), kontrol gruba göre (ortalama $95,79\pm 15,5$) düşük bulundu ($p<0,001$).

Bronşektazili vakaların %22'sinde, kontrol grubun %18,8'inde BAL'da *H. pylori* varlığı (kültür ve/veya PCR ile) gösterildi ($p>0,05$).

Bronşektazili vakaların %39'unda, kontrol grubun %43,8'inde AMS'de *H. pylori* varlığı (kültür ve/veya PCR ile) gösterildi ($p>0,05$).

Bronşektazili hastaların beşinde (%12,1), kontrol vakaların ise ikisinde (%12,5) BAL ve/veya AMS'de PCR'da *H. pylori*'ye klaritromisin direnci saptandı.

Bronşektazili vakaların %26,8'inde, kontrol grubun %18,8'inde üre nefes testi pozitif bulundu ($p>0,05$). Sonuçların gruplara göre dağılımı Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Sonuçların gruplara göre dağılımı. *Hp*: *H. pylori*, BAL: Bronkoalveoler lavaj, AMS: Açlık mide suyu, ÜNT: Üre nefes testi.

	Bronşektazi (n=41)	Kontrol (n=16)	p değeri
BAL'da <i>Hp</i> varlığı	(9) %22	(3) %18,8	1,0
AMS'de <i>Hp</i> varlığı	(16) %39	(7) %43,8	0,77
ÜNT pozitifliği	(11) %26,8	(3) %18,8	0,73

Üre nefes testi pozitif olan bronşektazili ve kontrol vakaların yaş ortalaması negatif olanlara göre yaklaşık bir yaş daha fazla idi, fakat fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

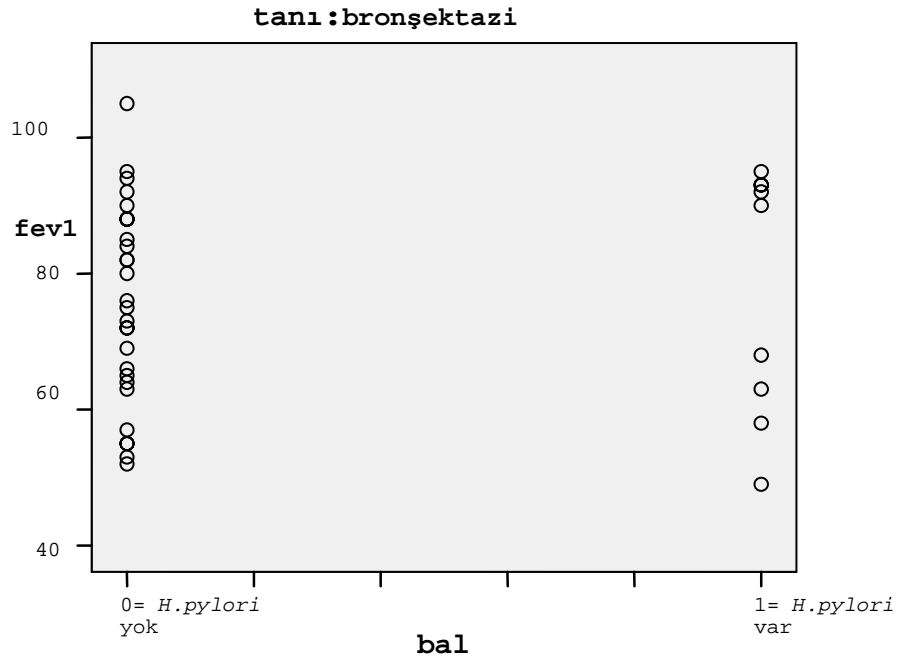
BAL'da veya AMS'de her iki yöntemden en az biri ile (kültür ve/veya PCR) veya üre nefes testi ile *H. pylori* enfeksiyonu saptanan 21 bronşektazili vakaya, 7 kontrol vakasına GÖR incelemesi yapıldı. Bunlardan üç hastaya GÖR sintigrafisi ile, diğerlerine 24 saatlik pH monitörizasyonu ile tanı konuldu. Bronşektazili vakaların %47,6'sında, kontrol vakaların %28,6'sında GÖR saptandı ($p>0,05$).

AMS'de *H. pylori* varlığı saptanan bronşektazili vakaların %50'sinde, kontrol vakaların %42,9'unda BAL'da da *H. pylori* varlığı saptandı ($p>0,05$).

AMS'de *H. pylori* varlığı saptanan bronşektazili vakaların %62,5'inde, kontrol vakaların %28,6'sında GÖR saptandı ($p>0,05$).

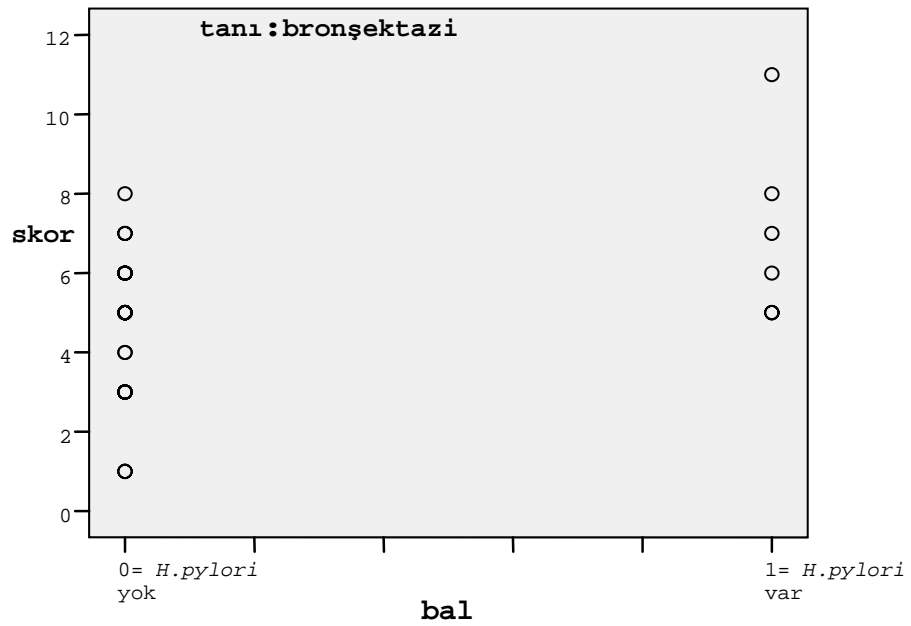
BAL'da *H. pylori* varlığı saptanan bronşektazili vakaların %55,6'sında, kontrol vakaların %33,3'ünde GÖR saptandı ($p>0,05$).

Bronşektazili grupta BAL'da *H. pylori* varlığı ile bu vakaların FEV1 değeri arasında ilişki saptanmadı (Şekil 4.6).



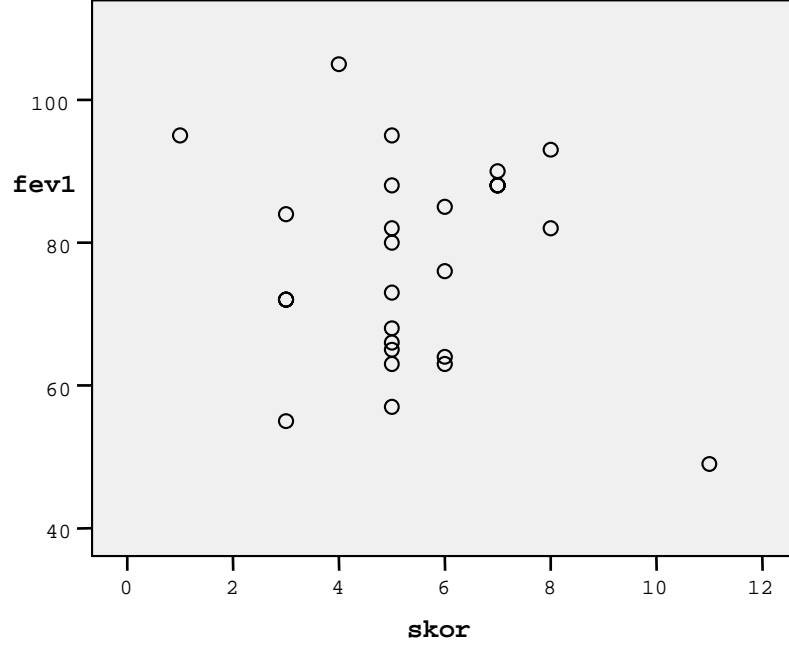
Şekil 4.6. Bronşektazili grupta BAL'da *H. pylori* varlığı ile FEV1 ilişkisi

29 bronşektazili vakaya BT skorlaması yapıldı (%70,7). Bronşektazili grupta BAL'da *H. pylori* varlığı olan vakaların BT skoru, *H. pylori* varlığı olmayanlara göre yüksek bulundu ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$, Şekil 4.7).



Şekil 4.7. Bronşektazili grupta BAL'da *H. pylori* varlığı ile skor ilişkisi

Bronşektazili grupta skor ile FEV1 arasında ilişki saptanmadı (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. Bronşektazili grupta skor ile FEV1 ilişkisi

AMS'de *H. pylori* varlığı saptanan ve aynı zamanda GÖR'ü olan on bronşektazili vakadan yedi tanesinin BT skoru değerlendirilebildi. Bu vakaların AMS'de *H. pylori* varlığı ve GÖR'ü olmayan vakalar ile karşılaştırıldığında BT skoru açısından farklılık bulunmadı.

AMS'de *H.pylori* varlığı saptanan ve aynı zamanda GÖR'ü olan on bronşektazili vakanın tamamının FEV1 sonuçları değerlendirildi. Bu vakaların AMS'de *H. pylori* varlığı saptanmayan ve GÖR'ü olmayan vakalar ile karşılaştırıldığında FEV1 değeri açısından farklılık bulunmadı. Sonuçlar Tablo 4.2'de gösterilmiştir. Kontrol grupta AMS'de *H. pylori* varlığı saptanan ve GÖR'ü olan vakaların FEV1 değerleri ise Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Bronşektazili hastalarda AMS'de *H. pylori* ve GÖR varlığına göre BT skoru ve FEV1 dağılımı

	AMS'de <i>H. pylori</i> Varlığı	GÖR varlığı	BT skoru	FEV1(%)
Vaka 1	(+)	(+)	5	68
Vaka 2	(+)	(+)	5	88
Vaka 3	(+)	(+)	5	65
Vaka 4	(+)	(+)	6	63
Vaka 5	(+)	(+)	8	93
Vaka 6	(+)	(+)	3	72
Vaka 7	(+)	(+)	4	105
Vaka 8	(+)	(+)	-	92
Vaka 9	(+)	(+)	-	93
Vaka 10	(+)	(+)	-	94
Vaka 11	(-)	(-)	3	55
Vaka 12	(-)	(-)	8	82
Vaka 13	(-)	(-)	3	84
Vaka 14	(-)	(-)	7	88
Vaka 15	(-)	(-)	7	90

Tablo 4.3. Kontrol grupta AMS'de *H. pylori*, GÖR varlığına göre FEV1 dağılımı

	AMS'de <i>H. pylori</i> Varlığı	GÖR varlığı	FEV1(%)
Vaka 1	(+)	(+)	113
Vaka 2	(+)	(+)	115

5. TARTIŞMA

Bugüne kadar *H. pylori*'nin çeşitli hastalıklarla ilişkili olduğu ve etiyopatogenezlerinde rol aldığı gerek serolojik, gerekse bakteriyolojik ve histopatolojik yöntemlerle ortaya konmuştur. Bu hastalıklar içerisinde en iyi bilinenleri gastrit, peptik ülser, gastrik lenfoma, serebrovasküler hastalıklar ve iskemik kalp hastalığıdır. Akciğerde *H. pylori* varlığını ilk ortaya atan Mitz ve Farber'dir (2). Bu araştırmacılar entübe hastaların trakeal tüplerinden aldıkları sekresyonlarda Warthin-Starry gümüş boyası kullanarak *H. pylori*'yi göstermişlerdir. Ancak bu çalışmada kullanılan örnekler doğrudan akciğerlerden değil trakeal tüplerden aspire edilmek suretiyle elde edilmiş, kültür yöntemi de kullanılmamıştır. Daha sonra 1998 yılında Tsang ve arkadaşları bronşektazili hastalarda, tüberkülozlu kişiler ve sağlıklı bireylere göre, anti-*H. pylori* IgG pozitifliğinin ve antikor konsantrasyonlarının anlamlı olarak yüksek bulunduğunu bildirmişler ve bronşektazi etiyopatogenezinde *H. pylori* enfeksiyonunun rolünün olabileceğini ileri sürmüşlerdir (3). Aynı araştırmacılar daha sonra anti-*H. pylori* CagA antikorlarının bronşektazili hastalarda sağlıklı asemptomatik kişilere göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu saptamışlar ve bronşektazi gelişiminde CagA'nın etkili olabileceğini belirtmişlerdir (4). Tüm bu sonuçlar erişkin hastalarda serolojik yöntemler kullanılarak elde edilmiştir. Ancak ülkemizde seropozitiflik oranının çocuklarda %50-60, erişkinlerde ise %70-80 olduğu bildirilmiştir (73,74). Bu nedenle, çalışmamızda serolojik yöntemler kullanılmadı.

Kistik fibrozis dışı bronşektazili hastalarda herhangi bir cinsiyet hakimiyeti bildirilmemiştir. Bu çalışmada bronşektazili vakaların %58,5'ini kızlar oluşturmuştur. 2005 yılında yapılan 204 hastalık bir çalışmada hastaların %51,5'ini erkekler oluşturmuştur (1). 136 hastalık başka bir çalışmada ise kız oranı %52 olarak bildirilmiştir (75).

Bronşektazili tüm çocukların altta yatan neden açısından araştırılması gerekmektedir. Altta yatan hastalığın bilinmesi ve tedavi edilmesi hastalığın ilerlemesinin önlenmesi açısından önem taşımaktadır. Literatüre bakıldığında bronşektazilerin büyük çoğunluğunu idiopatik vakaların oluşturduğu görülmektedir (3,76). Bizim çalışmamızda hastaların %78'ini idiopatik grup oluşturmaktadır. Etiyolojisi saptanan vakalarda en sık primer silier diskinezi yer almaktadır. Primer

silier diskinezi akraba evliliğinin sık olarak görüldüğü ülkemizde sıkça karşımıza çıkmaktadır. Ülkemizdeki sıklığı kayıt sisteminin yetersiz olmasından dolayı net bilinmemektedir. Bizim çalışmamızda bronşektazili hastaların %14,6'sını primer silier diskinezili vakalar oluşturmaktadır. Literatürde daha geniş serilerde %6,3-%14,7 arasında değişen oranlar bulunmaktadır (77,75).

Postenfeksiyöz nedenler (kızamık, boğmaca, tüberküloz, adenovirüs) gelişmekte olan ülkelerde bronşektazi etiyojisinde halen birinci sıradadır. Gelişmiş ülkelerde etkili antibiyotik tedavisinin verilmeye başlanması, tüberküloz sıklığında azalma görülmesi, kızamık ve boğmacaya karşı yaygın aşılama programları çocukluk çağı bronşektazisi insidansında azalmaya neden olmuştur. Çalışmamızda postenfeksiyöz nedenler (pnömoni, kızamık, ampiyem) primer silier diskineziden sonra ikinci sırada yer almıştır. Bunun nedeni, bu hastaların takiplerinin hastanemizde yapılmamış olmasından kaynaklanan geçirilmiş bir enfeksiyonun kanıtlanamamasına bağlanabilir. İdiopatik gruptaki bazı hastaların da bu gruba dahil olabileceği düşünülebilir.

Kistik fibrozis dışı bronşektazili vakalarda daha sıklıkla alt loblar tutulmaktadır. Üst loblarda yer çekiminden dolayı mukus drenajı daha iyidir. Sıklıkla birden fazla lob tutulumu görülmektedir. Çalışmamızdaki bronşektazili vakalarda literatürle uyumlu olarak en sık sol alt lob (%69,2), ikinci sıklıkta sağ alt lob ve sağ orta lob tutulumu ve %64,1 oranında birden fazla lob tutulumu görülmüştür.

Lokalize bronşektazisi olan seçilmiş hastalara cerrahi uygulanabilmektedir. Amaç hastanın yaşam kalitesini arttırmak, onu ampiyem, akciğer apsesi ve hemoptizi gibi komplikasyonlardan korumaktır. Dikkatli ve uygun yöntemin seçilmesiyle başarılı sonuçlar alınabilmektedir. Ötün ve arkadaşları 54 bronşektazili vakaya cerrahi uygulamışlar, hastaların %42,5'inde düzelme, %42,5'inde iyileşme kaydetmişlerdir (78). Cerrahi öncesi yoğun medikal tedavi ve göğüs fizyoterapisi önerilmektedir. Son yıllarda bronşektazide erken teşhis ve medikal tedavide ilerlemenin kaydedilmesi nedeniyle cerrahi önceki yıllara göre daha az uygulanmaktadır. Bronşektazili vakalarımızdan ikisine takipte cerrahi uygulandı (sol alt lobektomi ve lingula rezeksiyonu). Her iki vakada da cerrahi sonrasında balgam miktarında ve atak sayısında azalma olduğu gözlemlendi.

Fleksible bronkoskopi, kullanım kolaylığı, yan etki azlığı nedeni ile hem tanısal hem de tedavi amaçlı olarak giderek artan oranda kullanılmaktadır. Tanısal bronkoskopi endikasyonları hastanın yaşına göre değişmektedir. Genel olarak çocuklarda en sık fleksible bronkoskopi endikasyonu havayolu tıkanıklığının değerlendirilmesidir. Kontrol grubumuzda en sık bronkoskopi endikasyonu %43,7 oranı ile kronik öksürüktü. Kut ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptıkları 169 vakalık çalışmada en sık bronkoskopi endikasyonu %35 oranı ile tekrarlayan ve/veya inatçı pnömoni olarak bulunmuştur (79). Çalışmamızda bu vakaların bir kısmı bronşektazi tanısı aldı, diğerleri ise bronkoskopide enfeksiyon bulgusu olduğundan çalışmaya alınmadı.

Kontrol grubunda en sık ikinci endikasyon atelektazi idi (%18,7). Çocuklarda tekrarlayan ya da inatçı atelektazi bronkoskopi için endikasyon oluşturan radyolojik bir görünümdür. Yabancı cisim aspirasyonu, anatomik anomaliler ve mukus plakları atelektaziye neden olabilmektedir. Kut ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da atelektazi (%14,8) en sık ikinci bronkoskopi endikasyonu olarak bulunmuştur (79).

Bu çalışma akciğerlerde *H. pylori* varlığını saptamada hem PCR hem de kültür yöntemini kullanan ilk çalışmadır. 2000 yılında İlvan ve arkadaşları 31 bronşektazili erişkin hastada biyopsi ve korumalı fırça örneklerinde kültür, hızlı üreaz testi, histopatolojik inceleme yöntemleri ile *H. pylori* varlığını araştırmışlar, tüm hastalarda negatif sonuçlar almışlardır (69). Çalışmamızda, *H. pylori*'nin kültürde üremesi zor olan bir bakteri olduğundan PCR yöntemi de kullanıldı. *H. pylori*'nin mide kaynaklı olduğunu göstermek için aynı yöntemler BAL yanında eş zamanlı alınan AMS'ye de uygulandı. BAL örnekleri LMA takılarak elde edildi, bu yolla kontaminasyon riski en aza indirildi. Bronşektazili vakaların %22'sinde, kontrol grubun %18,8'inde BAL'da *H. pylori* varlığı (kültür ve/veya PCR ile) gösterildi. Literatüre bakıldığında, bronşektazili hastalarda BAL'da PCR yöntemi ile *H. pylori* varlığını araştıran ilk çalışma Yalçın ve arkadaşlarının 2002'de yapmış olduğu çalışmadır (80). Bu çalışmada 30 bronşektazili vakanın BAL sıvısı PCR yöntemi ile incelenmiş, pozitif sonuca rastlanmamıştır. Bir diğer çalışma da Gülhan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır (71). Yirmialtı bronşektazi ve 20 kontrol

vakadan oluşan çalışmada hiçbir vakada BAL sıvısı ve akciğer dokusunda PCR yöntemi ile pozitif sonuç elde edilememiştir.

H. pylori'nin mide mukozasında yarattığı inflamasyonun bronşektazi patogenezi benzer olması (IL-8 aracılı polimorfonüveli lökositlerden zengin inflamasyon) bronşektazi etyolojisinde rolü olup olmadığı tartışmasını başlatmıştır. Hastalarda saptanan *H. pylori*'nin mide kaynaklı olduğunu göstermek için aynı zamanda AMS' de de kültür ve PCR çalışıldı. Bronşektazili vakaların %39'unda, kontrol grubun %43,8'inde AMS'de *H. pylori* varlığı (kültür ve/veya PCR ile) gösterildi. Kontrol grubunda, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte, oranın daha fazla bulunması bronşektazili hastaların sık antibiyotik kullanımına ve bu antibiyotiklerin eradikasyon tedavisinde de kullanılmasına bağlanabilir.

Bronşektazili hastaların beşinde (%12,1), kontrol vakaların ise ikisinde (%12,5) BAL ve/veya AMS'de PCR'da *H. pylori*'ye klaritromisin direnci saptandı. Ülkemizin de içinde bulunduğu doğu Avrupa'dan yapılan çok merkezli bir çalışmada çocuklarda klaritromisin direnci %12,4 ile %23,5 arasında bulunmuştur (81). Hızla gelişen direnç sorunu eradikasyon oranlarında düşmeye neden olmakta ve yeni tedavi rejimleri arayışına yönelmektedir.

H. pylori enfeksiyonunu saptamak için diğer bir yöntem olarak üre nefes testi kullanıldı. Üre nefes testi çocuklarda ve erişkinlerde *H. pylori* enfeksiyonunun tanısı için kullanılan güvenilir bir yöntemdir. Yüksek özgüllük ve duyarlılığı vardır. Bronşektazili grupta 11 vakada (%26,8), kontrol grupta 3 vakada (%18,8) pozitif bulundu. Türkiye'de 3-12 yaş arasındaki çocuklarda üre nefes testi yöntemi kullanılarak yapılan bir çalışmada prevalans %49.5 olarak bulunmuştur (45). Bizim çalışmamızda bu rakamların daha düşük bulunması vaka sayısının azlığına veya sık antibiyotik kullanımına bağlanabilir. Üre nefes testi pozitif ve GİS semptomu olan dokuz (9/41) bronşektazili ve üç (3/16) kontrol vakaya *H. pylori* eradikasyon tedavisi verildi. Tedavi sonrası sekiz (8/9) bronşektazili vakanın balgam miktarında, atak sayısında azalma görüldü ve GİS semptomları kayboldu. Bir vakanın hem solunum sistemi hem de GİS bulgularında değişiklik olmadı. Bu hastalar aynı dönemlerde yoğun antibiyotik tedavisi ve göğüs fizyoterapisi de aldığından eradikasyon tedavisinin akciğer bulgularına etkisi net olarak değerlendirilemedi.

Çalışmamızda bronşektazili hastalarda *H.pylori*'nin aynı zamanda GÖR ile ilişkisi araştırıldı. Tsang ve arkadaşları, 1999 yılında yaptıkları çalışmada, asit reflüsü olan bronşektazili hastalarda, gastrik içeriğin aspirasyonu ile *H. pylori* toksinlerinin akciğer hasarını daha da arttırdıklarını ileri sürmüşlerdir. Bu hastalarda GÖR tanımı klinik özelliklere dayandırılarak yapılmıştır. Asit reflünün %24 oranında olduğu bildirilmiştir (4). Sintigrafi veya 24 saatlik pH monitörizasyonu yapılmamıştır. Fakat bilinmektedir ki semptomların olmaması GÖR'ü ekarte ettirmez. Üstelik çalışmamızda hastalarımızın çocuklardan oluşması nedeniyle öykü daha az güvenilir bulundu. Her üç yöntemden biri ile (kültür, PCR, üre nefes testi) *H. pylori* enfeksiyonu saptanan 21 bronşektazili vakaya, 7 kontrol vakasına reflü incelemesi yapıldı. Bunlardan üç hastaya sosyal nedenlerden dolayı GÖR sintigrafisi, diğerlerine ise 24 saatlik pH monitörizasyonu yapıldı. 24 saatlik pH monitörizasyonu GÖR tanısında altın standart olarak kabul görmektedir, ancak bu metodla sadece asidik reflüler tesbit edilmektedir. Bronşektazili vakaların %47,6'sında, kontrol vakaların %28,6'sında GÖR saptandı. Bronşektazili vakalarda kontrollere göre GÖR sıklığının daha fazla olduğu görüldü. Aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemesi kontrol vaka sayısının azlığına bağlanabilir (Tip 2 hata). GÖR ile çeşitli solunum sistemi hastalıkları arasındaki ilişki yıllarca araştırılmıştır. Bunlardan en çok üzerinde durulana astma olmuştur. Bronşektazi ile ilişkisi ise daha az bilinmektedir. El-Serag ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada bronşektazi prevalansı GÖR hastalığı olan çocuklarda sağlıklı kontrollere göre on katı daha fazla bulunmuş (%1), bronşektazi riskinde artış ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (82). Yalçın ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada 30 hastanın ikisinde BAL'da lipid yüklü makrofaj bulunmuş ve bu şekilde GÖR tanısı konulmuştur (80). BAL'da lipid yüklü makrofaj bakılması GÖR'ü saptamada diğer bir yöntemdir. Bunun için lipid yüklü makrofaj indeksi yapılmaktadır. 2008 yılında Rosen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada lipid yüklü makrofaj indeksi ile asidik veya asidik olmayan reflü arasında ilişki bulunmamıştır (83).

AMS'de *H. pylori* varlığı saptanan bronşektazili vakaların %62,5'inde, kontrol vakaların %28,6'sında GÖR saptandı. Bu oran klinik açıdan anlamlı bulundu. Aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması kontrol vaka sayısının azlığına bağlanabilir (Tip 2 hata). Literatürde *H. pylori* enfeksiyonunun GÖR

hastalığına karşı koruyucu olduğu, eradikasyon yapılan hastalarda reflü semptomlarında artış olduğu yönündeki görüşlere karşın, iki hastalığın birlikte olabileceğine dair de yayınlar bulunmaktadır (58-62,84). Bizim çalışmamızın ikinci görüşü destekler nitelikte olduğu görülmektedir. Bronşektazili gruptaki yüksek oran patogeneze veya akciğer hasarının ilerlemesinde rolü olabileceği düşüncesini doğurmuştur. Her iki grupta GÖR saptanan tüm hastalara antireflü tedavi verildi.

Göğüs hastalıklarında kullanılan en önemli tanı yöntemlerinden biri solunum fonksiyon testleridir. Pratikte en sık spirometre kullanılmaktadır. Obstrüktif ve restriktif akciğer hastalıklarının tanısında, hastalığın şiddetini, medikal veya cerrahi tedaviye yanıtını saptamada ve hastalığın takibinde rutin kullanılmaktadır. Bronşektazili 37 vakada (%90,2), 14 kontrol vakasında (%87,5) spirometrede FEV1 değerleri ölçüldü. Kalan hastalar teste koopere olamadı. Bronşektazili grupta FEV1 değeri (ortalama 76,24±15,1), kontrol gruba göre (ortalama 95,79±15,5) düşük bulundu ($p<0,001$).

Bronşektazili grupta BAL'da *H. pylori* varlığı ile bu vakaların FEV1 değeri arasında ilişki saptanmadı (Şekil 4.6). Literatürde bilgimiz dahilinde akciğerlerde *H. pylori* varlığı ile solunum fonksiyon testi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma bulunmamaktadır.

Tsang ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada *H. pylori* serolojisi pozitif olan ve asit reflüsü olan hastalarda daha düşük FEV1 ve FVC oranı bulunmuştur. Çalışmamızda, bronşektazili vakalardan AMS'de *H. pylori* varlığı ve GÖR'ü olan vakalar ile olmayan vakalar arasında BT skoru ve FEV1 açısından farklılık bulunmadı.

BT skorlaması bronşektazinin şiddeti ve yaygınlığı hakkında bilgi vermektedir. Bronşektazili 29 vakaya (%70,7) YÇBT ile bronşektazi skorlaması yapıldı.. Diğer vakalarda dilate bronşlar atelektatik segmentler içinde yer aldığından ölçüm yapılamadı. YÇBT bronşektazi tanısında en güvenilir görüntüleme yöntemidir. Eastham ve arkadaşları YÇBT ile kistik fibrozis dışı bronşektazi tanısında on katı artış olduğunu bildirmişlerdir (5). Yapılan çalışmalarda BT skoru ile FEV1 arasında ters orantı bulunmuş, skorun FEV1'in önemli bir göstergesi olduğu ileri sürülmüştür (72,85). Bizim çalışmamızda ikisi arasında herhangi bir ilişki bulunmadı (Şekil 4.8).

Bronşektazili grupta BAL'da *H. pylori* varlığı olan vakaların BT skoru olmayanlara göre yüksek bulundu (Şekil 4.7). Literatürde bilgimiz dahilinde bununla ilgili çalışma bulunmamaktadır. Bu sonuç bize *H. pylori*'nin bronşektazili hastalarda akciğer hasarının ciddiyetinden ve yaygınlığından sorumlu olabileceğini düşündürdü.

Biz gerçekleştirdiğimiz bu vaka kontrol çalışmasında, bronşektazi gelişiminde ve/veya hasarın ilerlemesinde *Helicobacter pylori*'nin rolünü ve GÖR ilişkisini araştırmayı hedefledik. Bunun için 41 kistik fibrozis dışı bronşektazili ve 16 kontrol vakayı karşılaştırdık. Sonuç olarak, iki grup arasında BAL'da, AMS'de *H. pylori* varlığı ve üre nefes testi pozitifliği açısından istatistiksel olarak farklılık bulunmaması bize bronşektazi etiyojisinde *H. pylori*'nin rolünün olmayabileceğini düşündürdü. Kontrol gruptaki vaka sayısının azlığı bunda rol oynayabilir. Bronşektazili grupta BAL'da *H. pylori* varlığı olan vakaların BT skorunun olmayanlara göre yüksek bulunması ise bu bakterinin bronşektazili hastalarda akciğer hasarının ilerlemesinden sorumlu olabileceğini düşündürdü.

6. SONUÇLAR

1. Bronşektazili vakaların %78'i idiopatik olarak değerlendirildi.
2. Etiyolojisi saptanan bronşektazili vakalarda en sık primer silier diskinezi, ikinci sıklıkta postenfeksiyöz nedenler bulundu.
3. Bronşektazili vakalarda %64,1 oranda birden fazla lob tutulumu vardı. En sık tutulan lob sol alt lobdu (%69,2).
4. Kontrol grupta en sık bronkoskopi endikasyonu kronik öksürük, ikinci sıklıkta atelektazi idi.
5. Bronşektazili ve kontrol vakalar arasında BAL'da ve AMS'de *H. pylori* varlığı ve üre nefes testi pozitifliği açısından farklılık bulunmadı.
6. Bronşektazili ve kontrol vakalar arasında GÖR varlığı açısından farklılık bulunmadı.
7. Bronşektazili grupta BAL'da *H. pylori* varlığı ile bu vakaların FEV1 değerleri arasında ilişki bulunmadı.
8. Bronşektazili grupta BAL'da *H. pylori* varlığı olan vakaların BT skoru olmayanlara göre istatistiksel olarak yüksek bulundu.
9. Bronşektazili vakalardan AMS'de *H. pylori* ve GÖR'ü olan vakalar ile olmayan vakalar arasında BT skoru ve FEV1 açısından farklılık bulunmadı.

7. KAYNAKLAR

1. Dogru D, Nik-Ain A, Kiper N, et al. Bronchiectasis: the consequence of late diagnosis in chronic respiratory symptoms. *J Trop Pediatr* 2005;51:362–365.
2. Mitz, H.S. and S.S. Farber. Demonstration of *Helicobacter pylori* in tracheal secretions. *J Am Osteopath Assoc* 1993;93:87–91.
3. Tsang KW, Lam SK, Lam WK, et al. High seroprevalence of *Helicobacter pylori* in active bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1047-1051.
4. Tsang KW, Lam WK, Kwok E, et al. *Helicobacter pylori* and upper gastrointestinal symptoms in bronchiectasis. *Eur Respir J* 1999;14:1345-1350.
5. Eastham KM, Fall AJ, Mitchell L, et al. The need to redefine non-cystic fibrosis bronchiectasis in childhood. *Thorax* 2004;59:324-7.
6. Cole P J. Inflammation: a two-edged sword-the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis* 1986;147:6-15.
7. Witko-Sarsat V, Rieu P, Descamps-Latscha P, et al. Neutrophils: molecules, functions and pathophysiological aspects. *Lab Invest* 2000;80:617-653.
8. Liu Y, Shaw SK, Ma S, et al. Regulation of leukocyte transmigration: cell surface interactions and signaling events. *J Immunol* 2004;172:7-13.
9. Eller J, Lapa e Silva JR, Poulter LW, et al. Cells and cytokines in chronic bronchial infection. *Ann NY Acad Sci* 1994;725:331-345.
10. Loukides S, Bouros D, Papatheodorou G, et al. Exhaled H₂O₂ in steady-state bronchiectasis: relationship with cellular composition in induced sputum, spirometry, and extent and severity of disease. *Chest* 2002;121:81-87.
11. Tsang KW, Ho PL, Lam WK, et al. Inhaled fluticasone reduces sputum inflammatory indices in severe bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:723-727.
12. Schleimer RP, Benenati SV, Friedman B, et al. Do cytokines play a role in leukocyte recruitment and activation in the lung?. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1169-1174.
13. Khair OA, Davies RJ, Devalia JL. Bacterial-induced release of inflammatory mediators by bronchial epithelial cells. *Eur Respir J* 1996;9:1913-1922.

14. Zheng L, Shum H, Tipoe GL, et al. Macrophages, neutrophils and tumor necrosis factor- α expression in bronchiectatic airways in vivo. *Respir Med* 2001;95:792-798.
15. Lapa e Silva JR, Guerreiro D, Noble B, et al. Immunopathology of experimental bronchiectasis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1989;1:297-304.
16. Silva JR, Jones J, Cole PJ, et al. The immunological component of the cellular inflammatory infiltrate in bronchiectasis. *Thorax* 1989;44:668-673.
17. Stockley RA. The role of proteinases in the pathogenesis of chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:109-113.
18. Sepper R, Kouttinen YT, Ingman T, et al. Presence, activities, and molecular forms of cathepsin G, elastase, alpha 1-antitrypsin, and alpha 1-antichymotrypsin in bronchiectasis. *J Clin Immunol* 1995;15:27-34.
19. Sadikot RT, Blackwell TS, Christman JW, et al. Pathogen-host interactions in *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1209-1223.
20. Gaga M, Bentley AM, Humbert M, et al. Increases in CD4+ T lymphocytes, macrophages, neutrophils and interleukin 8 positive cells in the airways of patients with bronchiectasis. *Thorax* 1998;53:685-691.
21. Ip M, Lauder IJ, Wong WY, et al. Multivariate analysis of factors affecting pulmonary function in bronchiectasis. *Respiration* 1993;60:45-50.
22. Devalia JL, Campbell AM, Sapsford RJ. Effect of nitrogen dioxide on the synthesis of inflammatory cytokines expressed by human bronchial epithelial cells *in vitro*. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993;9:271-278.
23. Zheng L, Tipoe G, Lam W-K, et al. Endothelin-1 in stable bronchiectasis. *Eur Respir J* 2000;16:146-149.
24. Hayashi F, Means TK, Leuster AD. Toll-like receptors stimulate human neutrophil function. *Blood* 2003;102:2660-2669.
25. Look DC, Rapp SR, Keller BT, et al. Selective induction of intercellular adhesion molecule-1 by interferon- γ in human airway epithelial cells. *Am J Physiol* 1992;263:79-87.
26. McGuinness G, Naidich DP. CT of airways disease and bronchiectasis. *Radiol Clin North Am* 2002;40:1-19.

27. Ip M, Lam WK, So SY et al. Analysis of factors associated with bronchial hyperreactivity to metacholine in bronchiectasis. *Lung* 1991;169:43-51.
28. Pang J, Chan HS, Sung JY. Prevalence of asthma, atopy, and bronchial hyperreactivity in bronchiectasis: a controlled study. *Thorax* 1989;44:948-51.
29. Bahous J, Cartier A, Pineau L, et al. Pulmonary function tests and airway responsiveness to methacholine in chronic bronchiectasis of the adult. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1984;20:375-80.
30. Girodon E, Cazeneuve C, Lebargy F et al. CFTR gene mutations in adults with disseminated bronchiectasis. *Eur J Hum Genet* 1997;5:149-155.
31. Oishi H, Sonada F, Kobayashi S. Role of IL-8 and inhibitory effect of erythromycin on IL-8 release in the airways of patients with chronic airway disease. *Infection and Immunity* 1994;62:4145-4152.
32. Kadota J, Sakito O, Kohno S et al. A mechanism for erythromycin treatment in patients with diffuse panbronchiolitis. *The American Review of Respiratory Disease* 1993;147:153-159.
33. Takizawa H, Desaki M, Ohtoshi T et al. Erythromycin modulates IL-8 expression in normal and inflamed human bronchial epithelial cells. *The American Review of Respiratory Disease* 1997;156:266-271.
34. Ashitani J, Mukae H, Nakazato M et al. Elevated concentration of defensins in bronchoalveolar fluid in diffuse panbronchiolitis. *European Respiratory Journal* 1998;11:104-111.
35. Yalçın E, Kiper N, Özçelik U. Effects of clarithromycin on inflammatory parameters and clinical conditions in children with bronchiectasis. *J Clin Pharm Ther* 2006;31:49-55.
36. O'Donnell AE, Barker AF, Ilowite JS, et al. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. rhDNase Study Group. *Chest* 1998;113:1329-1334.
37. Wills PJ, Wodehouse T, Corkery K, et al. Short-term recombinant human DNase in bronchiectasis. Effect on clinical state and in vitro sputum transportability. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:413-417.
38. Sheikh A, Nolan D, Greenstone M. Long-acting beta-2-agonists for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD002155.

39. Edwards EA, Metcalfe R, Milne DG, et al. Retrospective review of children presenting with non cystic fibrosis bronchiectasis: HRCT features and clinical relationships. *Pediatr Pulmonol* 2003;36: 87–93.
40. Wong-You-Cheong JJ, Leahy BC, Taylor PM, et al. Airways obstruction and bronchiectasis: correlation with duration of symptoms and extent of bronchiectasis on computed tomography. *Clin Radiol* 1992;45:256–259.
41. Dogan R, Alp M, Kaya S, et al. Surgical treatment of bronchiectasis: A collective review of 487 cases. *Thorac Cardiovasc Surg* 1989;37:183-186.
42. de Martel C, Parsonnet J. *Helicobacter pylori* infection and gender: a meta-analysis of population-based prevalence surveys. *Dig Dis Sci* 2006;51:2292-301.
43. Elitsur Y, Yahav J. *Helicobacter pylori* infection in pediatrics. *Helicobacter* 2005;10:47-53.
44. Farrell S, Doherty GM, Milliken I, et al. Risk factors for *Helicobacter pylori* infection in children: an examination of the role played by intrafamilial bed sharing. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:149-152.
45. Ertem D, Harmancı H, Pehlivanoglu E. *Helicobacter pylori* infection in Turkish preschool and school children: role of socioeconomic factors and breast feeding. *Turk J Pediatr* 2003;45:114-22.
46. Göröl V, Özdal B, Kaplan A ve arkadaşları. Diyarbakır ilinde *Helicobacter pylori* antikör prevalansı. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2006;5 (1): 47-50.
47. Özden A, Bozdayı G, Özkan M, et al. Changes in the seroepidemiological pattern of *Helicobacter pylori* infection over the last 10 years. *Turk J Gastroenterol* 2004;15:156-158.
48. Tkachenko MA, Zhannat NZ, Erman LV, et al. Dramatic changes in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection during childhood: a 10- year follow-up study in Russia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:428-32.
49. Nomura AMY, Perez-Perez GI, Lee J, et al. Relation between *Helicobacter pylori* cagA status and risk of peptic ulcer disease. *Am J Epidemiol* 2002;155:1054-59.

50. Blaser MJ, Perezperez GI, Kleanthous H, et al. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing caga is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res* 1995; 55:2111-15.
51. Telford JL, Ghiara P, Dellorco M, et al. Gene structure of the *Helicobacter pylori* cytotoxin and evidence of its key role in gastric disease. *J. Exp Med* 1994;179:1653-58.
52. Chong SKF, Lou Q, Asnicar MA, et al. *Helicobacter pylori* infection in recurrent abdominal pain in childhood: comparison of diagnostic tests and therapy. *Pediatrics* 1995;96:211-5.
53. Fiedorek SC, Casteel HB, Pumphrey CL, et al. The role of *Helicobacter pylori* in recurrent, functional abdominal pain in children. *Am J Gastroenterol* 1992;87:347-9.
54. Wewer V, Andersen LP, Pærregaard A, et al. The prevalence and related symptomatology of *Helicobacter pylori* in children with recurrent abdominal pain. *Acta Paediatr* 1998;87:830-5.
55. Ozen H, Dinler G, Akyon Y, et al. *Helicobacter pylori* infection and recurrent abdominal pain in Turkish children. *Helicobacter* 2001;6:234-238.
56. Doğan Y, Barış S, Erkan T ve arkadaşları. Çocuklarda *Helicobacter pylori* enfeksiyonu: Yakınma, endoskopik bulgu, tanı yöntemleri ve tedavi sonrası eradikasyon oranlarının değerlendirilmesi. *Türk Ped Arş* 2007;42:98-102.
57. Ozcay F, Kocak N, Saltik Temizel IN, et al. *Helicobacter pylori* infection in Turkish children: comparison of diagnostic tests, evaluation of eradication rate, and changes in symptoms after eradication. *Helicobacter* 2004;9:242-248.
58. Labenz J, Jaspersen D, Kulig M, et al. Risk factors for erosive esophagitis: a multivariate analysis based on the ProGERD study initiative. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1652-1656.
59. Abe Y, Ohara S, Koike T, et al. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection and the status of gastric acid secretion in patients with Barrett's esophagus in Japan. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1213-1221.
60. Weston AP, Sharma P, Mathur S, et al. Risk stratification of Barrett's esophagus: updated prospective multivariate analysis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1657-1666.

61. Raghunath AS, Hungin AP, Wooff D, et al. Systematic review: the effect of *Helicobacter pylori* and its eradication on gastro-oesophageal reflux disease in patients with duodenal ulcers or reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:733-744.
62. Özçay F, Gürakan F, Demir H, et al. *Helicobacter pylori* infection and reflux oesophagitis in children. *Helicobacter* 2002;7:328-329.
63. Rowland M, Lambert I, Gormally S, et al. Carbon 13-labeled urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr* 1997;131:815-820.
64. Faber J, BarMeir M, Rudensky B, et al. Treatment regimens for *Helicobacter pylori* infection in children: is in vitro susceptibility testing helpful? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:571-4.
65. Street ME, Caruana P, Caffarelli C, et al. Antibiotic resistance and antibiotic sensitivity-based treatment in *Helicobacter pylori* infection: advantages and outcome. *Arch Dis Child* 2001;84:419-22.
66. Arenz T, Antos D, Rüssmann R, et al. Esomeprazole-based one-week triple therapy directed by susceptibility testing for eradication of *Helicobacter pylori* infection in children: a prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:180-4.
67. Bytzer P, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2005;10:40-46.
68. Duck WM, Sobel J, Pruckler JM, et al. Antimicrobial resistance, incidence and risk factors among *Helicobacter pylori*-infected persons, United States. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1088-1094.
69. İlvan A, Öztürkeri H, Çapraz F, et al. Investigation of *Helicobacter pylori* in bronchoscopic lung specimens of young male patients with bronchiectasis but without gastrointestinal symptoms. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:257-60.
70. Angrill J, Sanchez N, Agusti C, et al. Does *Helicobacter pylori* have a pathogenic role in bronchiectasis? *Respir Med* 2006;100:1202-1207.
71. Gülhan M, Ozyilmaz E, Tarhan G, et al. *Helicobacter pylori* in bronchiectasis: a polymerase chain reaction assay in bronchoalveolar lavage fluid and bronchiectatic lung tissue. *Arch Med Res* 2007;38:317-321.

72. J-H Lee, Y-K Kim, H-J Kwag, et al. Relationships between high-resolution computed tomography, lung function and bacteriology in stable bronchiectasis. *J Korean Med Sci* 2004;19:62-8.
73. Us D, Hascelik G. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in an asymptomatic Turkish population. *J Infect* 1998;37:148-150.
74. Yılmaz E, Doğan Y, Gurgoze MK, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection among children and their parents in eastern Turkey. *J Paediatr Child Health* 2002;38:183-186.
75. Li AM, Sonnappa S, Lex C, et al. Non-CF bronchiectasis: does knowing the aetiology lead to changes in management? *Eur Respir J* 2005;26:8-14.
76. Karakoç F, Dağlı E, Günay I, et al. The outcome and long term follow-up of children with bronchiectasis. *Eur Respir J* 1997;10:338s.
77. Karadağ B, Karakoç F, Ersu R, et al. Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis in Children: A Persisting Problem in Developing Countries. *Respiration* 2005;72:233-238.
78. Ötgün İ, Karnak İ, Tanyel C, et al. Surgical Treatment of Bronchiectasis in Children. *Journal of Pediatric Surgery* 2004;39:1532-6.
79. Kut A, Karakoç F, Karadağ B ve ark. Çocukluk çağında fleksibl bronkoskopi uygulaması: 169 olgunun değerlendirilmesi. *T Klin J Pediatr* 2001;10:197-201.
80. Yalçın E, Özçelik U, Engin D, et al. Does *Helicobacter pylori* cause bronchiectasis? *Acta Paediatr* 2002;91:1403.
81. Boyarova L, Mentis A, Gubina M, et al. The status of antimicrobial resistance of *H. pylori* in Eastern Europe. *Clin Microbial Infect* 2002;8:388-96.
82. El-Serag HB, Gilger M, Kuebel M, et al. Extraesophageal associations of gastroesophageal reflux disease in children without neurologic defects. *Gastroenterology* 2001;121:1294-9.
83. Rosen R, Fritz J, Nurko A, et al. Lipid-laden macrophage index is not an indicator of gastroesophageal reflux-related respiratory disease in children. *Pediatrics* 2008;121:879-84.
84. Moayyedi P, Bardhan C, Young L, et al. *Helicobacter pylori* eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001;121:1120-6.

85. Pifferi M, Caramella D, Bulleri A, et al. Pediatric bronchiectasis: correlation of HRCT, ventilation and perfusion scintigraphy, and pulmonary function testing. *Pediatr Pulmonol* 2004;38:298-303.