



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

**PSEUDOMONAS AERUGINOSA ENFEKSİYONUNUN KİSTİK
FİBROZİS DIŞI BRONŞİEKTAZİ HASTALARINDA ALEVLENME
VE HASTANE YATIŞI İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Kamala BAYLAROVA

**Göğüs Hastalıkları
Uzmanlık Tezi Olarak Hazırlanmıştır.**

ANKARA

2024



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

**PSEUDOMONAS AERUGINOSA ENFEKSİYONUNUN KİSTİK
FİBROZİS DIŞI BRONŞİEKTAZİ HASTALARINDA ALEVLENME
VE HASTANE YATIŞI İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

Arş. Gör. Dr. Kamala BAYLAROVA

**Göğüs Hastalıkları
Uzmanlık Tezi**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ahmet Uğur DEMİR**

**ANKARA
2024**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince, bilgi ve deneyimleri ile desteğini esirgemeyen, değerli katkıları ile çalışmalarımı yönlendiren, tez danışmanım sayın Prof. Dr. Ahmet Uğur Demir'e;

Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ziya Toros Selçuk başta olmak üzere birlikte çalışmaktan onur duyduğum, tecrübelerinden faydalandığım saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Lütfi Çöplü, Prof. Dr. Ali Fuat Kalyoncu, Prof. Dr. Gül Karakaya, Prof. Dr. Deniz Köksal, Prof. Dr. Sevinç Sarnıç, Prof. Dr. Ebru Damadoğlu, Prof. Dr. Elif Babaoğlu ve Doç. Dr. Oğuz Karcıoğlu'na;

Çalışma arkadaşlarıma ve Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı personeline;

Bugün yadımda olmasını istediğim, bugünlere gelmemin en önemli sebepkarı, sevincimi en çok paylaşmak istediğim, merhum babam Dr. Nadir Hajiyeve'e, varlığını muhtaç olduğum annem Dr. Ziyafat Hajiyeve'ya, bana desteğini hiç bir zaman esirgemeyen eşim Dr. Baylar Baylarov'a, enerji kaynağım canımın içi kızım Sara Baylarli'ye, daima desteklerini hiss ettiğim abilerim Dr. Yusif Hajiyeve, Dr. Parviz Hajiyeve ve ikizim Kamil Hajiyeve'e; 23 yıllık kardeşilikten öte dostluğuyla yanımda olan Günel Humbatova'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

BAYLAROVA K., Pseudomonas aeruginosa enfeksiyonunun kistik fibrozis dışı bronşiektazi hastalarında alevlenme ve hastane yatışı ile ilişkisinin incelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, 2024.

Amaç: Bronşiektazi, klinik olarak öksürük ve balgamla, morfolojik olarak bronş duvarında kalıcı dilatasyon ve kalınlaşma ile karakterize bir hastalıktır. Pseudomonas aeruginosa, Kistik Fibrozis dışı bronşiektazide en önemli patojenlerden biri olup solunum fonksiyonun bozulması, hastane yatış oranlarında artış ve yüksek mortalite ile ilişkisi bulunmaktadır. Erken tespiti ve eradikasyonu, bu hastaların klinik seyrini iyileştirmekte, yüksek tedavi maliyetini azaltmaktadır. Bu tez çalışmasında erişkin Kistik Fibrozis dışı bronşiektazi hastalarında Pseudomonas aeruginosa enfeksiyonun solunum fonksiyonu, alevlenme ve hastane yatışı ile olan ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Ocak 2018 - Ocak 2023 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında Kistik Fibrozis dışı bronşiektazi tanısı almış olan 18 yaşından büyük hastaların son 3 yıllık verileri retrospektif olarak incelendi. Demografik bilgiler, sigara kullanımı, solunum fonksiyonu, balgam mikrobiyolojisi, klinik alevlenme ve hastane yatışı, eşlik eden hastalık, tedavi, radyolojik bulguları Pseudomonas aeruginosa kültür sonucuna göre analiz edildi.

Bulgular: 2014-2023 yılları arasında izlenen toplam 130 hastanın %63.8'i kadın, yaş ortalaması 41.6 ± 19.4 yıl idi. Alevlenme son 1 yılda hastaların %42.3'de, son 2-3 yılda %72.3, hastane yatışı son 1 yılda %14.6'sında, son 2-3 yılda ise %25.4'ünde tespit edildi. En sık eşlik eden hastalığın astım (%29.2) olduğu görüldü. Son 1 yıldaki balgam kültüründe en sık P. aeruginosa (%24.6), son 2-3 yılda en sık H. influenza (%31.5) üremesi tespit edildi. Son 1 yılda P. aeruginosa kültürü pozitif olanların %31.2'si inhaler Tobramisin/Kolistin aldığı görüldü. İlk ve son toraks BT'de en sık tutulum sol akciğerde olduğu görüldü. Meslek gruplarına göre bakıldığında %59.2'sinin çalışmayan olduğu, %55.4'nün doğum yeri, %76.2'sinin ise yaşadığı yerin İç Anadolu olduğu görüldü. Sol 1

yılda *P. aeruginosa* sonucu pozitif olan hastalarının %65'inin son 2-3 yıldaki kültür sonucunun pozitif olduğu görüldü, bu ilişki anlamlı bulundu ($p<0.001$). *P. aeruginosa* sonucu pozitif gruptaki inhaler tedavi kullanım oranının yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.006$). İlk solunum fonksiyon testinde *P. aeruginosa* sonucu negatif olan hastaların ortalama FEV1 ve FVC beklenen değerinin pozitif olanlardan anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p=0.022$), ($p=0.016$). Son solunum fonksiyon testinde FEV1 ve FVC beklenen (%) ortalamaları kültür sonucu pozitif ve negatif olan gruplar arasında fark olmadığı görüldü. Kültür sonucu olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında son 1 yıldaki ($p<0.001$) ve son 2-3 yıldaki ($p=0.006$) alevlenmelerin kültür sonucu olan grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. *P. aeruginosa* kültür sonucu negatif ve pozitif olan grup karşılaştırıldığında pozitif grupta son 1 yıldaki ve son 2-3 yıldaki hastane yatışlarının pozitif olan grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p=0.001$), ($p=0.015$).

Sonuç: Çocukluk çağı solunum yolu enfeksiyon sıklığı, toraks BT'ye erişim kolaylığı, referans merkez olması bronşiektazi tanısında yaş ortalamasını düşürebilmektedir. *P. aeruginosa* kültür pozitifliğinin toplumlar arası farklılık gösterdiğinden topluma özgü çalışmaların tanı ve tedavi stratejilerini belirlemede büyük öneme sahiptir. Bronşiektazi hastalarının izleminde FEV1 ve FVC'de bozulma tespit edildiğinde balgamda *P. aeruginosa* araştırılması erken kolonizasyon tespitini sağlayarak kronik zemine geçişi yavaşlatabilir. Hastane yatışının alevlenmeden daha kötü bir klinik tablo olduğu, bunun *P. aeruginosa* pozitifliğiyle kuvvetli ilişkiye sahip olduğu görüldü. *P. aeruginosa* kültür pozitifliği olan hastalarda inhaler Tobiramisin – Kolistin tedavisinin daha yaygın kullanımı gözden geçirilmesini önermekteyiz. Bronşiektazi hastalarının tanı, tedavi ve izlemi için standart formların kullanılması sağlıklı veritabanı oluşturarak kapsamlı araştırmaların yapılmasına fırsat sağlayacaktır.

Anahtar kelime: bronşiektazi, *P. aeruginosa*, alevlenme, hastane yatışı

ABSTRACT

BAYLAROVA K., Investigation of the relationship of *Pseudomonas aeruginosa* infection with exacerbation and hospitalisation in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases, Ankara, 2024.

Objective: Bronchiectasis is a disease characterized clinically by cough and sputum and morphologically by persistent dilatation and thickening of the bronchial wall. *Pseudomonas aeruginosa* is one of the most important pathogens in non-cystic fibrosis bronchiectasis and is associated with impaired respiratory function, increased hospitalization rates and high mortality. Early detection and eradication improves the clinical course of these patients and reduces the high cost of treatment. The aim of this thesis was to investigate the association of *Pseudomonas aeruginosa* infection with pulmonary function, exacerbation and hospitalization in adult non-cystic fibrosis bronchiectasis patients.

Method: The last 3-year data of patients older than 18 years of age who were diagnosed with non-cystic fibrosis bronchiectasis between January 2018 and January 2023 in Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases were retrospectively analyzed. Demographic data, smoking, pulmonary function, sputum microbiology, clinical exacerbation and hospitalization, comorbidity, treatment, radiological findings were analyzed according to *Pseudomonas aeruginosa* culture results.

Results: Of the 130 patients followed between 2014-2023, 63.8% were female and the mean age was 41.6 ± 19.4 years. Exacerbation was detected in 42.3% of patients in the last 1 year, 72.3% in the last 2-3 years, hospitalization was detected in 14.6% in the last 1 year and 25.4% in the last 2-3 years. The most common comorbidity was asthma (29.2%). *P. aeruginosa* (24.6%) was the most common sputum culture organism in the last 1 year. It was observed that 31.2% of those with positive *P. aeruginosa* culture in the last 1 year received inhaled Tobramycin-Colistin. The most common involvement was seen in the left lung in the first and last thorax CT scans. According to occupational groups, 59.2% were non-employed, 55.4% were born in Central Anatolia and 76.2% lived in Central

Anatolia. It was observed that 65% of the patients with positive *P. aeruginosa* results in the last 1 year had positive culture results in the last 2-3 years, and this relationship was found to be significant ($p<0.001$). The high rate of inhaler therapy use in the *P. aeruginosa* positive group was statistically significant ($p=0.006$). In the first pulmonary function test, the mean FEV1 and FVC expected (%) value of patients with negative *P. aeruginosa* results were significantly higher than those with positive results ($p=0.022$), ($p=0.016$). In the last pulmonary function test, mean FEV1 and FVC expected (%) values were not different between the groups with positive and negative culture results. When the groups with and without culture results were compared, exacerbations in the last 1 year ($p<0.001$) and in the last 2-3 years ($p=0.006$) were significantly higher in the group with culture results. When the groups with negative and positive *P. aeruginosa* culture results were compared, hospitalizations in the last 1 year and last 2-3 years were significantly higher in the positive group ($p=0.001$), ($p=0.015$).

Conclusion: The frequency of respiratory tract infections in childhood, ease of access to thoracic CT, and the fact that it is a reference center may decrease the mean age for the diagnosis of bronchiectasis. Since *P. aeruginosa* culture positivity varies between communities, community-specific studies are of great importance in determining diagnosis and treatment strategies. When deterioration in FEV1 and FVC is detected in the follow-up of patients with bronchiectasis, sputum *P. aeruginosa* investigation may provide early colonization detection and slow the transition to chronic ground. It was observed that hospitalization was a worse clinical picture than exacerbation and this was strongly associated with *P. aeruginosa* positivity. We suggest that more widespread use of inhaled Tobramycin-Colistin therapy should be reviewed in patients with *P. aeruginosa* culture positivity. The use of standardized forms for the diagnosis, treatment and follow-up of bronchiectasis patients will provide an opportunity for comprehensive research by creating a healthy database.

Keyword: bronchiectasis, *P. aeruginosa*, exacerbation, hospitalization

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLO DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	28
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇ.....	63
7. KAYNAKLAR.....	64

KISALTMALAR ve SİMGELER

ABPA	– Allerjik bronkopulmoner asperjillozis
BRICS	– Bronşektazi Radyolojik Endekli BT Skoru
BSI	– Bronşektazi Şiddet İndeksi
BT	– Bilgisayarlı tomografi
CFTR	– Kistik Fibrozis Transmembran İletkenlik Düzenleyicisi
COVID	– Koronavirüs hastalığı
CVID	– Kombine değişken immün yetmezlik
EKG	– elektrokardiyografi
EMBARC	– Avrupa Çok Merkezli Bronşektazi Denetim ve Araştırma İşbirliği
FEV1	– 1. saniyede zorlu ekspiratuvar hacim
FMF	– Ailevi Akdeniz ateşi
FVC	– Zorlu vital kapasite
GÖR	– Gastroözefageal reflü
HFCWO	– Yüksek frekanslı göğüs duvarı osilasyon
HIV	– İnsan immün yetmezlik virüsü
HTLV	– İnsan lenfotrofik virüs
Ig	– İmmün globülin
IL	– İnterlökin
İBH	– İnflamatuvar bağırsak hastalığı
KF	– Kistik Fibrozis
KFDB	– Kistik Fibrozis dışı bronşektazi
KOAH	– Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
MAC	– Mycobacterium avium kompleksi
mMRC	– modifiye Tıbbi Araştırma Kurulu
MPO	– Myeloperoksidaz
MRSA	– Metisilin dirençli S. aureus
MSSA	– Metisilin duyarlı S. aureus
NE	– Nötrofil elastaz

NET – Nötrofil ekstrasellüler tuzak
NGS – Yeni nesil dizilim
NTM – Tüberküloz dışı mikobakteri
PA – Pseudomonas aeruginosa
PCD – Primer siliyer diskinezi
PCR – Polimeraz zincir reaksiyonu
PEP – Pozitif ekspiratuvar basınç
RA – Romatoid artrit
ROS – Reaktif oksijen ürünleri
SFT – Solunum fonksiyon testi
SLPI - Salgılayıcı lökosit proteaz inhibitörü
SS – Standart sapma
TNF – Tümör nekroz faktörü
VATS – Video yardımcı torakoskopik cerrahi
VKİ – Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
1	Akciğer tüberkülozu sonucu kistik hava yolu dilatasyonu ve karnabahar görünümlü bronşiektazi olarak tanımlanan postmortem bir akciğerin renkli litografi plakası	3
2	KFDB hastalarının alevlenme ve hastane yatış dağılımı	33
3	KFDB eşlik eden hastalık dağılımı (%)	34
4	KFDB hastalarının balgam kültüründeki mikroorganizma dağılımı	35
5	KFDB hastalarının ilk toraks BT bronşiektazi tutulum dağılımı (%)	36
6	KFDB hastalarının son toraks BT bronşiektazi tutulum dağılımı (%)	36
7	KFDB hastalarının meslek dağılımı	37
8	KFDB hastalarının doğum yerine göre dağılımı	38
9	KFDB hastalarının yaşadığı yere göre dağılımı (%)	38

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo		Sayfa
1	P. aeruginosa kültür sonucunun cinsiyet ve sigara kullanımı ile olan ilişkisi	39
2	P. aeruginosa kültür sonucu ile toraks BT tutulumu arasındaki ilişkisi	40
3	Son 1 yıl ve son 2-3 yıldaki P. aeruginosa kültür sonucu arasındaki ilişkisi	41
4	P. aeruginosa kültür sonucu ile etiyoloji arasındaki ilişkisi	43
5	P. aeruginosa kültür sonucu ile inhaler tedavi arasındaki ilişkisi	44
6	P. aeruginosa kültür sonucu ile solunum fonksiyon testi arasındaki ilişki	45
7	PA kültür sonucu ile alevlenme ve hastane yatışı arasındaki ilişki	47
8	P. aeruginosa kültür sonucu ile meslekler arasındaki ilişki	49
9	P. aeruginosa kültür sonucu ile doğum yeri arasındaki ilişki	50
10	P. aeruginosa kültür sonucu ile yaşadığı yer arasındaki ilişki	51
11	P. aeruginosa negatif, kronik pozitif ve yeni pozitif hastaların diğer parametrelere göre incelenmesi	52
12	P. aeruginosa negatif, kronik pozitif ve yeni pozitif hastaların ilk ve son solunum fonksiyon test sonuçlarına göre incelenmesi	54

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Bronşiektazi, klinik olarak öksürük ve balgamla, morfolojik olarak bronş duvarında kalıcı dilatasyon ve kalınlaşma ile karakterize bir hastalıktır (1). Bu klinik tablo, mukosiliyer klirensin bozulması, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, inflamasyona bağlı bronşların geri dönüşümsüz genişlemesi şeklinde “kısır döngü” modeli ile bu klinik tablo açıklanmıştır (2, 3). Bu bulguların, Kistik fibrozis (KF) hastalığı için karakteristik olmasının yanı sıra, farklı etiyolojik sebeplere bağlı olarak da geliştiği tespit edilmiş ve bu durum kistik fibrozis dışı bronşiektazi (KFDB) olarak tanımlanmıştır. Klinik olarak kronik öksürük, balgam, tekrarlayan enfeksiyonlar ve bazen hemoptizi ile karşımıza çıkmaktadır. KFDB’li hastalarda bozulmuş solunum fonksiyonu, bronşiyal inflamasyon ve havayolu obstrüksiyonu alevlenme sıklığında ve hastane yatışında artışa sebep olarak önemli morbidite ve mortalite ile birlikte büyük sosyoekonomik maliyete neden olmaktadır (2, 4). Güncel Avrupa verileri, özellikle yaşlı, kadın ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olanlarda bronşiektazi ile ilişkili hastane yatışı ve buna bağlı mortalitede artış olduğunu göstermektedir (5). Belçika’da yapılan bir çalışmada, KFDB hastalarında beş yıl içindeki mortalite oranı %20 olarak bildirilmiş, İngiltere ve Galler’de ölüm oranında yıllık %3 artış tespit edilmiştir. İleri yaş ve kadın cinsiyeti daha sık etkilenmekte, 70 yaş üzeri bireylerin yaklaşık %1’inde KFDB olduğu gösterilmiştir (6-8). Bu prevalanstaki artış hastalığın daha iyi araştırılması ve yönetilmesine olan ihtiyacı vurgulamaktadır.

Bronşiektazide alt solunum yolu enfeksiyonuna yol açan önemli patojenler arasında *Pseudomonas aeruginosa* (P. aeruginosa - PA), *Haemophilus influenzae* (H. influenza), *Streptococcus pneumoniae* (S. pneumonia), *Staphylococcus aureus* (S. aureus) ve *Moraxella catarrhalis* (M. catarrhalis) bulunmaktadır. Kronik hastalık, akut alevlenme ve hastane yatışındaki artışta bakteriyel enfeksiyonun rolü göz önüne alındığında, bronşiektazi ve bakteri türü ilişkisini anlamak önem kazanmaktadır (7).

P. aeruginosa, KFDB’de en önemli patojenlerden biri olup solunum fonksiyonun bozulması, hastane yatış oranlarında artış ve yüksek mortalite ile ilişkisi bulunmaktadır (7).

Erken tespiti ve eradikasyonu, KFDB hastalarının klinik seyrini iyileştirmekte, yüksek tedavi maliyetini azaltabilmektedir. Bununla birlikte, KFDB hastalarının yönetim stratejileri geliştirmek, tedavi protokollerini optimal hale getirmek ve klinik sonuçları iyileştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (8, 9).

Başta Avrupa olmak üzere birçok ülkede bronşiektazi ile ilgili kayıtlara dayalı çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmaların sonuçlarına göre, Avrupa ülkeleri ile Hindistan, çıkarım yapılırsa Avrupa ile Asya arasında bronşiektazi açısından önemli bölgesel farklılıklar görülmüştür (1, 10, 11). Türkiye, coğrafya ve kültür açısından Avrupa ile Asya arasında bir köprü görevi görmekte ve sosyal olarak hem Avrupa'dan, hem de Asya'dan etkilenmektedir. Türkiye'de hem yetişkinlere hem de çocuklara yönelik çalışmalar bulunmasına rağmen özellikle PA ile KFDB ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. (1, 12, 13)

Bu tez çalışmasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında takip edilen erişkin KFDB hastalarında *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonun solunum fonksiyon testleri (SFT), alevlenme ve hastane yatışı ile olan ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

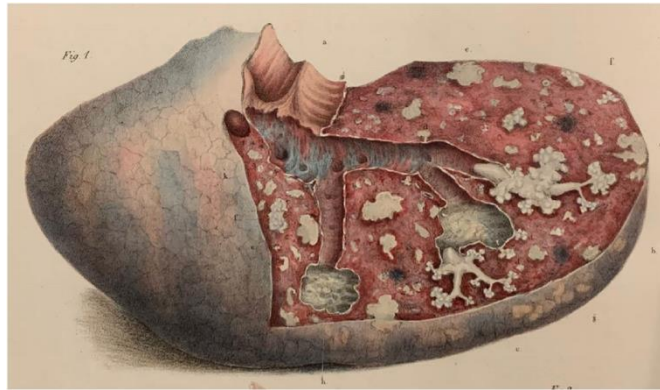
2. GENEL BİLGİLER

2.1 Bronşiektazi tanımı

Bronşiektazi, klinik olarak kronik öksürük, balgam üretimi ve tekrarlayan alevlenmeyle seyr eden kronik bir solunum yolu hastalığıdır. Bronşiektaziye özgü radyolojik özellikler olan bronş – arter çap oranının artması, havayollarının kalıcı olarak genişlemesi, periferindeki havayollarının görünür hale gelmesi ile karakterizedir (14).

2.2 Tarihçe

İlk olarak Rene Theophile Hyacinthe Laennec tarafından 1819’da yayımlanan klinikopatolojik bir tanımlamaya dayanır. Laennec, kronik öksürük, günlük balgam üretimi ve hemoptizi ile başvuran ve otopside sakküler bronşiektazi tespit edilen 72 yaşındaki bir kadını tanımlamıştır (6, 15). Yıllar sonra, Dominic Corrigan ve William Stokes, bronşiektazi hastalarının klinikopatolojik özelliklerinden bahs etmiş, pnömoni ve akciğer tüberküloz enfeksiyonu sonrası hava havayolu iltihabı ile birlikte mukopürülan salgı, patolojik hava yolu genişlemesini tarif etmiştir (16). Aynı dönemde patolog Robert Carswell, tüberküloz ile ilişkili bronşiektazinin karakteristik özelliklerinden olan genişlemiş hava yollarıhavayolları, salgı ve kistik boşlukların detaylı anatomik illüstrasyonlarını oluşturmuştur (Şekil 1) (6, 17).



Şekil 1. Akciğer tüberkülozu sonucu kistik hava yolu dilatasyonu ve karnabahar görünümlü bronşiektazi olarak tanımlanan postmortem bir akciğerin renkli litografi plakası (17).

Kontrastlı bronkografinin 1922’de tanıtılmasıyla kullanılmasıyla radyografik olarak bronşiyal dilatasyon gösterilmişdi, radyografik anormallikler ile histopatolojik bulgular arasındaki ilişki, ise 1950’lerde doğrulandı (18). Bronşiektazi, antibiyotik tedavisi öncesi dönemde ağırlıklı olarak genç hastalarda görülen, hastaların yaklaşık %40’ının 40 yaşından erken öldüğü kötü prognozlu bir hastalıktı. Antibiyotik kullanımının yaygınlaşması, sosyo-ekonomik durumun iyileşmesi, boğmaca ve kızamık için başarılı ulusal aşılama programları sonucu bronşiektazinin hem insidansı, hem de mortalitesinde azalma görüldü. Bu sebeple bronşiektazi artık “öksüz hastalık” olarak da nitelenmiş, hekim ve araştırmacıların ilgisinden uzak kalan, iyi huylu bir hastalık olarak belirlenmiştir (2).

2.3 Epidemiyoloji

Bronşiektazi prevelans olarak dünya genelinde coğrafi farklılıklar göstermekte, erken yaştan ileri yaşa kadar olan bireyleri etkilemektedir (19). Daha önce nadir bir hastalık olarak kabul edilen bronşiektazi, artık yaygın bir hastalık olarak tanınmaktadır. 2013 yılında, prevalansın 2003’ten bu yana %40 arttığı ve 100.000 kişide 566’ya kadar çıktığı bildirilmiştir (3). Önceleri klinik semptom ve kesin tanıda yetersiz olan radyografiler ile konulan tanıların prevalansı doğru yansıtmadığı düşünülmekte, toraks bilgisayarlı tomografilerinin (BT) yaygın kullanımıyla prevalanstaki gerçek tahminlere yaklaşılmaktadır. Birleşik Krallık’da, 2004 – 2013 arasında yetişkinlerde bronşiektazi insidansı, erkeklerde 100 000’de 301’den 485’e, kadınlarda ise 100 000’de 350’den 566’ya yükselmiştir (20). ABD’de yapılan bir çalışmaya göre 2000 ile 2007 yılları arasında bronşiektazi tanısında yıllık %8.7’lik bir artış bulmuş (21). Çeşitli sigorta şirketlerinin veri analizi kullanılarak Henkle ve ark. tarafından ABD’de yapılan bir araştırmada 2018 yılında bronşiektazi prevalansının 100.000’de 701 vaka olduğu, kadınlarda daha fazla görüldüğü ve yaşla birlikte arttığı tespit edilmiştir (22). Benzer veya daha yüksek oranlar Almanya (23), İspanya (24), Singapur (25) ve Çin’de (26) bildirilmiştir. 2017 yılında, ABD bronşiektazi Araştırma Kayıtları, KFDB olan 1826 katılımcının özelliklerini incelemiştir. Ortalama yaş 64 ± 14 yıl bulunmuş, hastaların %60’ının sigara içmediği ve %79’unun kadın olduğu tespit edilmiştir. Eşlik eden hastalıklar arasında %29 astım ve

%20 KOAH görülmüş, solunum fonksiyon test (SFT) sonuçlarında tüm kohortun %51'inde bozulma tespit edilmiş, sadece %26'sı normal sonuçlanmıştır (27). Ancak ülkemizle ilgili prevalans analiz sonucuna literatürde rastlanmamıştır. Bu verilerin yanı sıra bronşiektazinin tedavisinin, birçok diğer kronik hastalıklara benzer şekilde yüksek maliyetli olduğu gösterilmiştir. Bronşiektazinin sağlık sistemine yıllık yükünün yaklaşık 630 milyon dolar olduğu tahmin edilmektedir (28).

2.4. Patogenez

Bronşiektazi heterojen bir tablo olup göğüs hastalıkları uzmanları tarafından bağımsız bir akciğer hastalığı olarak kabul edilmekte, astım ve KOAH gibi diğer akciğer hastalıklarını daha kompleks hale getirebilmektedir. Kistik fibrozis, primer siliyer diskinezi, Mounier - Kuhn sendromu ve alfa - 1 antitripsin eksikliği gibi birçok konjenital ve kalıtsal hastalıkla birlikte görülebilmektedir. Otoimmün hastalıklarla da (romatoid artrit, Sjögren sendromu ve inflamatuvar bağırsak hastalığı dahil) birlikte görülebileceği için romatoloji ve gastroenteroloji uzmanları da bu hastalarla karşılaşmaktadır. Ayrıca yaygın değişken immün yetmezlik (CVID) ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu gibi immün yetmezlik sendromlarına sahip hastalarda da gelişebilmektedir. Bronşiektazi, kronik rinosinüzit ile birlikte olduğu gibi, gastroözefageal reflü, disfaji ve aspirasyon sendromları ile birlikte görülmektedir. Farkındalığın artırılması tanıda gecikmeyi önlemek ve uygun tedaviyi başlatmak için çok önemlidir, çünkü bu erken tanı hastaların yaşam kalitesini ve genel prognozunu iyileştirmektedir (18).

Bronşiektazi, kronik bronşiyal inflamasyon/enfeksiyon kaynaklı havayollarının kalıcı genişlemesidir. Bronşiektazi patofizyolojisinin aydınlatılması için yaygın kabul gören bir hayvan deneyi ve bronşiektazinin erken safhasındaki hastalar üzerinde yapılmış kapsamlı bir çalışma olmadığı için patofizyolojisi tam olarak gösterilememiştir (29).

Bunun yanı sıra bronşiektazide baskın patolojinin hava havayolu inflamasyonu olduğu, bunun neredeyse tüm olgularda bakteriyel enfeksiyondan kaynaklandığı bilinmektedir. Bir diğer önemli faktör ise havayolu obstrüksiyonudur. Tıkanmış havayolunda

mikroorganizmanın direkt etkisi ve konağın verdiği cevaba ikincil mekanizmalarla bronşlarda hasar meydana gelmektedir. Enfeksiyonlar sonucu meydana gelen ilk ve tekrarlayan hava havayolu hasarı mukosiliyer tabakanın bozulmasına ve hava havayolu mikrobiyal florasında değişikliklere neden olur. Bronşiyal epitelde meydana gelen bu tekrarlayan hasar mikrobiyomu değiştirmekte ve hastalık oluşturan patojenlerin klirensini bozmakta, enfeksiyona yatkınlık oluşturmaktadır. Böylece tekrarlayan inflamasyon, klirens bozulması, kolonizasyon ve enfeksiyon şeklinde bir döngü oluşmaktadır. Bu, yaygın kabul gören “kısır döngü” hipotezi olarak tanımlanmıştır. Bronşiektazide alevlenme ve solunum fonksiyonlarındaki bozulmasında en önemli etken nötrofil ve salgıladığı nötrofil elastazın (NE) fonksiyonudur. Patojenleri immobilize eden ve etkisiz hale getiren ekstraselüler lif ağları olan nötrofil ekstraselüler tuzakların (NET) artması hastalık aktivitesini yansıtan bir belirteçtir. İskoçya'da 433 bronşiektazi hastasında yapılan bir çalışmada, balgamda artan nötrofil elastaz seviyesinin, daha yüksek bronşiektazi Şiddet İndeksi (BSI) skoru, daha kötü dispne skoru, daha fazla solunum fonksiyon testinde (SFT) bozulma ve daha yaygın radyolojik bulgularla ilişkili olduğu bulunmuştur (30). NE seviyesi alevlenmelerle artmış ve antibiyotik tedavisine yanıt vermiştir. NET ve NE, hastalık aktivitesi biyobelirteçleri ve tedavi hedefleri olarak değerlendirilmektedir. Bronşiektazi patogenezi pro- ve anti-inflamatuar sinyal yolları arasındaki dengenin bozulmasına bağlı gelişen inflamatuvar süreç olarak da tanımlanabilmektedir (3, 6, 18, 29, 31).

2.4.1. İnflamasyon

Bronşiektazi hastalarının havayolundaki inflamasyon sürecindeki baskın hücre nötrofillerdir. Bakteri yükü, nötrofilik inflamasyon normal akciğer mikrobiyotasını bozarak PA ve H.influenza gibi Gram negatif bakterilere zemin oluşturmaktadır. Enfeksiyona yanıt olarak epitel hücrelerinden ve diğer immün sistem elemanlarından salınan interlökin-8 (IL-8), IL-1 β , IL-17 ve tümör nekroz faktörü-a (TNF-a) gibi sitokinler nötrofil aktivasyonunu sağlar. Bu aktivasyona aktivasyon bağlı sonucu nötrofil fagositoz, degranülasyon, reaktif oksijen radikal (ROS) salgısı ve nötrofil ekstraselüler tuzak (NET) oluşumu gerçekleşir. NET'ler, nötrofiller tarafından çeşitli

uyaranlara, özellikle bakteriyel enfeksiyonlara yanıt olarak salınan yapılar olup NE ve miyeloperoksidaz (MPO) gibi kromatin ve antimikrobiyal faktörlerden oluşur. Patojenlerin tuzaklanması ve öldürülmesine katkıda bulunur. Fizyolojik koşullar altında, NE'nin aktivitesi endojen antiproteazlar, özellikle salgılayıcı lökosit proteaz inhibitörü (SLPI) ve alfa-1 antitripsin tarafından kontrol edilir. NET'lerin yaygın oluşumu, inflamasyon bölgesinde NE'nin aşırı aktivasyonuna yol açar ve doğal proteaz savunmasını aşar. Havayollarındaki NE konsantrasyonu, bakteriyel yük ve alevlenme sıklığı ile ilişkilidir. NET'lerin oluşumu, bronşiektazinin şiddeti ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir. Alınan bronş biyopsilerinde immün sistemin diğer elemanları olan makrofajların sayısında artış, eozinofil infiltrasyonu gözlenmiştir (14).

2.4.2. Mukosiliyer Disfonksiyon

Enfeksiyona karşı ilk savunma mekanizması etkili mukosiliyer klirenstir. Siliyaların koordineli hareketiyle mukus hava havayolundan temizlenir. Siliyer disfonksiyon gelişirse etkili balgamın balgam etkili atılması sağlanamaz, bu da enfeksiyon gelişimi için uygun koşulları sağlar ve kronik sürece ilerler. Siliyer disfonksiyon, nadir bir genetik sendrom olan primer siliyer diskinezi (PCD) ile özdeşleşse de, bronşiektazide azalmış siliyer fonksiyon PCD olmadan da görülebilmektedir. H. influenzae veya PA tarafından üretilen bakteriyel ürünlerin, ayrıca nötrofillerin salgıladığı NE'nin siliyer atım frekansını azalttığı ve etkili klirensi bozduğu bildirilmiştir (14, 32, 33).

Bronşiektazi hastalarında, goblet hücrelerinin hiperplazisi ve metaplazisinin yanı sıra, MUC5AC ve MUC5B'den oluşan müsinlerin mukusa daha yüksek viskozite kazandırdığına dair kanıtlar vardır. Ayrıca KF tanı kriterlerini karşılamayan klor transporter CFTR disfonksiyonu olan hastaların bronşiektazi gelişimi için risk taşıdığı gösterilmiştir. Konjenital trakeobronkomalazi, trakeomalazi ve bronkomalazi gibi havayolu yapısal değişiklikleri de mukus klirensinin bozulmasından ve bronşiektaziden sorumlu olabilmektedir (14, 34, 35).

2.4.3. Enfeksiyon

Solunum yolu enfeksiyonlarının, hem doğrudan yapısal hasar, hem de kronik inflamasyon döngüsüyle bronşiektazinin patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Bakteriyel enfeksiyon, nötrofillerin solunum yoluna göçünün ana nedenlerinden biridir ve hastalık progresyonunun ana faktörlerinden biri olarak kabul edilir. Bronşiektazi hastalarının havayollarında kronik olarak kolonize olan en yaygın organizmalar Gram-negatif patojenler olan PA, H. influenzae, M. catarrhalis ve S. aureus, S. pneumoniae'dir (36).

Virüs, mantar ve mikobakteriler de bronşiektazi hastalarının havayollarında tespit edilmiştir ve hastalığın progresyonu ile ilişkilendirilmiştir (14). Havayolunda bir kez yerleştikten sonra, bakteriler antibiyotiklerin ve inflamatuvar hücrelerin penetrasyonunu önleyen biyofilmler oluşturur ve mevcut antibiyotiklerle bakterilerin eradikasyonu zor veya imkansız hale getirebilmektedir (37). Kronik enfeksiyon kötü prognoz için önemli bir risk faktörüdür ve özellikle PA'nın mortalite riskini 3 kat, hastaneye yatış riskini 7 kat artırabileceği gösterilmiştir (14, 38, 39).

2.5. Etiyoloji

Bronşiektazi farklı etiyolojik nedenler, eşlik eden hastalıklar ve sendromlarla ilişkili olabilmektedir. Sistematik etiyolojik değerlendirme hastalık yönetiminde kritik bir adım olmakta, altta yatan nedenin doğru tespit edilmesi hastaların yaklaşık %18'inde tedavi stratejisini değiştirdiği gösterilmiştir (40).

Avrupa'da yapılan çok merkezli bir kohort çalışması olan EMBARC'da 16963 bronşiektazi hastası değerlendirilmiş, etiyoloji sıralaması yapıldığında idiyopatik bronşiektazi %38.1, bunu sırasıyla takip eden post-enfeksiyöz durumlar - %21.2, KOAH - %8.1, astım - %6.9, tüberküloz - %4.9, bağ dokusu hastalıkları %4.8 (romatoid artrit (RA) dahil), immün yetmezlik bozuklukları - %4.1, PCD - %3, allerjik bronkopulmoner asperjillozis (ABPA) - %2.8, gastroözofageal reflü hastalığı - %1.6, tüberküloz dışı

mikobakteri (NTM) - %1, inflamatuvar bağırsak hastalığı - %0.9, alfa-1 antitripsin eksikliği - %0.6 ve diğer nedenlerin %2 olduğu gösterilmiştir (14, 41).

Bronşiektazinin gelişiminde tanımlanabilen en yaygın sebep post-enfeksiyöz bronşiektazi olduğu görülmektedir. Çocukluk döneminde sıklıkla görülen bakteriyel pnömoni, kızamık, boğmaca veya Mycobacterium tuberculosis izolasyonu öyküsü en yaygın sebepler arasında bulunmaktadır (5). Tüberküloz dışı mikobakteri (NTM), mantar ve viral enfeksiyonların da post-enfeksiyöz bronşiektazi nedeni olabileceği bildirilmiştir (42-45). Birincil veya kazanılmış immün yetmezlikler, tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarına yatkınlık oluşturması sebebiyle bronşiektaziye neden olabilmektedir. Olgu serilerinde ağır düzeydeki KOAH hastalarının %4-76'sında bronşiektazi bildirilmiş ve bu durumun daha kötü akciğer fonksiyonu, balgamda PA izolasyonu ve daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (40). En sık RA olmak üzere bağ dokusu hastalıkları ile birlikte ortaya çıkan bronşiektazi, hızlı progresyon ve sık alevlenmeler ile ilişkilidir (46). PCD, siliyer fonksiyon bozukluğuna yol açan kalıtsal bir bozukluktur. Motil siliyalar, üst solunum yolu, kulak ve üreme yollarındaki fonksiyonlar için de kritik öneme sahiptir, bu nedenle hastalarda sıklıkla şiddetli rinosinüzit, orta kulak enfeksiyonları ve infertilite/subfertilite birlikte gözlenmektedir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı, lokal inflamasyon ve pürülan bronşiektaziye neden olabilmekte, klasik olarak steril bronkore ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Post-inflamatuvar bronşiektazi, akut inhalasyon yaralanması sonrası, kronik aspirasyon ve şiddetli GÖR ye bağlı gelişebilmektedir (14).

2.5.1. Mikrobiyoloji

Bronşiektazi tanısı alan hastalarda tanı zamanında, sonrasında ve özellikle alevlenme döneminde balgam kültürü alınması gerekir. Spontan balgam çıkaramayan hastalarda mekanik veya farmakolojik yöntemlerde indüksiyon yapılabilmekte, bu işlem için rutin olarak bronkoskopi gerekmemektedir. Balgamda asidorezistan bakteriler dahil olmak üzere bakteriyel organizmalar, bazı hastalarda ek olarak mantar kültürleri ve viral testlerin de yapılması gerekmektedir (18).

2.5.1.1. Bakteriom

PA ve *H.influenzae*, bronşiektazide en yaygın tespit edilen bakteriler olup, bu oranlar popülasyonlar arasında farklılık göstermektedir (19). 2017 yılında, ABD bronşiektazi Araştırma Kayıtları, KFDB olan 1826 katılımcıdan 1406'sının balgam kültür sonuçlarında %33'ünde PA, %12'sinde *S. aureus*, %8'inde *H. influenza*, %5'inde *S. maltophilia* ve %3'ünde *S. pneumoniae* ürediği rapor edilmiştir (27). EMBARC verileri, 1258 hastalık bir kohortta %15 *P. aeruginosa* pozitiflik oranı göstermiştir (47). Çin'den daha küçük bir kohort çalışmasında hastaların %30'unda PA kültür pozitifliği tespit edilmiştir (48). Tüm kohortlarda daha az sıklıkla görülen diğer organizmalar arasında *S. pneumoniae*, *S. maltophilia*, *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *M. catarrhalis*, *Escherichia coli* (*E.coli*) ve *Achromobacter* türleri rapor edilmiştir (18). *H. influenzae*'ya kıyasla PA enfeksiyonu daha kötü solunum fonksiyonu, daha sık hastane yatışı, yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (19). Yirmi bir gözlemsel kohort çalışmasından elde edilen verilerin kapsamlı analizinde, PA enfeksiyonunun varlığı ile artan mortalite, hastane yatışlarında artış, alevlenme sayısı, düşük yaşam kalitesi, SFT'de bozulma ve radyolojik bulgulara kötüleşme arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (38).

Erişkin bronşiektazisinde solunum yolu enfeksiyonuna sebep bir diğer önemli patojen tüberküloz dışı mikobakterilerdir (NTM). Bronşiektazi Araştırma Kayıtları, hastaların %50'sinde herhangi bir kültürde non-tüberküloz mikobakteriyel organizmaların ürediğini göstermiştir. NTM, genellikle (büyük ölçüde alt türe de bağlı olarak) sonuçların daha kötü olması ve agresif seyirle ilişkiliye sahipken, bazı çalışmalarda ilginç olarak daha hafif klinik fenotip ve hastalık şiddeti, (1) az sayıda alevlenme sıklığı ve daha iyi solunum fonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir (49, 50). PA ile NTM'nin ortak kolonizasyonu, yaşlı hastalar ve postmenopozal kadınlarda daha sık görülürken, pediatrik popülasyonda prevalansının daha düşük olduğu görülmüştür. *Mycobacterium avium* kompleksi (MAC), genellikle bronşiektazi hastalarını etkileyen en yaygın formdur, ancak coğrafi varyasyonlar göstermektedir. Bazı kültürlerden *Nocardia* türleri izole edilmiştir, ancak bulguların klinik önemi tam olarak belirlenmemiş, immün sistemi sağlam olan

bronşiektazi hastalarında sistemik enfeksiyon nadiren yol açtığı bilinmektedir (18, 19, 27, 42, 50-52).

2.5.1.2 Virom

Yakın zamanda yapılan bazı çalışmalar, bronşiektazi alevlenmelerinde virüslerin rol oynayabileceğini ve bu dönemde bakteriyel yoğunluk ve türlerinin sabit kaldığını öne sürmekteler (36). Bu konuda ilk yapılan ABD ve Kanada çalışmalarında bronşiektazide sırasıyla İnfluenza B ve adenovirüs enfeksiyonunu rapor edilmiştir (53, 54). Çin'de 119 hastanın dahil olduğu çalışmada, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi ile tespit edilen viral etkenlerin stabil olanlara kıyasla alevlenme dönemindeki hastalarda anlamlı olarak sık görüldüğü tespit edilmiştir. Bu seride, en sık tanımlanan virüsler koronavirüsler, rinovirüs ve influenza olmuştur. Bu veriler, virüslerin alevlenmenin nedeni yoksa sonucu mu olduğunu açıklamamakta, bu da araştırılması gerekli bir alanı işaret etmektedir (19). Buna rağmen, hem Avrupa'dan hem de Asya-Pasifik'ten yapılan son çalışmalar, insan T-lenfotropik virüs tip 1 (HTLV-1) aracılı inflamasyonun bronşiektazi nedenlerinden biri olabileceğini göstermiştir (55, 56). Ayrıca, EMBARC araştırmacıları, Birleşik Krallık'ta COVID-19 pandemisi sırasında karantina önlemleri sırasında bronşiektazi hastalarının izleminde prospektif olarak analiz yapmış, kronik semptomların bu dönemde değişmediği, alevlenmelerde belirgin bir azalma gözlemlenmiş gözlemlendiği bildirilmiş ve bu durumun sosyal mesafe önlemlerine bağlı olduğu kanaatine varılmıştır (41, 57, 58).

2.5.1.3 Mikrobiom

Pulmoner mikrobiom ile ilgili yeterince detaylı bilgilere sahip olmasak da, bronşiektazideki potansiyel rolü hakkında yeni anlayışlar ortaya konulmuştur. Ascomycota ailesine ait olanlar (örneğin, Aspergillus türleri) mantar türleri spor oluşturmakta ve günlük inhalasyon yoluyla binlercesi havayolumuza ulaşmaktadır (59). Konağın bağışıklık sistemine bağlı olarak hastalık oluşturabilir, alerjik ile invaziv arasında klinik tabloya sebep olabilmektedir. Alerjik bronkopulmoner aspergillozisin (ABPA) bronşiektaziye neden olabilen bir etyolojik faktör olduğu bilinmektedir. Aspergillus'un

yanı sıra, *Candida* türleri de potansiyel bir etken olabilmekte, havayolu kültür örneklerinde görülmektedir. Sağlıklı bireylerin ağız florasında bol miktarda *Candida* türlerinin bulunması sebebiyle bronşiektazide gerçek solunum yolu kolonizasyonu veya patojen olup olmadıkları belirsizliğini korumaktadır (60).

Bronşiektazi hastalarının havayollarında spesifik olarak mantarları değerlendiren veri oldukça kısıtlıdır. İspanya’da yapılan bir çalışmada bronşiektazi hastalarının balgam kültürlerinden en sık izole edilen türlerin *Aspergillus* ve *Candida* olduğu bildirilmiş, *Aspergillus* cinsi içerisinde *A. fumigatus*’un en yaygın olduğu görülmüştür. Bunun yanında *Penicillium*, *Scedosporium* ve *Fusarium* gibi diğer filamentöz mantarlar daha az oranda tespit edilmiş, kronik antibiyotik kullanımı ile mantarların uzun süreli kolonizasyonu arasında ilişti tespit edilmiştir (50). ABD’de bronşiektazi Araştırma Kayıtları çalışmaya katılan popülasyonda *Aspergillus* türü insidansını %19 olarak bildirmiştir (27). Birleşik Krallık’tan iki ayrı çalışma, *A. fumigatus* kolonizasyonu ve/veya duyarlılığının NTM varlığı ile pozitif korelasyon gösterdiğini belirtmiş, kronik pulmoner aspergillozis ve NTM enfeksiyonunun birlikte varlığı bronşiektazide mortalite için risk faktörü taşıdığını bildirmiştir (61, 62). bronşiektazide enfeksiyon ajanının belirlenmesinde rutin uygulama kültür temelli olduğundan, çoğu mantar cinsi bu yöntemle çoğaltılamayacağından mantar tespiti yetersiz kalacaktır. Bunun üstesinden gelmek için, hedeflenen amplikon dizilimi ve tam genomlu metagenomik gibi yeni nesil dizileme (NGS) kullanılması mantar mikroorganizmalarının gerçek çeşitliliğini ortaya çıkarabilecektir (59, 63, 64).

2.6. Klinik Prezantasyon

Bronşiektazi hastaları genellikle kronik öksürük ve balgam şikayeti ile başvurmakta, klinik seyrinde aralıklı alevlenmeler görülmektedir. Ancak bazı durumlarda hafif veya hiç klinik bulgu vermeden, alevlenme olmadan da sadece radyolojik bulgu ile karşımıza çıkabilmektedir. Erkeklere kıyasla kadın cinsiyette daha yaygın görülmekte, hastaların çoğunun sigara içicisi olmadığı dikkati çekmektedir. Klinik prezantasyon spektrumu geniş olan bronşiektazide, sık alevlenme ile başvuran seksen yaşında erkek hasta, romatoid artrit eşlik ettiği öksürük şikayetiyle gelen kırk yaşında bir kadın hasta da

görebilmekteyiz. En kalıcı ve genellikle başvuru semptomu olan kronik prodüktif öksürük, göğüs hastalıkları polikliniklerine başvuran 103 hastanın %96'sında görülmüş ve yaşam kalitesinin ana belirleyicisi balgam miktarı olmuştur (65). Hastaların %60-70'inde dispne, yorgunluk ve üst solunum yolu semptomları görülür. Hastaların yaklaşık yarısında herhangi bir zamanda balgamlarında kan lekeleri olduğunu belirtilse de, acil tıbbi konsültasyon gerektiren hemoptizi hastaların azında görülür. Plevral veya kas-iskelet sistemi kaynaklı göğüs ağrısı hastaların %25-50'sinde görülür ve göğüs ağrısı, acil servislerde tekrarlayan tetkiklerin sık nedeni olmaktadır. Alt solunum yolu enfeksiyonunu düşündüren semptom ve bulgulara artış alevlenmeyi düşündürmektedir. Hastaların çoğunda aralıklı ateş, gece terlemesi, kilo kaybı ve yorgunluk gibi sistemik semptomlar da görülmektedir. Fizik muayenede spesifik bulgular görülmese de, çoğunlukla alt loblarda bilateral olarak duyulan ral varlığı tipiktir (18, 29, 65, 66).

Bronşiektazinin ayırıcı tanısında birçok primer akciğer hastalıkları akla gelebilse de, alevlenme ile birlikte prodüktif öksürük kısmen spesifik özelliği olmaktadır. Kronik bronşit, kronik rinosinüzit ve diğer kronik öksürük sebepleriyle karışabildiğinden bazen tanısı gecikmektedir. Bronşiektazi tanısını koymak için klinik bulgular ve toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) gerekmektedir (18).

Bronşiektazinin ayırt edici bir özelliği alevlenme göstermesidir. 2017 yılında yapılan klinik çalışmada alevlenme için tanımlama yapılmış, aşağıdaki kategorilerden üç veya daha fazlasının olması hali alevlenme olarak kabul edilmiştir: en az 48 saat süren öksürük ve balgam hacminde artış veya kıvamında koyulaşma; en az 48 saat süren balgam pürülanlığında artış, nefes darlığı veya egzersiz intoleransı, yorgunluk veya halsizlik ya da hemoptizi; bir klinisyenin bronşiektazi tedavisinde değişiklik yapılması gerektiğine karar vermesi (67).

Bronşiektazide klinik tablo farklılık göstermektedir. Çok merkezli bir geniş kohort çalışmasında yılda üç veya daha fazla alevlenme görülen hastaların daha sık alevlenme ve yüksek 5 yıllık mortalite oranına sahip olduğu gösterilmiştir (68). Diğer bir hastalık

şiddetini gösteren parametrenin ise kronik P. aeruginosa enfeksiyonunun varlığı olduğu birçok kohortta doğrulanmıştır (38, 69).

Bronşiektazi hastalarının seyri ve sonuçlarını daha iyi tahmin edebilmek için iki ölçek geliştirilmiş ve çeşitli kohortlarda doğrulanmıştır. FACED skoru, 5 parametrenin, fonksiyon (FEV1 % beklenen), fizyoloji (yaş), mikrobiyoloji (P.aeruginosanın kronik kolonizasyonu), radyoloji (tutulum görülen lob sayısı) ve klinik (mMRC (modified Medical Research Council) ölçeği ile değerlendirilen dispne derecesi) analizi yoluyla KFDB'nin şiddetini ve prognozunu değerlendirmektedir. Her bir değişken için puan verilmekte, toplam puan 0 ila 7 puan arasında değişmektedir. FACED skorunda bronşiektazi şiddeti 3 sınıfa ayrılmaktadır: hafif bronşiektazi (0 - 2 puan), orta şiddetli bronşiektazi (3 - 4 puan) ve şiddetli bronşiektazi (5 - 7 puan). (70, 71).

BSI ise 9 parametreyi, yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), FEV1% beklenen, önceki hastane yatış ve alevlenme, dispne derecesi, radyolojik tutulum, PA ve diğer mikroorganizmaların kronik kolonizasyonu, analiz ederek KFDB'nin şiddet ve prognozuyla ilgili bilgi sunmaktadır. Her bir değişken için puan verilmekte, toplam puan 0 ila 26 puan arasında değişmektedir. Buna göre hastalar üç sınıfa ayrılmaktadır: düşük BSI skoru (0 - 4 puan), orta BSI skoru (5 - 8 puan), yüksek BSI skoru (≥ 9 puan) (71, 72).

FACED skoru az sayıda parametreye göre değerlendirildiğinden hesaplanması ve yorumlanması görece daha kolay, BSI ise daha karmaşık bir ölçektir. FACED özellikle herhangi bir etiyolojiye sahip KFDB'nin beş yıllık mortalite olasılığını öngörmek için geliştirilmişken, BSI mortalite, hastane yatışı gerektiren ciddi alevlenme, alevlenme sıklığı ve yaşam kalitesini öngörmek için geliştirilmiştir. FACED skoru bronşiektazinin değerlendirilmesinde önemli bir prognostik değere sahip olsa da, alevlenme sayı veya şiddetini içermediğinden, alevlenme ve mortalite öngörme kapasitesini arttırmak için yeni bir ölçek olan E-FACED geliştirilmiştir (73). Bu skor, FACED'in yıllık alevlenmeleri öngörme kapasitesini önemli ölçüde artırırken, skorun basitliğini ve ölüm için prognostik kapasitesini korumaktadır (71, 73).

2.6.1. Bronşiektazi klinik fenotipleri ve coğrafi varyasyon

Bronşiektazi klinik fenotipleri ile ilgili veriler sınırlı olmakta, ayrıca coğrafi varyasyon da göstermektedir. Bu konudaki en kapsamlı çalışma Avrupa’da 5 farklı veri tabanından 1145 hastanın verilerinin incelenmesiyle yapılmıştır. Buna göre 4 farklı fenotip tanımlanmıştır: a) %16 - şiddetli *Pseudomonas* enfeksiyonu (%16), b) %24 - Diğer kronik enfeksiyonlar, c) %33 - Kolonizasyon olmadan günlük prodüktif balgamlı, d) %27 - Kuru bronşiektazi (19, 74). Asya temsili olarak Çin’de 148 hasta üzerinde yapılan tek merkezli çalışma verilerinde ise farklılık ortaya çıkmış, yine dört farklı grup tanımlanmış olsa da, post-enfeksiyöz bronşiektazi ve şiddetli *Pseudomonas* enfeksiyonu grupları ortak olmuştur (19, 75). Çin’deki çalışmadaki diğer gruplar hafif idiyopatik hastalık; geç başlangıçlı şiddetli idiyopatik hastalık ve yaşlılarda orta şiddetli hastalık olmuştur. İspanya merkezli bir çalışmada 468 hasta verileri incelendiğinde havayollarında *Pseudomonas* varlığını ayrı bir klinik fenotip olarak belirlenmiştir. Bronşiektazi fenotiplerinin coğrafik varyasyon göstermesi hastalığın patogenezinde bölgesel farklılıklara dikkat edilmesi gerektiğini ve daha ayrıntılı çalışmaların yapılması ihtiyacını doğurmaktadır (19, 76).

2.7. Tanı

Bronşiektazi hastasının başlangıç değerlendirmesinde semptomların başlangıcı, solunum rahatsızlıklarının sıklığı ve şiddeti, eşlik eden hastalıklar hakkında ayrıntılı bir anamnez alınması gerekmektedir. Kronik öksürük (>3 ay süreli), günlük balgam atılımı, eforla nefes darlığı, yılda birden fazla antibiyotik tedavisi gerektiren alt solunum yolu enfeksiyonu, rinosinüzit ve astım veya KOAH tanısı, aile öyküsü solgulanmalıdır. Özellikle, kronik öksürüğü olan uzun boylu, zayıf, menopoz sonrası kadın bronşiektazi ile ilişkili klinik bir fenotiptir (6).

Tanı konulması için balgamlı öksürük, alevlenme öyküsü olmasının yanı sıra, ince kesitli yüksek çözünürlüklü toraks BT’de aşağıdaki bulgulardan en az birinin olması gerekmektedir: bronş iç çapının hemn yanındaki arter çapına olan oranının 1.0 veya büyük olması; bronşta daralma olmaması; akciğerin periferinde (dış 1-2 cm’lik alanda)

bronşların görülmesi. Bu tanımlama uluslararası bir komite tarafından geliştirilmiştir. Bronş duvarı kalınlaşması, havayolu iltihabını işaret eder ve prognostik öneme sahip olabilmektedir (18, 29, 77). Başlangıçta yapılan toraks görüntülemesi hastalığın yaygınlığı (fokal veya yaygın), dağılımı (üst veya alt lob) ve parankimal tutulumun şiddeti hakkında bilgi sağladığı için önemlidir. Diğer BT bulguları arasında mukus tıkaçı, "tomurcuklanan ağaç" nodüleritesi ve nodüllerin dalgalı bir paterni bulunmaktadır. Daha ileri bronşiektazide kistik değişiklikler ve kavite oluşumu da görülebilir. Toraks BT değerlendirilmesinde standardizasyon önerilse de, ancak şu anda tek tip bir BT skorlama sistemi üzerinde bir fikir birliğine varılamamıştır (78-80). BT bulgularının belirli bir neden veya mikrobiyolojik patojen için patognomonik olmadığını da akılda tutmak gerekmektedir (78, 81). Ancak, sağ orta lob ve lingula tutulumu gibi belirli bulgular, NTM enfeksiyonuna işaret edebilmekte, santral bronşiektazi genellikle ABPA ile ilişkili olabilmektedir (18).

Bronşiektazi tanısı toraks BT ile doğrulandıktan sonra etiyolojiye dayalı sistematik gözden geçirme yapılması, öykü ve klinik bulguların tekrar gözden geçirilmesi gerekmektedir. Bronşiektazi BT ile doğrulandıktan sonra, hastanın öyküsü ve klinik semptomlarına dayalı sistematik bir değerlendirme yapılmalı, solunum fonksiyon testi (SFT) ve balgam kültür örnekleme gereklidir.

Tüm hastalar, mevcut eşlik eden hastalıklar, KOAH, astım, gastroözofagiyal reflü (GÖR) veya aspirasyon, romatolojik hastalıklar, İBH gibi yatkınlık oluşturan patolojilerin öyküsü açısından değerlendirilmelidir. Tüm hastalar için diferansiyel ve immünoglobulin seviyeleri (IgG, IgM, IgA ve IgE) ile tam kan sayımı gereklidir. Konjenital veya edinilmiş bozukluklar için daha ileri testler gerekebilmektedir. İmmünoglobulin seviyeleri düşük olan hastalarda aşılar karşı antikor yanıtı değerlendirilebilmekte, özellikle erken başlangıçlı bronşiektazi veya erkek infertilitesi, malabsorpsiyon veya pankreatit gibi diğer rahatsızlıkları olan bronşiektazili hastalarda kistik fibrozis testi de düşünülmelidir. Yukarıda bahsedilen öneriler dışında belirli bir neden bulunamayan idiyopatik bronşiektazi ile de karşılaşabilmekteyiz. Farklı yerlerden yapılan büyük çalışmalar, bronşiektazinin altta yatan nedenlerinde coğrafi farklılıklar olduğunu göstermiştir. Geniş

çaplı testlere rağmen, bronşiektazili hastaların %40'ına kadarında belirli bir tanımlanabilir neden bulunmamaktadır (18).

Radyolojik bronşiektazi bulguları astım veya KOAH gibi primer akciğer hastalıklarında da görülebilmektedir. Astım hastalarında ABPA'a bağlı kalınlaşmış veya mukusla dolu havayolları görülebilmektedir (82). KOAH'lı hastalarda radyolojik bronşiektazinin aşırı tanısını önlemek için BT bulgularının dikkatlice yorumlanması gereklidir. Benzer şekilde, pulmoner fibroziste görülen traksiyon bronşiektazisine bağlı "havayollarının açılması" karıştırılmamalı, klinik ve radyolojik olarak farklı bir antite olduğu unutulmamalıdır (18).

Geçmişte, bronşiektazinin şiddeti esas olarak radyolojik şiddetine göre tanımlanmıştı. Reid klasifikasyonu, bronşiektaziyi silindirik, varikoz ve sakküler deformiteler olarak sınıflandırmış ve bu sınıflandırma bugün klinik uygulamada hâlâ kullanılmaktadır. O zamandan beri, modifiye Reiff skoru (BSI'de kullanılır) ve Bhalla skoru gibi birkaç diğer radyolojik şiddet skorları tanıtılmıştır. Bu skorlar, KF'li hastaların veya KF'li hastaların bir alt grubunun BT taramalarından türetilmiştir. Yakın zamanlarda, idiyopatik ve postenfeksiyöz bronşiektazisi olan ve sınırlı sigara içme öyküsü olan hastalarda bronşiyal dilatasyon derecesi ve amfizemli bronkopulmoner segment sayısına dayalı bir BT skorlama sistemi geliştirilmiştir. BRICS (Bronchiectasis Radiologically Indexed CT Score) skoru, tahmin edilen FEV1 yüzdesi, balgam pürülanlığı ve bronşiektazi alevlenmeleri için hastaneye yatışlarla anlamlı bir ilişki göstermiştir. Otomatik yöntemler, makine öğrenimi ve yapay zeka yöntemleri, gelecekte görüntülemeye önemli uygulamalara sahip olabilecektir (14).

2.7.1. Spirometri

Bronşiektazi, hava havayolu obstruksiyonu ile karakterizedir. Bunun öncelikli sebebi küçük havayollarındaki inflamasyona bağlanmıştır (29, 83). Havayollarının mukusla tıkanması, zorlu ekspiryum sırasında kollaps gelişmesi veya akciğer konsolidasyonuna bağlı zorlu vital kapasitede (FVC) azalma gözlenir. Orta şiddette hava havayolu obstruksiyonu yanı sıra, bronşiektazi ile ilişkili hava havayolu duyarlılığı da görülebilir. Yapılan bir çalışmada, bronşiektazi hastalarının %40'ında havayolu duyarlılığı görülmüş,

başka iki çalışmada ise histamin testi sonrasında hastaların %30-69'unda FEV1'de %20 azalma olduğunu tespit edilmiştir (84, 85). Bu tür bir aşırı duyarlılığın muhtemelen astım olmayıp, kronik bronşiyal inflamasyonun etkilerine ikincil olduğu düşünülmektedir. Bazı hastalarda nedeni bilinmemekle birlikte (muhtemelen akciğer patojenleri ile ilgili olabilir), hızlı bir şekilde ilerleyen solunum fonksiyonu kaybı gelişmektedir. Bu nedenle, hastaların 2-5 yılda bir spirometri testine tabi tutulması gerekmektedir (29).

2.8. Tedavi

Bronşiektazide heterojen etiyoloji, coğrafi farklılık ve klinik fenotipleri dikkate alındığında bütüncül ve kişiselleştirilmiş bir yaklaşım gerektirmektedir. Bronşiektazi tedavisinin hedefi, alevlenmeleri önlemek, semptomları hafifletmek, yaşam kalitesini iyileştirmek ve hastalığın ilerlemesini durdurmak, genel morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır. Şu anda, dünya genelinde bronşiektazi tedavisi için düzenleyici kuruluşlar tarafından onaylanmış tedavi bulunmamakta ve tedavi kılavuzları büyük ölçüde uzman görüşlerine veya küçük randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen düşük kaliteli kanıtlara dayanmakta, bu da tıbbi uygulama bakımında geniş bölgesel farklılıklara yol açmaktadır (14, 18). Düzenli balgam kültürleri, antibiyotik tedavisi, mukus klirensi ve akciğer fonksiyonunu iyileştirmeye yönelik müdahaleler esas tedavi yöntemleridir. P. aeruginosa enfeksiyonunun yönetimi, özellikle ilk izolasyon ve alevlenmeler sırasında kritik öneme sahiptir. Farklı yerel kılavuzlar ve açıkça tercih edilen bir eradikasyon protokolünün olmaması nedeniyle uzmanlar arasında önemli ölçüde farklılık göstermektedir (8).

Hastalar, klinik semptom, radyolojik ilerleme ve fonksiyonel değişiklikler açısından dikkatle izlenmelidir. Tedavi edilebilir altta yatan durumlar ele alınmalıdır. Böylelikle hastalığın ilerlemesi önlenilmekte ve bronşiektazi potansiyel olarak tersine çevrilebilmektedir. Tedavi edilebilir altta yatan durumlar arasında kistik fibrozis, immünoglobulin eksikliği ve alerjik bronkopulmoner aspergillozis yer almakta, GÖR ve aspirasyonun azaltılması bronşiektazi kontrolüne yardımcı olmaktadır. Alfa-1 antitripsin eksikliğinde ve primer silier diskinezi için potansiyel tedaviler konusunda veri eksikliği

bulunmasına rağmen, her iki durumun çok sistemli etkisi göz önüne alındığında genetik danışmanlık ihtiyacı önemlidir. Kronik rinosinüzit tedavisi bronşiektazi semptomları üzerinde olumlu bir etkiye sahip olmakta, ancak yakın tarihli bir retrospektif incelemede rinosinüzit ve bronşiektazi olan hastaların sinüs cerrahisinin genel alevlenme sıklığını azaltmadığı gösterilmektedir (18).

Hemoptizi bronşiektazinin bir komplikasyonu olduğundan, tedavi seçenekleri kanamanın şiddetine göre değerlendirilir; havayolu temizliğinin geçici olarak durdurulması gerekebilir ve şiddetli kanama için bronşial arter embolizasyonu gerekebilir (18, 86).

2.8.1 Antibiyotikler

Bronşiektazi tedavisinde antibiyotik seçimi, geniş yelpazedeki patojenler, dirençli organizmaların varlığı ve hasarlı akciğer yapısı nedeniyle karmaşıklığını korumaktadır. *P. aeruginosa* gibi bazı patojenlerin mukus tarafından “korunması” da başka bir zorlayıcı faktör olması yanında, hastaların bir kısmında aynı anda birden fazla patojenle kolonize olabilmektedir. Mikrobiyolojik balgam analizi düzenli olarak yapılmalı ve ciddi hastalığı olanlarda bronkoskopi ile örneklerinin alınması düşünülmelidir. Bakteriler akciğerin ekstraselüler veya intraselüler bileşenlerinde yaşamaktadır. Ağırlıklı olarak ekstraselüler (örneğin *Staphylococcus* ve *Streptococcus*) patojenlerin yanında, intraselüler (örneğin *Chlamydia* ve *Legionella*) ve *H. influenzae* gibi hem ekstraselüler, hem de intraselüler şekilde bulunmaktadır. İntraselüler patojenler, beta-laktamlar gibi hücresel penetrasyonu zayıf olan birçok antibiyotikten korunmaktadırlar. Bir b-laktamın, iyi hücresel penetrasyona sahip bir antibiyotikle (örneğin tetrasiklin, makrolid veya kinolon) birlikte verilmesi, geniş bir patojen yelpazesini kapsayabilmektedir. Antibiyotiklerin sadece alevlenmelerde mi yoksa bakteriyel enfeksiyonla ilişkili kronik inflamasyonu kontrol etmek için daha düzenli olarak mı kullanılacağı konusunda tartışmalar devam etmektedir. Antibiyotiklerin düzenli kullanımına ilişkin en büyük endişe, direnç gelişimidir (29, 87).

Günlük semptomları ve sık alevlenmeleri (yılda üç veya daha fazla) olan hastalar için, yaşam kalitesini iyileştirmek ve akciğer hasarındaki artışı önlemek için ek tedaviler gerekmektedir. Makrolidler, bronşiektazi gibi kronik akciğer hastalığı olan hastalarda immünomodülatör etkiler göstermektedirler. Bu etkiler arasında mukus üretiminin modifikasyonu, biyofilm üretiminin inhibisyonu, inflamatuvar mediyatörlerin baskılanması ve lökositlerin modülasyonu bulunur (88-92). Üç klinik araştırma, KFDB’de makrolidlerin kullanımını destekleyen güçlü kanıtlar sunmuştur (93-95). İki deneme çalışmasında, Azitromisin’in 250 mg günlük olarak 12 ay boyunca ve 500 mg haftada iki kez 6 ay boyunca plasebo ile karşılaştırıldığında, her iki rejimin de alevlenme oranında azalma sağladığı gösterilmiştir (93, 94). Üçüncü bir randomize kontrollü plasebo çalışması, 117 yetişkin KFDB hastasına günlük 250 mg Eritromisin verilmesinin etkisini 12 ay boyunca incelemiş ve alevlenme oranlarında bir azalma gözlenirken, makrolid dirençli orofaringeal streptokokların oranında artış gözlenmiştir (95). Uzun süreli makrolid tedavisinin meta-analizi, Pseudomonas enfeksiyonu olan ve olmayan hastalarda benzer sonuçlarla alevlenme oranlarında önemli ölçüde düşüş bildirilmiştir (96). On iki aylık Azitromisin kullanım çalışmasında, kronik makrolid kullanımının dirençli bakteri suşlarının gelişimine yol açabileceği endişelerini artıran makrolid dirençli orofaringeal organizmalarda artış bildirilmiştir (93). Ayrıca, kronik makrolid kullanımı, makrolid dirençli NTM suşlarının gelişimini fırsat sağlayabileceğinden, tedaviye başlamadan önce mikobakteriyel balgam kültürleri ile değerlendirilmesi önerilmektedir (97). Makrolid grubu elektrokardiyografide (EKG) QT interval uzaması yapabilmektedir. Kardiyovasküler risk faktörleri olan bir hastada bu risk göze alınarak değerlendirilmeli, hastalara bazal EKG yapılmalıdır. Mevcut uzlaşma raporları ve kılavuzlar, P. aeruginosa negatif bronşiektazili hastalar için yılda üçten fazla alevlenme görülmesi halinde makrolid (Azitromisin veya Eritromisin) tedavisini önermektedir (98). Yakın zamanda yapılan meta-analiz, kronik makrolid tedavisinin Pseudomonas enfeksiyonu olan bireylerde de düşünülebileceğini, ancak bu tedavinin sonuçları ile dengelenmesi gerektiğini belirtmektedir (96). Azitromisin kullanım şekli haftada üç kez 500 mg veya günde 250 mg olarak önerilmektedir (99). Randomize çalışmalar olmamasına rağmen, genellikle 14 günlük bir antimikrobiyal tedavi süresi önerilir (2, 29). Makrolidlerin genel olarak güvenli

olduğu ve daha uzun sürelerde kabul edilebilir yan etki profiline sahip olduğu görülmektedir, ancak başlandığı zaman direnç, gastrointestinal, kardiyak ve işitmede bozukluk gibi yan etki riski göz önünde bulundurulmalıdır (99).

2.8.2. İn hale Antibiyotikler

İnhale antibiyotikler, sistemik yan etkileri en aza indirerek havayolu bakteriyel yükünü etkili bir şekilde azaltabilmektedir. 2000 yılından bu yana, bronşiektazi alevlenmeleri olan hastaların tedavisi olarak inhale antibiyotiklerin kullanımı üzerine çeşitli çalışmalar yayımlanmıştır. Bu çalışmaların tümü, kistik fibrozis ile ilişkili bronşiektazide inhale antibiyotiklerin uzun süreli başarılı kullanımına dayandırılmıştır. Erken bir klinik çalışma, KFDB’de günde iki kez uygulanan nebülize Tobramisinin *Pseudomonas* yükünü azalttığını, ancak akciğer fonksiyonlarında bir iyileşme sağlamadığını bildirmiştir. İn hale Gentamisin ve inhale Kolistin umut vaat ederken, inhale Tobramisin, Aztreonam ve Siprofloksasin (kuru toz ve nebülizasyon için lipozomal formülasyon) klinik denemelerde belirlenen hedeflere ulaşamamıştır (100-106). Çok merkezli bir klinik çalışmada (RESPIRE 1), KFDB’li hastalar 48 hafta boyunca 14 ve 28 gün döngüsel bir rejimde kuru toz Siprofloksasin alacak şekilde randomize edilmiş, ilk alevlenme süresi ve alevlenme sıklığı değerlendirilmiştir. 14 günlük grupta ilk alevlenme süresinde istatistiksel olarak anlamlı bir gecikme bildirmiş, ancak 28 günlük grupta kontrol grubuna kıyasla fark bulunmamıştır (105). RESPIRE 2 çalışması, aynı çalışma tasarımı ve son noktalarını kullanarak KFDB’li hastalarda kuru toz Siprofloksasini değerlendirmiş, ancak RESPIRE 1’den daha fazla Asya ve Doğu Avrupa’da hasta katılmış ve istatistiksel analiz yapılmıştır. RESPIRE 2 bulguları, Siprofloksasinin ne 14 günlük, ne de 28 günlük rejimlerinin ilk alevlenme süresini artırma veya alevlenme sıklığını azaltmada birincil son noktalara ulaşamadığını göstermiştir (104). Daha yakın zamanda, 48 hafta boyunca yürütülen iki faz 3 denemesi (ORBIT-3, ORBIT-4), KFDB hastalarda lipozomal Siprofloksasinin ilk alevlenme süresi üzerindeki etkisini incelemiş, ancak toplu analizde lipozomal Siprofloksasin ve kontrol grupları arasında birincil son nokta açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (106). Özetle, bu klinik çalışma sonuçları inhale antibiyotiklerin iyi tolere edildiğini ve hava havayolu bakteriyel yükünü azalttığını göstermektedir. İn hale

antibiyotik çalışmalarının kapsamlı bir meta-analizi, bakteriyel yüklerde azalma ve alevlenme oranında küçük ama istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş bildirmiş, ancak plaseboya kıyasla yaşam kalitesinde anlamlı bir iyileşme gözlemlememiştir (107). Ayrıca, tedavi kolunda antibiyotik direnci artmış, ancak bu tedavi başarısızlığı ile ilişkilendirilmemiştir. Bu meta-analizin sınırlılıkları KFDB’de altta yatan nedenlerin çeşitliliği ve heterojenitesinin yüksek olmasıdır. Bu bulgular, kronik P. aeruginosa enfeksiyonu olan hastalarda yıllık üçten fazla alevlenme durumunda uzun süreli inhale antibiyotik tedavisinin (>3 ay) başlatılmasını önermektedir (98). Uzun süreli makrolid tedavisi ile inhale antibiyotikler arasında seçim yaparken, hastaların bireysel hastalık özellikleri, ilaçların kontrendikasyonları ve yan etkileri dikkate alınmalıdır (18).

35 hastayı içeren küçük randomize, kontrollü çalışmada, P. aeruginosa’nın ilk veya yeni üremesi olan hastalara 2 hafta boyunca intravenöz Seftazidim veya Tobramisin ardından 3 ay boyunca nebulize Tobramisin uygulanmış, 1 yıl sonunda %55 oranında kalıcı kültür negatifliği sağlamıştır (108).

2.8.3. Havayolu Klirensi - Mukolitik Ajanlar

Bronşiektazi hastalarında havayolu yüzeyinde bronş epitelinin sıvı reabsorpsiyonuna bağlı mukus konsantrasyonu artmakta ve mukosiliyer klirens bozulmaktadır (109). Havayolu sekresyonlarının temizlenmesini kolaylaştırmak için hidrasyon ile mukus konsantrasyonunu azaltmak veya farmakolojik ajanlarla mukus viskozitesinin düşürülmesi gibi stratejiler düşünülmüştür. KFDB’li hastalarda nebulize hipertonic salin (%7) ve izotonik salin kıyaslaması yapılmış, hipertonic salinin akciğer fonksiyonları ve yaşam kalitesini iyileştirdiği, antibiyotik kullanımı ve acil servis başvurusunu azalttığı görülmüştür (110). Başka bir araştırma grubu, 12 ay boyunca günlük olarak nebulize hipertonic (%6) ve izotonik (%0,9) salin uygulanan KFDB’li 40 hastanın uzun vadeli etkilerini karşılaştırmış ve her iki grupta yaşam kalitesi, akciğer fonksiyonları ve alevlenme oranındaki iyileşmenin benzer olduğu görülmüştür (111). Bu bulgular, nebulize salin çözeltilerinin güvenli ve etkili mukolitik ajanlar olduğunu, ancak solüsyonun tonisitesinin belirsiz olduğunu göstermektedir. İnhalasyonel mannitol de havayollarını

nemlendirmek için farmakolojik bir ajan olarak kullanılmış, 461 hastayı içeren randomize bir çalışmada 12 aylık dönemde alevlenme oranında azalma sağlamadığı bildirilmiştir (112). Klinik uygulamada kullanılan diğer mukolitik ajanlar olan N-asetilsistein için klinik fayda gösteren bir çalışma bulunmamaktadır (113). KF'li hastalarda akciğer fonksiyonlarını iyileştiren ve alevlenme sıklığını azaltan ticari bir mukolitik ajan olan rekombinant insan DNase (rhDNase, Pulmozyme, Genentech, San Francisco, CA) KFDB'de ters bir etki göstermiş, randomize edilen inhale rhDNase alanların kontrol grubu ile kıyaslanması sonucu daha sık alevlenme, hastane yatışı, antibiyotik ve kortikosteroid kullanımı gözlenmiştir (114-116). Bu sonuç derneklerin KF bronşiektazisi için geçerli olan tedavilerin KFDB'de faydalı olamayacağı görüşüne ve KFDB'de rhDNase kullanımına karşı çıkmalarına sebep olmuştur (5, 97, 98).

2.8.4. Havayolu Klirensi - Pulmoner Rehabilitasyon

Pulmoner Rehabilitasyon Bu tedavisinin amacı, öksürük ve nefes darlığını azaltmak ve daha fazla hava havayolu hasarını önlemek için sekresyonları harekete geçirmektir. Yayınlanmış kılavuzlar, hava havayolu temizliğini bronşiektazi tedavisinde anahtar bir terapi olarak desteklemekte, ancak önerinin kanıt düzeyi zayıf kalmaktadır. Hava havayolu temizleme teknikleri, fizyoterapi dahil olmak üzere, özellikle aşırı sekresyonları olan bronşiektazi hastalarını yönetmede hayati öneme sahiptir. Egzersiz, zorla ekspirasyon (Huff öksürüğü), göğüs fizyoterapisi (postural drenaj, el veya mekanik göğüs vurma), pozitif ekspiratuar basınç (PEP), osilatuar PEP (flüt valfi) ve yüksek frekanslı göğüs duvarı osilasyonu (HFCWO) gibi çeşitli hava havayolu temizleme stratejileri geliştirilmiştir. Hava havayolu temizleme tekniklerine ilişkin kanıtların çoğu kistik fibrozis hastalarının bakımında toplanmış ve bu tekniklerin birbirine üstünlüğü gözlenmemiştir (117, 118).

Bu tedavilerin avantajı, hastaların bu yöntemleri bağımsız olarak uygulayabilmesi, genellikle güvenli ve kolay öğrenilebilir olmasıdır. Bronşiektazi hastalarının haftada iki kez katıldığı, 6-8 haftalık pulmoner rehabilitasyon seanslarını tamamlayan 95 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirilmiş, yürümede 53 metrelik bir iyileşme

görülmüştür (119). Faydaları altı aya kadar sürdüğü için pulmoner rehabilitasyon, bronşiektazi yönetiminin önemli bir bileşenidir (6, 14, 29).

2.8.5. İn hale Bronkodilatörler ve Kortikosteroidler

KFDB hastalarında inhale tedavilerin kullanımı astım veya KOAH gibi eşlik eden hastalıkların varlığına bağlı değişiklik gösterir. ABD bronşiektazi Araştırma Kayıtları'na göre hastaların %61'ine bronkodilatör reçete edilmiştir (27). Kısa ve uzun etkili inhale bronkodilatörler mukosiliyer klirensi iyileştirmek ve semptomatik rahatlama sağlamak için kullanılsa da bu tedavinin faydası açıkça gösterilmemiştir (120, 121).

KFDB'de nötrofilik havayolu inflamasyonu baskın olmasına rağmen eozinofilik havayolu infalamasyonunda etkili olan, semptomatik rahatlama ve sonuçlarını iyileştirmek için inhale kortikosteroidler reçete edilmektedir. Bronşiektazi Araştırma Kayıtları'nda hastaların %39'una inhale kortikosteroid reçete edilmiş; astım ve KOAH tanısı sırasıyla %29 ve %20 olarak raporlanmıştır (27). Bronşiektazili hastalarda inhale kortikosteroid uygulamasının kısa dönem (<6 ay) ve uzun dönem (>6 ay) etkilerinin sistematik bir incelemesinde, solunum fonksiyon testleri, alevlenme sıklığı ve hayat kalitesinde bir iyileşme görülmemiştir (122). Avrupa Solunum Derneği'nin bir uzlaşısı belgesinde, kanıt kalitesinin düşük olmasına rağmen, astım veya KOAH'ın eşlik etmediği KFDB hastalarında inhale kortikosteroid uygulanmaması gerektiğini belirtmişler (98).

2.8.6. Uzun Süreli Oksijen Tedavisi

Şiddetli bronşiektazi hastalarında ilerleyici solunum yetmezliği meydana gelebilmektedir. Çok merkezli çalışmalar, bronşiektazi ve KOAH birlikteliği olan hastaların yaklaşık %37'sinin, KOAH'ın eşlik etmediği KFDB'lerde ise %8'inin uzun süreli oksijen tedavisi (LTOT) aldığını göstermektedir (22). Gözlemsel bir çalışma, bronşiektazili hastalarda alevlenmeyle birlikte ortaya çıkan akut solunum yetmezliğinin non-invazif ventilasyon (NIV) ile yönetilmesinin mümkün olduğunu bildirmiştir (123).

2.8.7. Cerrahi Tedavi

Medikal tedavilerin ilerlemesiyle birlikte, medikal tedavinin yetersiz kaldığı, belli alana lokalize şiddetli bronşiektazi hastalarında cerrahi rezeksiyon tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir (124). 4799 hastanın incelendiği bir meta-analizde, ameliyat sonrası mortalite ve morbidite oranlarının sırasıyla %16.7 ve %1.5 olduğu görülmüş ve hastaların %66,5'inin ameliyattan sonra asemptomatik hale geldiği rapor edilmiştir (125). Lobektomi en yaygın prosedür olup, minimal invaziv ve daha düşük komplikasyon oranları nedeniyle video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) sıklıkla tercih edilir. Tıbbi tedavi semptomları kontrol edemediğinde veya belirli akciğer segmentlerine lokalize tekrarlayan enfeksiyonlar olduğunda cerrahi müdahale düşünülür (14, 29).

Akciğer nakli, bronşiektazi de dahil son dönem akciğer hastalıkları için bir tedavi yöntemidir (126). 1995 ve 2018 yılları arasında Uluslararası Kalp ve Akciğer Nakli Derneği kaydına bildirilen tüm akciğer nakillerinin %2.7'sini bronşiektazi oluşturmaktadır (127).

2.8.8. Alevlenme

Sık alevlenme yaşam kalitesinde azalma, hastane yatışında artış ve daha yüksek mortaliteye yol açmaktadır. Akut alevlenmede balgam hacminde artış veya renginde değişiklik, yorgunluk, nefes darlığı, plöritik göğüs ağrısı ve hemoptizi görülebilmektedir. Alevlenme olan hastada, tedavi planlarken önceki balgam kültürleri, önceki tedavi protokollerinin başarısı veya başarısızlığı ve antibiyotik alerjisi dikkate alınmalıdır. Antibiyotik tedavisi oral veya parenteral yolla 10-14 günlük bir kürü içermekte, inhalasyon yoluyla uygulama akut alevlenme için önerilmemektedir (6).

Alevlenmenin önlenmesi önemli bir yönetim stratejisidir ve tütün kullanımının bırakılması, pnömokok ve influenza aşılarının güncellenmesini önerilmektedir. Ayrıca, alevlenme öyküsü olan hastalara, günlük havayolu klirens tekniklerinin kullanımı hakkında eğitim verilmeli ve poliklinik başvurularında bakteriyel ve mikobakteriyel

balgam örnekleri alınmalıdır. Önceleri döngüsel oral antibiyotikler profilaksi stratejisi olarak düşünülmüş, ancak şu anda önerilmemektedir (98).

2.8.9. P. aeruginosa Eradikasyonu

KFDB hastalarında P. aeruginosa enfeksiyonunun diğer bakteriyel enfeksiyonlara kıyasla, sık alevlenme, artmış hastane yatışı, solunum fonksiyonlarında bozulma ile sık ilişkisi mevcuttur. Ancak, kronik bronşiyal enfeksiyonda bu mikroorganizmanın tam eradikasyonunu gerçekleştirmek oldukça zordur. KF çalışmalarından elde edilen sonuçlara dayanarak, P. aeruginosa'nın erken eradikasyonu oral Siprofloksasin ile başlanıp ve ikinci basamak tedavi olarak intravenöz veya nebulize antipseudomonal antibiyotiklerin kullanımı önerilmektedir (5, 108).

289 hastanın yer aldığı 6 gözlemsel çalışmanın meta-analizinde 12 aylık sürede P. aeruginosa eradikasyonunun %40 olduğu, sistemik ve inhale antibiyotik tedavisinin birlikte kullanılmasının, sadece sistemik antibiyotiklere göre daha yüksek, sırasıyla %48 ve %27 eradikasyon oranına sahip olduğu görülmüştür (128).

2.8.10. Yeni tedavi ajanları

Nötrofilleri hedef alan tedavilerin bronşiektazi tedavisinde önemli bir rolü olabileceği düşünülmektedir. Dipeptidil peptidaz 1'in geri dönüşümlü bir inhibitörü olan oral Brensocatib'in yakın zamanda yapılan bir faz 2 çalışmasında, çalışmaya katılmadan önceki yıl içinde iki veya daha fazla alevlenme öyküsü olan hastalarda umut verici sonuçlar göstermiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında bir sonraki alevlenmeye kadar geçen süre, kabul edilebilir bir yan etki ile daha uzun olduğu görülmüştür (129). Brensocatib'in faz 3 çalışması devam etmektedir. Bronşiektazide dikkate alınan diğer potansiyel terapötikler arasında yeni dipeptidil peptidaz 1 inhibitörleri, CXC kemokin reseptörü 2 antagonizması ve eozinofilleri hedef alanlar da dahil olmak üzere immünomodülatör ilaçlar yer almaktadır (130).

2.9. Prognoz

Bronşiektazi önemli ölçüde morbiditeye neden olabilirken, sağkalım açısından olumlu prognoza sahiptir. Büyük bir prospektif çalışmada, dört yıl içinde 608 hastada 62 ölüm (%10.2) gerçekleşmiş, ancak ölümlerin %81'i 70 yaşın üzerinde meydana gelmiştir (72). Mortalite açısından bağımsız risk faktörleri: ileri yaş; düşük FEV-1; hastaneye yatış öyküsü; çalışmadan önceki süreçte yılda üç veya daha fazla alevlenme olarak belirlenmiştir. Yazarlar bu verileri kullanarak bronşiektazi Şiddet İndeksi (BSI) geliştirmiş, mortalite, hastane yatışı ve alevlenmeleri tahmin etmek için üç risk grubuna (düşük/orta/yüksek) ayırmışlar (2). Yapılan bir çalışmada *Pseudomonas* varlığı, fazla balgam, toraks BT'de yaygın bronşiektazi, hastaneye yatışta artış ve yaşam kalitesinde düşüş ile ilişkilendirilmiştir (29).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırma yeri ve zamanı

Çalışmaya Ocak 2018 - Ocak 2023 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında bronşiektazi tanısı ile takip edilen erişkin hastalar dahil edilmiştir. Hastalara ait temel demografik ve klinik veriler, laboratuvar sonuçları hasta dosyaları ve/veya Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Otomasyon Sistemini kullanarak elektronik veri tabanından retrospektif olarak elde edilmiştir.

Araştırma numarası SBA 24/467 olan çalışmanın protokolü Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma Etik Kuruluna sunularak 07.05.2024 tarihli toplantı ve 2024/08-11 sayılı kararla araştırma onayı alınmıştır.

3.2. Araştırma Evreni, Örneklemi, Araştırma Grubu

Çalışma planlandıktan ve etik kurul izni alındıktan sonra 1 Ocak 2018 - 1 Ocak 2023 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları kliniğinde başvurusu olan bronşiektazi tanısı almış hastalar çalışmaya dahil edilmiş, KF tanısı olan bronşiektazi hastaları çalışma evreninin dışında bırakılmıştır. Son başvurusundan geriye yönelik 3 yıllık tetkik ve takip bilgilerinin olduğu hastalar seçilmiştir. Bu hasta grubu alevlenme ve/veya hastane yatışı olup olmaması şeklinde iki gruba ayrılmış, her bir grupta P. aeruginosa kültür sonucu değerlendirilmiştir.

Dahil edilme kriterleri:

18 yaş ve üzerinde olmak

Bronşiektazi tanısı olması

Son başvurudan geriye yönelik 3 yıllık takip verilerinin olması

Dışlanma kriterleri:

Kayıtlarda yeterli bilgilerin mevcut olmaması

Kistik fibrozis tanısı olması

3.3. Araştırma Tipi

Bu çalışma tek merkezli retrospektif vaka kontrolü çalışması olarak tasarlanmıştır. Çalışma kapsamında Hacettepe Üniversitesi Göğüs Hastalıkları kliniğinde takipli KF dışı bronşiektazi (KFDB) tanısı olan hastaların verileri değerlendirilmiştir.

3.4. Araştırma Yöntemi ve Veri Toplama Araçları

Araştırma numarası SBA 24/467 olan çalışma için gerekli etik kurul onayı, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma Etik Kurulu 2024/08-11 sayılı kararıyla alınmıştır.

01.01.2018 – 01.01.2023 tarihleri arasında başvurusu olan, ICD-10 tanı sistemi üzerinden J47 (Bronşiektazi) kodu ile tarama yapıldı. Beraberinde E84 (Kistik fibrozis) kodu olan KF tanısı olan hastalar çıkarıldı. Ayrıca son başvurusundan geriye yönelik 3 yıllık takip bilgilerinin eksik olduğu veya yeni başvuran (<1 yıl takip süresi olan) toplam 52 hasta da çalışmadan çıkarıldı. Toplam 130 hastanın verisi üzerinde inceleme yapıldı.

3.4.1. Demografik veriler

- a) Yaş
- b) Cinsiyet
- c) Doğum yeri
- d) Yaşadığı yer
- e) Meslek

Meslekler için “Mesleklerin Uluslararası Standart Sınıflandırması” kullanıldı (131). Öğrenci, ev hanımı ve emekliler – çalışmayanlar olarak belirlendi. Diğer meslekler “yöneticiler”, “profesyoneller”, “teknisyenler ve yardımcı profesyoneller”, “ofis destek personeli”, “hizmet ve satış çalışanları”, “nitelikli tarım, ormancılık ve balıkçılık çalışanları”, “zanaat ve ilgili işçi sınıfı”, makina ve teçhizat operatörleri, montajcılar”, “basit işlerde çalışanlar”, “silahlı kuvvetler meslekleri” şeklinde kategorize edildi.

f) Vital durum: Hayatta/öldü

3.4.2. Klinik parametreler

a) İlk başvuru tarihi

b) Son başvuru tarihi

c) Sigara kullanım durumu

d) “Astım”, “KOAHA”, “Primer siliyer diskenezi (PCD)”, “Kartagener sendromu”, “yaygın değişken immün yetmezlik (CVID)”, “tüberküloz”, “Ailevi Akdeniz ateşi (FMF)”, “Bronşiyolitis obliterans”, “romatoid artrit” gibi etiyolojik nedenler, eşlik eden hastalıklar ve sendromlar

e) Bronşiektazi alevlenmesi

Retrospektif incelemede kliniğimizin bu bulgulardan dört veya daha fazlasının olmasını bronşiektazi alevlenmesi olarak kabul ettiğİ görüldü: balgam miktarında artış, nefes darlığı, öksürükte artış, ateş > 38°C, egzersiz toleransında azalma, halsizlik, solunum fonksiyonunda bozulma, solunum seslerinde veya radyolojik belirtilerde değışiklik (1).

f) Hastane yatışı

Retrospektif incelemede kliniğimizin bu kriterlere göre hastane yatışına karar verdiğİ görüldü: oksijen ihtiyacında artış gelişen klinik bozulma; oral antibiyoterapiye altında klinik ve radyolojik kötüleşme; intravenöz (IV) antibiyotik kullanım gerektirecek klinik bozulma

g) Hasta dosya ve elektronik arşiv kayıtlarında vücut kitle indeksi (VKİ) ve MRC/mMRC (Medical/modified medical Research Council) dispne sklasına dair veriler olmadığından bronşiektazi şiddetinin belirlenmesinde yaygın kullanılan BSI ve FACED ölçekleri çalışmamızda kullanılamadı.

3.4.4. Radyolojik değerlendirme

- a) İlk toraks BT tarihi, radyolojik yorumu, sağ ve/veya sol lob tutulumu
- b) Son toraks BT tarihi, radyolojik yorumu, sağ ve/veya sol lob tutulumu
- c) Son 3 yıldıki toraks BT tetkikleri

3.4.5. Solunum fonksiyonu değerlendirmesi

Erişkin Göğüs Hastalıkları kliniğimizde yapılan solunum fonksiyon testleri (SFT) Vyntus SPIRO cihazda yapıldı. Sonuçlara cihazın bilgisayar elektronik arşivinden ulaşıldı. 18 yaş altında tanı almış, ancak takibinde erişkin yaş grubuna geçmiş olan hastaların nceki SFT’leri ocuk Göğüs Hastalıkları bölümünde yapılmış, ancak o veriler elektronik sisteme aktarılmamış, bu sebeple hasta anamnezindeki kaydedilmiş veriler kullanıldı. Bu kayıtlarda FEV1 ve FVC parametrelerinin litre cinsinden verileri eksik olduğu için bu veriler değerlendirilmeye katılmadı. Hastaların ilk ve son SFT sonuçlarında FEV1 (%), FVC(%) ve FEV1/FVC parametreleri değerlendirmeye alındı.

3.4.6. Mikrobiyolojik değerlendirme

Hastaların kültür rapor sonuçları değerlendirildi. *P. aeruginosa*, *H. influenza*, Metisilin duyarlı *S. aureus* (MSSA), Metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA), *Aspergillus*, *Acinetobacter*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae* ve “diğer patojenler” olarak kategorizasyon yapılarak son 1 yıl ve son 2-3 yılremeleri incelendi.

3.4.7. Tedavi

İnhaler Tobramisin ve Kolistin tedavisi uygulanmasına dair veriler toplandı.

3.5. Verilerin Analizi

İstatistiksel analizler IBM ® SPSS programının 23. yazılımını kullanılarak yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik (cinsiyet, yaş, sigara içme vb.) verileri analiz edilirken tanımlayıcı istatistik yöntemleri kullanılmıştır. Araştırmanın primer sonlanım noktası, *P. aeruginosa* enfeksiyonunun KFDB hastalarında alevlenme ve hastane

yatışı üzerindeki etkisinin değerlendirilmesidir. Tanımlayıcı analizler kategorik değişkenlerde sıklık ve yüzde, sürekli değişkenlerde ise ortalama $\pm$ standart sapma (SS) veya ortanca (minimum-maksimum) değerleri ile sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Hasta gruplarında sayısal verilerin karşılaştırılması yerine göre Kategorik değişkenlerde bağımsız grup karşılaştırmaları χ^2 veya Fisher testleri kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerde ise gruplar Student-t testi ile analiz edildi.

PA kültür sonucu pozitif olan, negatif olan ve kültür sonucu olmayan şeklinde düzenlenmiş 3 grubun karşılaştırılmasında anlamlılık değeri “ $p1$ ” olarak işaretlendi. Üç grup arasındaki karşılaştırmada anlamlı fark görüldüğünde kültür sonucu olan (pozitif veya negatif) ve olmayan grup arasında karşılaştırma yapıldı ve anlamlılık değeri “ $p2$ ” olarak işaretlendi. Üç grup arasındaki karşılaştırmada anlamlı fark görüldüğünde PA kültür sonucu pozitif ve negatif olan iki grup arasındaki karşılaştırmada anlamlılık değeri “ $p3$ ” olarak işaretlendi.

Yapılan ek istatistiksel analizde 3 farklı hasta grubu daha oluşturuldu. Son 2-3 yılda PA kültür sonucu negatif olup, son 1 yıldaki PA sonucu da negatif olan hastalar PA (-) grubu olarak belirlendi. Son 2-3 yıldaki PA kültür sonucu negatif olup son 1 yılda pozitif olanlar PA (+) yeni hasta olarak tanımlandı. Son 2-3 yılda PA kültür sonucu pozitif olup, son 1 yıldaki kültürü pozitif olanlar da PA(+) kronik olarak tanımlandı. 3 grubun karşılaştırılmasında $p1$, PA (+) kronik ve PA (+) yeni grubun karşılaştırılmasında $p2$ anlamlılık değerleri kullanıldı.

İstatistiksel anlamlılık için tip-1 hata düzeyi 0.05 olarak belirlendi. Sürekli değişken şeklindeki etki büyüklüğü için %95 güven aralığı hesaplanarak sunuldu.

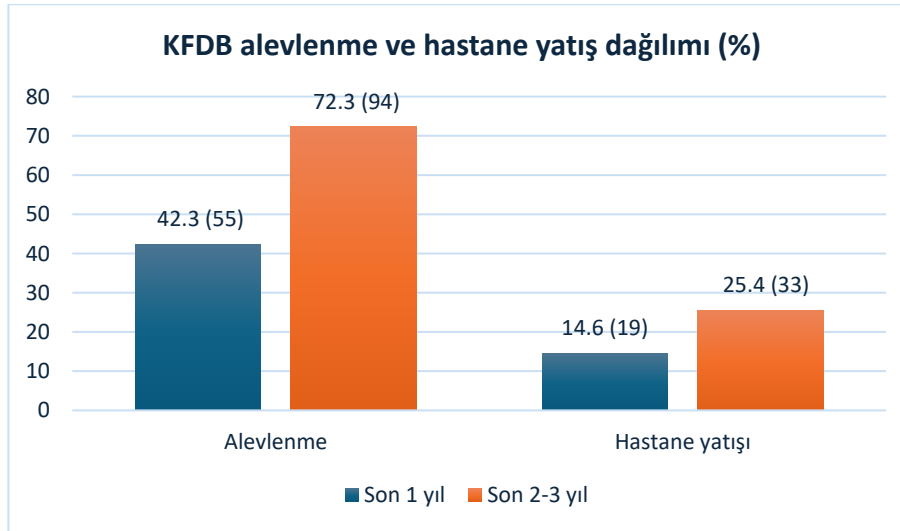
4. BULGULAR

KFDB hastalarında *P. aeruginosa* enfeksiyonunun alevlenme, hastane yatışı ve diğer parametreler üzerindeki etkisini araştırmak amaçlı yapılan retrospektif kohort çalışmamızın elde edilen bulguları aşağıda sunulmaktadır.

4.1. Verilerin Frekans Analizi

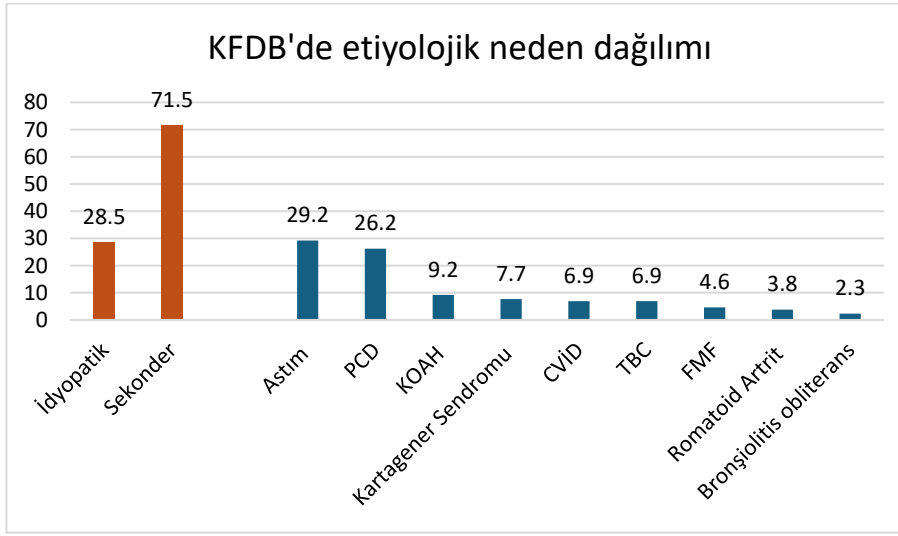
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları kliniğinde 2014-2023 yılları arasında takip edilen KFDB hastalardan 130 olgu dahil edildi. Toplam hastaların 83'ü (%63.8) kadın, 47'si (%36.2) erkekti ve yaş ortalaması 41.6 ± 19.4 idi. Sigara içicisi olmayan %66.9 (n=87)'du.

Çalışma grubundaki KFDB hastalarının %42.3'de (n=55) son 1 yılda en az bir defa alevlenme görülmüş, son 2-3 yıldaki alevlenme oranı ise %72.3 (n=94) olarak tespit edilmiştir. Hastane yatışları incelendiğinde son 1 yıldaki en az bir yatışı olan hastaların oranı %14.6 (n=19), son 2-3 yıldaki en az bir yatış oranı ise %25.4 (n=33) olarak tespit edilmiştir (Şekil 2).



Şekil 2. KFDB hastalarının alevlenme ve hastane yatış dağılımı

KFDB hastalarının etiyojik hastalarında eşlik eden hastalıklar sebepleri incelendiğinde %28.5'inde (n=37) idiyopatik bronşiektazi kabul edilmiş, %71.5'inde (n=93) en az bir etiyojik nedeneşlik eden hastalık tespit edilmiştir. Hastalıkların etiyojiye eşlik eden hastalıklara göre frekans analizi incelendiğinde %29.2'sinde (n=38) astım, %9.2'sinde (n=12) KOAH, %26.2'sinde (n=34) PCD, %7.7'sinde (n=10) Kartagener sendromu, %6.9'unda (n=9) CVID, %6.9'unda (n=9), %4.6'sında (n=6) FMF, %2.3'ünde (n=3) bronşiolitis obliterans ve %3.8'inde (n=5) romatoid artrit görülmüştür (**Şekil 3.**).

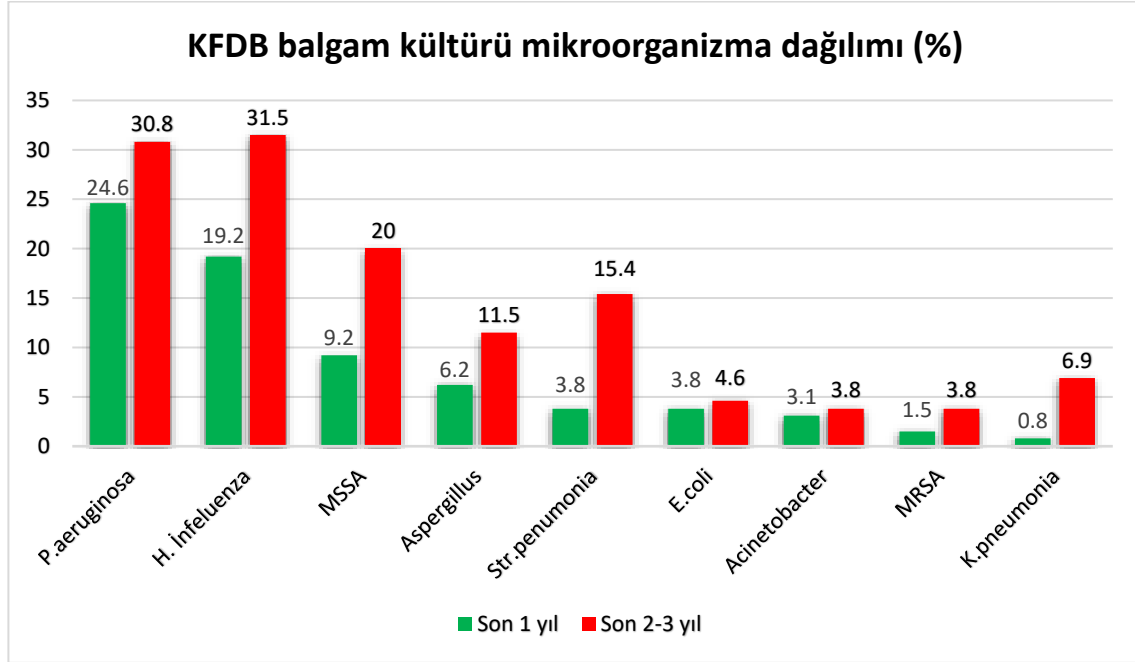


Şekil 3. KFDB eşlik eden hastalık dağılımı (%)

Son 1 yıldaki balgam kültür üreme sonuçlarına bakıldığında %24.6'sında (n=32) *P. aeruginosa* (PA), %19.2'sinde (n=25) *H. influenza*, %9.2'sinde (n=12) MSSA, %6.2'sinde (n=8) *Aspergillus*, %3.8'inde (n=5) *Strep. pneumonia*, %3.8'inde (n=5) *E. coli*, %3.1'inde (n=4) *Acinetobacter*, %1.5'inde (n=2) MRSA, %0.8'inde (n=1) *Klebsiella pneumonia*, üremesi tespit edilmiştir (**Şekil 4**).

Son 2-3 yıldaki balgam kültür üremelerine bakıldığında %30.8'inde (n=40) *P. aeruginosa*, %31.5'inde (n=41) *H. influenza*, %20'sinde (n=26) MSSA, %11.5'inde (n=15) *Aspergillus*, %3.8'inde (n=5) MRSA, %3.8'inde (n=5) *Acinetobacter*, %6.9'unda (n=9)

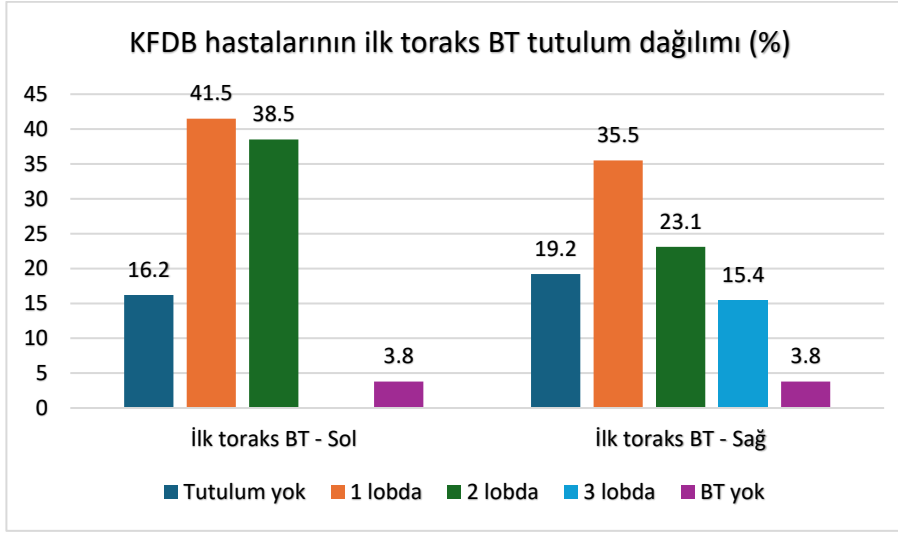
Klebsiella pneumonia, %15.4'ünde (n=20) Strep. pneumonia, %4.6'sında (n=6) E. coli üremesi tespit edilmiştir (Şekil 4).



Şekil 4. KFDB hastalarının balgam kültüründeki mikroorganizma dağılımı

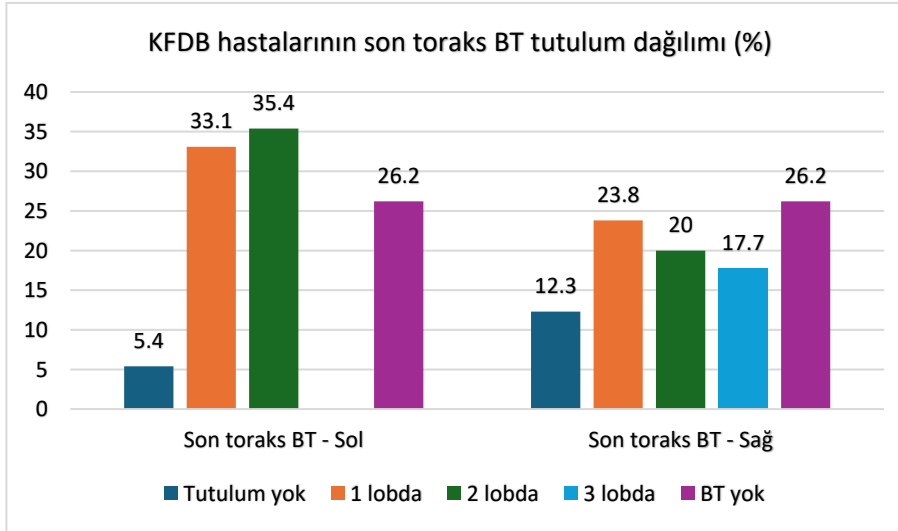
KFDB hastalarının toplam %11.6'sı (n=15) inhale tedavi almış, %10.8'i (n=14) inhale tobramisin veya kolisin, %0.8'i (n=1) tobramisin ve Kolistin tedavisi almış. Son 1 yılda balgam kültürü PA (+) olan 32 hastanın %31.2'si (n=10) inhale tedavi almış, PA(-) olan hastaların ise %8'i (n=4) inhale tedavi almıştı.

KFDB hastalarının ilk ve son toraks BT tetkik sonuçlarında akciğer radyolojik tutulumları incelendi. İlk toraks BT'de en sık tutulum sol akciğer ve 1 lobda tutulum olduğu görüldü. İlk toraks BT'de sol akciğerde tutulum olmayan %16.2, 1 lobda tutulum olan %41.5, 2 lobda tutulum olan %38.5, BT'si olmayan %3.8 olduğu tespit edildi. İlk toraks BT'de sağ akciğerde tutulum olmayan %19.2, 1 lobda tutulum %35.5, 2 lobda tutulum %23.1, 3 lobda tutulum %15.4, BT'si olmayan %3.8 olduğu görüldü (Şekil 5).



Şekil 5. KFDB hastalarının ilk toraks BT bronşiektazi tutulum dağılımı (%)

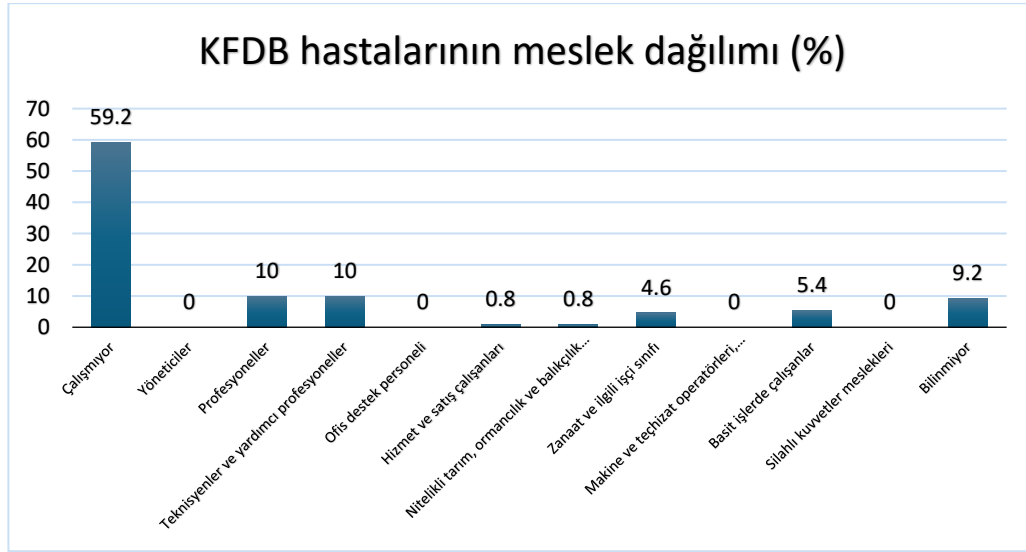
Son toraks BT’de en sık tutulum yine sol akciğerde görülür, ancak 2 lobda tutulum daha fazla olduğu fark edildi. Son toraks BT’de sol akciğerde tutulum olmayan %5.4, 1 lobda tutulum olan %33.1, 2 lobda tutulum olan %35.4, BT’si olmayan %26.2 olduğu tespit edildi. Son toraks BT’de sağ akciğerde tutulum olmayan %12.3, 1 lobda tutulum %23.8, 2 lobda tutulum %20, 3 lobda tutulum %17.7, BT’si olmayan %26.2 olduğu görüldü (Şekil 6).



Şekil 6. KFDB hastalarının son toraks BT bronşiektazi tutulum dağılımı (%)

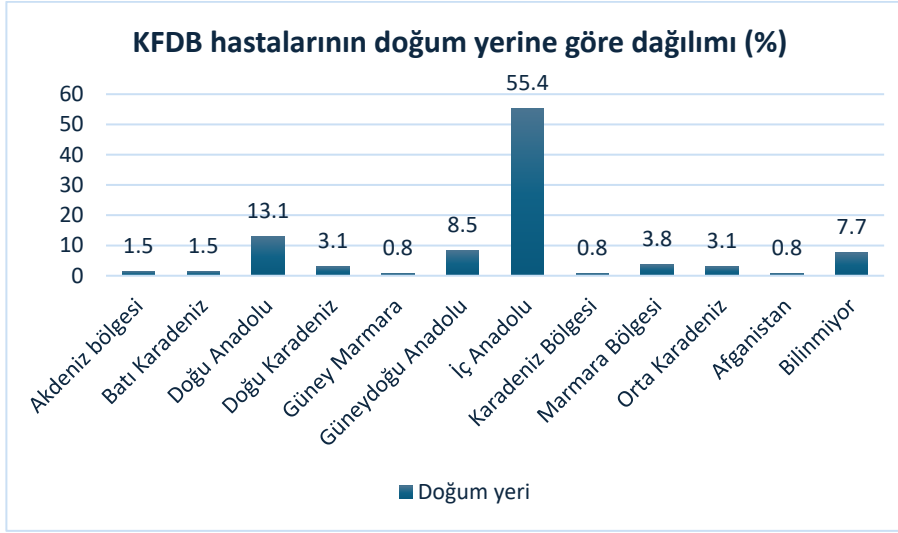
KFDB hastalarında toplam cerrahi eksizyon oranı %20.7 olarak bulunmuştur. Hastaların %7.7'sine (n=10) sağ lobektomi, %9.2'sine (n=12) sol lobektomi, %2.3'üne (n=3) bilateral lobektomi yapılmış, %1.5'ine (n=2) sağ pnömonektomi uygulanmıştır.

KFDB hastaları uluslararası standart meslek gruplarına göre kategorize edildiği zaman %59.2'sinin (n=77) çalışmayan, %10'unun (n=13) profesyonel olduğu, %10'unun (n=13) teknisyenler ve yardımcı profesyoneller, %0.8'nin (n=1) hizmet ve satış çalışanları, %0.8'nin (n=1) nitelikli tarım, ormancılık ve balıkçılık çalışanları, %4.6'sı (n=6) zanaat ve ilgili işçi sınıfı, %5.4'ü (n=7) basit işlerde çalışanlar olduğu, %9.2'sinin (n=12) bilinmediği görüldü (Şekil 7).



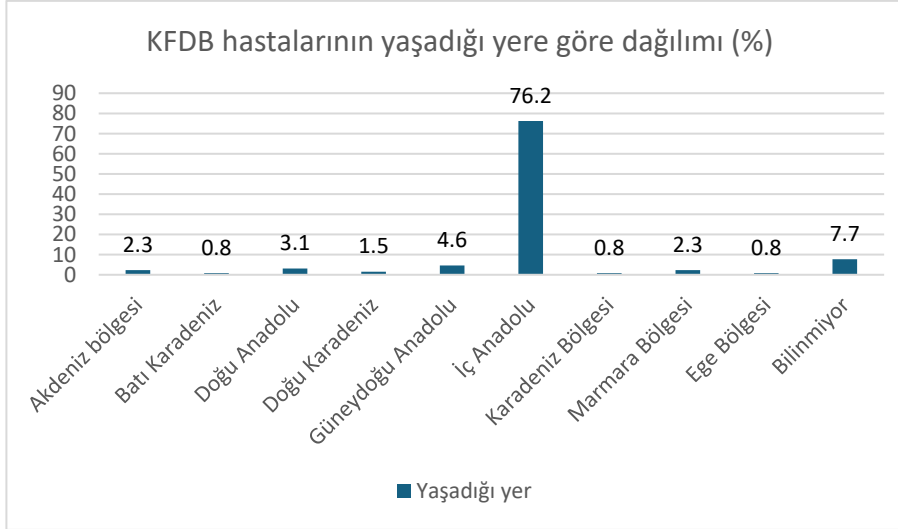
Şekil 7. KFDB hastalarının meslek dağılımı

KFDB hastalarının doğum yerlerinin %55.4'nün İç Anadolu, %13.1'inin Doğu Anadolu, %8.5'inin Güneydoğu Anadolu, %3.8'inin Marmara Bölgesi, %3.1'nin Doğu Karadeniz, %3.1'nin Orta Karadeniz, %1.5'nin Akdeniz bölgesi, %1.5'nin Batı Karadeniz, %0.8'inin Güney Marmara, %0.8'inin Karadeniz Bölgesi ve %0.8'inin Afganistan olduğu görüldü (Şekil 8).



Şekil 8. KFDB hastalarının doğum yerine göre dağılımı

KFDB hastalarının yaşadığı yerlerin %76.2'sinin İç Anadolu, %4.6'sının Güneydoğu Anadolu, %3.1'inin Doğu Anadolu, %2.3'ünün Akdeniz bölgesi, %2.3'ünün Marmara bölgesi, %1.5'inin Doğu Karadeniz, %0.8'inin Karadeniz bölgesi, %0.8'inin Ege bölgesi olduğu görüldü (Şekil 9).



Şekil 9. KFDB hastalarının yaşadığı yere göre dağılımı (%)

Hastaların sağkalım durumu sorgulandığında KFDB hastalarının %98.5'sinin (n=128) hayatta olduğu, %1.5'inde (n=2) eksitus gerçekleştiği görüldü. Bu hastanın her ikisinin de son 1 yıldaki PA kültür sonucunun pozitif olduğu görüldü.

4.2. P. aeruginosa Kültür Sonucu ile Diğer Parametreler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

KFDB hastalarının sol bir yıldaki P. aeruginosa (PA) kültür sonucu ile cinsiyet ve sigara kullanımı arasındaki ilişki sonuçları Tablo 1.'de sunulmuştur.

Tablo 1. P. aeruginosa kültür sonucunun cinsiyet ve sigara kullanımı ile olan ilişkisi

	Toplam	PA-kültür yok	PA (-)	PA (+)	p1
N (%)	130 (100)	48 (100)	50 (100)	32 (100)	
Cinsiyet					0.059
Kadın	83 (63.8)	36 (75)	26 (52)	21 (65.6)	
Erkek	47 (36.2)	12 (25)	24 (48)	11 (34.4)	
Sigara içme durumu					0.776
İçmemiş	87 (66.9)	32 (66.7)	35 (70)	20 (62.5)	
İçmiş	27 (20.8)	11 (22.9)	10 (20)	6 (18.8)	
Bilinmiyor	16 (12.3)	5 (10.4)	5 (10)	6 (18.8)	

p anlamlılık değeri <0.05; *p*1: üç grubun (PA kültür yok, kültür negatif, kültür pozitif) karşılaştırması; PA – Pseudomonas aeruginosa; “+” pozitif; “-” negatif

Tablo 1’de analiz edilen verilere göre son 1 yıldaki PA kültür sonucunun cinsiyete göre farklılık göstermediği tespit edildi (*p*1=0.059). Ayrıca son 1 yıldaki PA kültür sonucunun sigara kullanım durumuna göre anlamlı derecede farklılık göstermediği görüldü (*p*1=0.776).

KFDB hastalarının ilk ve son toraks BT’deki akciğer tutulumu ile PA kültür sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 2’de incelenmiştir.

Tablo 2. P. aeruginosa kültür sonucu ile toraks BT tutulumu arasındaki ilişkisi

	Toplam	PA-kültür yok	PA (-)	PA (+)	<i>p</i> 1
Toraks BT tutulumu – ilk					
Sağ					0.524
Yok	25 (19.2)	13 (27.1)	6 (12.0)	6 (18.8)	
Bir lob	50 (38.5)	17 (35.4)	23 (46)	10 (31.3)	
İki lob	30 (23.1)	10 (20.8)	13 (26)	7 (21.9)	
Üç lob	20 (15.4)	6 (12.5)	6 (12.0)	8 (25)	
BT yok	5 (3.8)	2 (4.2)	2 (4)	1 (3.1)	
Sol					0.375
Yok	21 (16.2)	8 (16.7)	9 (18)	4 (12.5)	
Bir lob	54 (41.5)	24 (50)	21 (42)	9 (28.1)	
İki lob	50 (38.5)	14 (29.2)	18 (36)	18 (56.3)	
BT yok	5 (3.8)	2 (4.2)	2 (4.0)	1 (3.1)	
Genel tutulum					0.132
Yok	3 (2.4)	1 (2.2)	0 (0)	2 (6.5)	
Unilateral	40 (32.0)	19 (41.3)	15 (31.3)	6 (19.4)	
Bilateral	82 (65.6)	26 (56.5)	33 (63.8)	23 (74.2)	
Toraks BT tutulumu - Son					
Sağ					0.325
Yok	16 (12.3)	9 (18.8)	5 (10.0)	2 (6.3)	
Bir lob	31 (23.8)	11 (22.9)	12 (24.0)	8 (25.0)	
İki lob	26 (20)	6 (12.5)	14 (28.0)	6 (18.8)	
Üç lob	23 (17.7)	7 (14.6)	7 (14.0)	9 (28.1)	
BT yok	34 (26.2)	15 (31.3)	12 (24.0)	7 (21.9)	
Sol					0.305
Yok	7 (5.4)	1 (2.1)	5 (10)	1 (3.1)	
Bir lob	43 (33.1)	19 (39.6)	15 (30.0)	9 (28.1)	
İki lob	46 (35.4)	13 (27.1)	18 (36.0)	15 (46.9)	
BT yok	34 (26.2)	15 (31.3)	12 (24.0)	7 (21.9)	
Genel tutulum					0.129
Yok	2 (2.1)	0 (0)	1 (2.6)	1 (4.0)	
Unilateral	19 (19.8)	10 (30.3)	8 (21.1)	1 (4.0)	
Bilateral	75 (78.1)	23 (69.7)	29 (76.3)	23 (92.0)	

p anlamlılık değeri <0.05; *p*1: üç grubun (PA kültür yok, kültür negatif, kültür pozitif) karşılaştırması; PA – Pseudomonas aeruginosa; “+” pozitif; “-” negatif; BT – bilgisayarlı tomografi

Tablo 2’de analiz edilen verilere göre ilk toraks BT’deki ne sağ akciğerde, ne de sol akciğerdeki tutulumun kültür sonuçlarına göre anlamlı farklılık gösterdiği görülmüştür (sağ - $p1=0.524$ ve sol - $p1=0.375$). İlk toraks BT’de genel tutulum açısından değerlendirildiğinde de kültür sonuçlarına göre anlamlı farklılık göstermediği görülmüştür ($p1=0.132$).

Benzer şekilde son toraks BT’deki ne sağ, ne de sol akciğerdeki tutulumun kültür sonuçlarına göre anlamlı farklılık gösterdiği görülmüştür (sağ - $p1=0.325$ ve sol - $p1=0.305$). Son toraks BT’de genel tutulum açısından değerlendirildiğinde de kültür sonuçlarına göre anlamlı farklılık göstermediği görülmüştür ($p1=0.129$).

Son 1 yılda cerrahi eksizyon yapılan (lobektomi, pnömonektomi) hastaların PA kültür sonucuna göre istatistiksel olarak farklılık göstermediği görülmüştür ($p1=0.926$).

KFDB hastalarının son 1 yıl ve son 2-3 yıl PA kültür sonucu arasındaki ilişki Tablo 3’te sunulmuştur.

Tablo 3. P. Son 1 yıl ve son 2-3 yıldaki P. aeruginosa kültür sonucu arasındaki ilişkisi

	Toplam	PA- kültür yok	PA (-)	PA (+)	$p1$	$p2$	$p3$
N (%)	130 (100)	48 (100)	50 (100)	32 (100)			
PA son 2-3 yıl					<0.001	<0.001	<0.001
Negatif	69 (53.1)	22 (45.8)	37 (74)	10 (31.3)			
Kültür yok	21 (16.2)	17 (35.4)	3 (6)	1 (3.1)			
Pozitif	40 (30.8)	9 (18.8)	10 (20)	21 (65.6)			

p anlamlılık değeri <0.05 ; $p1$: üç grubun (PA kültür yok, kültür negatif, kültür pozitif) karşılaştırması; $p2$: iki grubun (PA kültür yok, kültür var) karşılaştırması; $p3$: iki grubun karşılaştırması (PA kültür negatif ve pozitif); PA – Pseudomonas aeruginosa; “+” pozitif; “-” negatif

Son 1 yılda PA (-) olan KFDB hastalarının %74’ünün son 2-3 yıldaki kültür sonucunun negatif olduğu görülmüş, 3 grup arasında yapılan karşılaştırmada aradaki farkın anlamlı olduğu görülmüştür ($p1<0.001$). Kültürün olduğu ve olmadığı gruplar

arasındaki karşılaştırmada kültür varlığında son 2-3 yıldaki kültür negatifliğinin anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüş ($p2<0.001$), PA (-) ve PA (+) olan gruplar arasında da PA (-) olan grupta son 2-3 yıldaki kültür negatifliğinin yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p3<0.001$).

Son 1 yılda PA (+) olan KFDB hastalarının %65'inin son 2-3 yıldaki PA kültür sonucunun pozitif olduğu görülmüştür. 3 grup arasındaki karşılaştırmada gruplar arası farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p1<0.001$). Diğer ikişer gruplar arası karşılaştırmada da son 1 yıldaki PA kültür sonucu pozitif olanlarda, son 2-3 yıldaki PA (+) oranlarının da yüksek olduğu görülmüş, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p2<0.001$ ve $p3<0.001$).

Son 1 yılda PA kültürü olmayan hastalarda son 2-3 yıldaki PA kültür olmayışı diğer gruplarla kıyaslamada istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p1<0.001$ ve $p2<0.001$). Son 1 yılda kültür sonucu negatif olanlarda pozitif olanlara kıyasla son 2-3 yıldaki kültür olmaması nisbeten daha yüksek oranda görülmüş, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p3<0.001$).

KFDB hastalarının PA kültür sonucu ile etiyoloji arasındaki ilişki Tablo 4'te incelenmiştir.

Tablo 4. P. aeruginosa kültür sonucu ile etiyoloji arasındaki ilişkisi

	Toplam	PA- kültür yok	PA (-)	PA (+)	p1	p2	p3
N (%)	130 (100)	48 (100)	50 (100)	32 (100)			
Komorbiditeler							
Astım	38 (29.2)	15 (31.3)	17 (34)	6 (18.8)	0.31		
KOAH	12 (9.2)	4 (8.3)	4 (8)	4 (12.5)	0.762		
PCD	34 (26.2)	6 (12.5)	19 (38)	9 (28.1)	0.016	0.005	0.358
Kartagener Sendromu	10 (7.7)	1 (2.1)	5 (10)	4 (12.5)	0.17		
CVID	9 (6.9)	2 (4.2)	5 (10)	2 (6.3)	0.516		
TBC	9 (9.9)	3 (6.3)	4 (8)	2 (6.3)	0.929		
FMF	6 (4.6)	0 (0)	2 (4)	4 (12.5)	0.032	0.084	0.203
Bronşiolitis obliterans	3 (2.3)	1 (2.1)	1 (2)	1 (3.1)	0.939		
Romatoid Artrit	5 (3.8)	3 (6.3)	1 (2)	1 (3.1)	0.534		

p anlamlılık değeri <0.05; p1: üç grubun (PA kültür yok, kültür negatif, kültür pozitif) karşılaştırması; p2: iki grubun (PA kültür yok, kültür var) karşılaştırması; p3: iki grubun karşılaştırması (PA kültür negatif ve pozitif); KOAH – kronik obstrüktif akciğer hastalığı; PCD – primer siliyer diskinezi; CVID – yaygın değişken immün yetmezlik; TBC – tüberküloz hastalığı; FMF – Ailevi Akdeniz Ateşi; PA – Pseudomonas aeruginosa; “+” pozitif; “-” negatif

Tablo 4’te analiz edilen verilere göre P. aeruginosa kültür sonucunun etiyolojik hastalıklarla arasındaki ilişki incelendiğinde astım (p=0.31), KOAH (p=0.762), Kartagener sendromu (p=0.17), CVID (p=0.516), TBC (p=0.929), tip 2 DM (p=0.27), bronşiolitis obliterans (p=0.939) ve romatoid artrit (p=0.534) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ancak PCD hastalarında PA kültür sonuçlarının 3 grup arasındaki (PA kültür yok, negatif ve pozitif kültür) karşılaştırması incelendiğinde gruplar arası farkın anlamlı olduğu görülmüştür (p1=0.016). Bunun üzerine kültür sonucu olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırılma yapılmış, kültür sonucu olan hastalarda PCD oranı anlamlı olarak yüksek sonuçlanmıştır (p2= 0.005). Kültür sonucu pozitif ve negatif olan iki grup arasındaki karşılaştırmada gruplar arası PCD açısından anlamlı fark görülmemiştir (p3=0.358).

FMF hastalığı olan KFDB hastalarında 3 grup arasındaki karşılaştırmada gruplar arası anlamlı farklılık olduğu görülmüş ($p1=0.032$), ancak ikili karşılaştırmada gruplar arası anlamlı farklılık görülmemiştir ($p2=0.084$ ve $p3=0.203$).

KFDB hastalarının son 1 yıldaki *P. aeruginosa* kültür sonuçlarının inhale Tobramisin-Kolistin tedavisi ile olan ilişkisi Tablo 5’te incelenmiştir.

Tablo 5. *P. aeruginosa* kültür sonucu ile inhale tedavi arasındaki ilişkisi

	Toplam	PA-kültür yok	PA (-)	PA (+)	$p1$	$p2$	$p3$
N (%)	130 (100)	48 (100)	50 (100)	32 (100)			
İnhaleler Tobramisin/ Kolistin tedavisi	15 (11.5)	1 (2.1)	4 (8.0)	10 (31.3)	<0.001	0.010	0.006

p anlamlılık değeri <0.05 ; $p1$: üç grubun (PA kültür yok, kültür negatif, kültür pozitif) karşılaştırması; $p2$: iki grubun (PA kültür yok, kültür var) karşılaştırması; $p3$: iki grubun karşılaştırması (PA kültür negatif ve pozitif); PA – *Pseudomonas aeruginosa*; “+” pozitif; “-” negatif

Tablo 5’te analiz edilen verilere göre inhale tedavi kullanımı 3 grup arasında karşılaştırıldığında görülen farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p1<0.001$). Kültür sonucu olan ve olmayan gruplar arasındaki karşılaştırmada kültür sonucu olan grupta inhale tedavi kullanımı anlamlı olarak yüksek sonuçlanmıştır ($p2=0.010$). Kültür sonucu PA (+) ve PA(-) olan gruplar karşılaştırıldığında PA (+) gruptaki inhale tedavi kullanım oranının yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p3=0.006$).

KFDB hastalarının son bir yıldaki *P. aeruginosa* (PA) kültür sonuçlarının solunum fonksiyon test (SFT) sonucu ile olan ilişkisi Tablo 6’te incelenmiştir.

Tablo 6. *P. aeruginosa* kültür sonucu ile solunum fonksiyon testi arasındaki ilişki

	Toplam	PA-kültür yok	PA (-)	PA (+)	<i>p</i> 1	<i>p</i> 2	<i>p</i> 3
Solunum fonksiyon testi – ilk							
N	104	37	41	26			
FEV1- beklenen %	68.4±25.1	76.6±27.8	68.8±23.4	56.0±18.3	0.005	0.012	0.022
FVC beklenen %	76.6±22.7	83.9±27.2	76.8±17.9	66.0±18.5	0.007	0.014	0.016
FEV1/FVC %	78.2±15.3	77.2±13.2	81.4±16.2	74.9±16.2	0.210		
Solunum fonksiyon testi – son							
N	115	40	45	30			
FEV1- beklenen %	64.0±25.6	71.0±25.7	63.5±22.8	55.3±27.6	0.040	0.056	0.072
FVC beklenen %	76.6±22.7	82.7±24.0	77.5±17.9	67.3±25.0	0.018	0.037	0.089
FEV1/FVC %	70.1±12.4	70.8±12.5	71.0±11.6	67.8±13.4	0.491		
Solunum fonksiyon testi –fark*							
N	98	33	39	26			
FEV1- beklenen %	4.3±18.5	0.7±10.0	5.8±24.3	6.5±16.7	0.402		
FVC beklenen %	- 0.18±13.0	-3.9±11.3	0.25±9.9	3.6±17.6	0.097		

p anlamlılık değeri <0.05; *: ilk ölçüm – son ölçüm; *p*1: üç grubun (PA kültür yok, kültür negatif, kültür pozitif) karşılaştırması; *p*2: iki grubun (PA kültür yok, kültür var) karşılaştırması; *p*3: iki grubun karşılaştırması (PA kültür negatif ve pozitif); PA – *Pseudomonas aeruginosa*; “+” – pozitif; “-” negatif

Tablo 6’da analiz edilen verilere göre ilk solunum fonksiyon testi (SFT) sonucu incelendiğinde FEV1% beklenen ortalama 68.4 ± 25.1 , FVC% beklenen ortalama 76.6 ± 22.7 , FEV1/FVC ortalama 78.2 ± 15.3 olduğu görülmüştür.

İlk SFT’de FEV1 beklenen (%) ortalamasının 3 kültür grubu arasında anlamlı farklılık gösterdiği tespit edilmiştir ($p1=0.005$). Kültür olmayan grupta kültür olan gruba göre FEV1 beklenen (%) ortalamasının anlamlı olarak yüksek olduğu ($p2=0.012$); PA (-) olan hastaların ortalama FEV1 beklenen (%) değerinin PA(+) değerlerinden anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür ($p3=0.022$).

İlk SFT’de FVC beklenen (%) ortalamasının 3 kültür grubu arasında anlamlı farklılık gösterdiği tespit edilmiştir ($p1=0.007$). Kültür olmayan grupta kültür olan gruba göre FVC beklenen (%) ortalamasının anlamlı olarak yüksek olduğu ($p2=0.014$); PA (-) olan hastaların ortalama FVC beklenen (%) değerinin PA (+) değerlerinden anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür ($p3=0.016$).

İlk SFT’de FEV1/FVC (%) ortalamasının 3 kültür grubu arasında anlamlı farklılık göstermediği tespit edilmiştir ($p1=0.210$).

Son SFT’de FEV1 beklenen (%) ortalamasının 3 kültür grubu arasında anlamlı farklılık gösterdiği tespit edilmiştir ($p1=0.040$). Ancak diğer iki grubun kendi arasındaki karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p2=0.056$ ve $p3=0.072$).

Son SFT’de FVC beklenen % ortalamasının 3 kültür grubu arasında anlamlı farklılık gösterdiği tespit edilmiştir ($p1=0.018$). Kültür olmayan gruptaki FVC ortalamasının kültür olan gruptakinden anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilse de ($p2=0.037$), PA (+) ve PA (-) grupları arasındaki FVC farkının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p3=0.089$).

Son SFT’de FEV1/FVC (%) ortalamasının 3 kültür grubu arasında anlamlı farklılık göstermediği tespit edilmiştir ($p1=0.491$).

Ayrıca hastaların ilk ve son SFT’lerinde FEV1 ve FVC beklenen (%)’leri ortalamalarının farkı alındığı zaman, bu değerin 3 grup arasında anlamlı derecede farklılık göstermediği görülmüştür (FEV1 için $p1=0.402$; FVC için $p1=0.097$).

KFDB hastalarının son 1 yıldaki *P. aeruginosa* kültür sonuçlarının alevlenme ve hastane yatışı ile olan ilişkisi Tablo 7’de incelenmiştir.

Tablo 7. *P. aeruginosa* kültür sonucu ile alevlenme ve hastane yatışı arasındaki ilişki

	Toplam	PA-kültür yok	PA (-)	PA (+)	$p1$	$p2$	$p3$
N	130 (100)	48 (100)	50 (100)	32 (100)			
Alevlenme							
Son 1 yıl	55 (42.3)	10 (20.8)	24 (48)	21 (65.6)	<0.001	<0.001	0.118
Son 2-3 yıl	94 (72.3)	28 (58.3)	39 (78)	27 (84.4)	0.02	0.006	0.447
Hastane yatışı							
Son 1 yıl	4 (8)	12 (37.5)	3 (6.3)	19 (14.6)	<0.001	0.039	0.001
Son 2-3 yıl	33 (25.4)	5 (10.4)	12 (24)	16 (50.0)	<0.001	0.003	0.015

p anlamlılık değeri <0.05; $p1$: üç grubun (PA kültür yok, kültür negatif, kültür pozitif) karşılaştırması; $p2$: iki grubun (PA kültür yok, kültür var) karşılaştırması; $p3$: iki grubun karşılaştırması (PA kültür negatif ve pozitif); PA – *Pseudomonas aeruginosa*; “+” – pozitif; “-” negatif

Tablo 7’de analiz edilen verilere göre son 1 yılda KFDB hastalarının %42.3’ünde ($n=55$) alevlenme, %8’inde ($n=4$) hastane yatışı görülmüştür. Son 2-3 yılda hastaların %72.3’ünde ($n=94$) alevlenme görülmüş, %25.4’ünde ($n=33$) hastane yatışı görülmüştür.

Son 1 yıldaki alevlenmesi olan hastaların kültür sonucuna göre karşılaştırılmasında 3 grup arasındaki farkın anlamlı olduğu görülmüştür ($p1<0.001$). Kültür sonucu olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında alevlenmelerin kültür sonucu olan grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ($p2<0.001$). PA (-) ve PA (+)

olan gruplar karşılaştırıldığında ise son 1 yıldaki alevlenmeler arasındaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p3=0.118$).

Son 2-3 yıldaki alevlenmeler kültür sonuçlarına göre karşılaştırıldığında 3 grup arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ($p1=0.02$). Kültür sonucu olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında alevlenmelerin kültür sonucu olan grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ($p2=0.006$). PA (-) ve PA (+) olan gruplar karşılaştırıldığında ise son 2-3 yıldaki alevlenmeler arasındaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p3=0.447$).

Son 1 yıldaki hastane yatışının hastaların kültür sonucuna göre karşılaştırılmasında 3 grup arasındaki farkın anlamlı olduğu görülmüştür ($p1<0.001$). Kültür sonucu olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında hastane yatışının kültür sonucu olan grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ($p2=0.039$). PA (-) ve PA (+) olan gruplar karşılaştırıldığında ise son 1 yıldaki hastane yatışlarının PA (+) olan grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ($p3=0.001$).

Son 2-3 yıldaki hastane yatışının hastaların kültür sonucuna göre karşılaştırılmasında 3 grup arasındaki farkın anlamlı olduğu görülmüştür ($p1<0.001$). Kültür sonucu olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında hastane yatışının kültür sonucu olan grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ($p2=0.003$). PA (-) ve PA (+) olan gruplar karşılaştırıldığında ise son 2-3 yıldaki hastane yatışlarının PA (+) olan grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ($p3=0.015$).

KFDB hastalarının son 1 yıldaki P. aeruginosa (PA) kültür sonuçlarının meslekler ile olan ilişkisi Tablo 8’de incelenmiştir.

Tablo 8. P. aeruginosa kültür sonucu ile meslekler arasındaki ilişki

	Toplam	PA- kültür yok	PA (-)	PA (+)	<i>p</i> 1
N	130 (100)	48 (100)	50 (100)	32 (100)	
Meslek					0.064
Çalışmıyor	77 (59.2)	31 (64.6)	30 (60.0)	16 (50.0)	
Yöneticiler	0	0	0	0	
Profesyoneller	13 (10.0)	3 (6.3)	3 (6.0)	7 (21.4)	
Teknisyenler ve yardımcı profesyoneller	13 (10.0)	5 (10.4)	7 (14.0)	1 (3.1)	
Ofis destek personeli	0	0	0	0	
Hizmet ve satış çalışanları	1 (0.8)	1 (2.1)	0	0	
Nitelikli tarım, ormancılık ve balıkçılık çalışanları	1 (0.8)	0	1 (2.0)	0	
Zanaat ve ilgili işçi sınıfı	6 (4.6)	1 (2.1)	1 (2.0)	4 (12.5)	
Makine ve teçhizat operatörleri, montajcılar	0	0	0	0	
Basit işlerde çalışanlar	7 (5.4)	3 (6.3)	1 (2.0)	3 (9.4)	
Silahlı kuvvetler meslekleri	0	0	0	0	
Bilinmiyor	12 (9.2)	4 (8.3)	7 (14.0)	1 (3.1)	

p anlamlılık değeri <0.05; *p*1: üç grubun (PA kültür yok, kültür negatif, kültür pozitif) karşılaştırması; PA – Pseudomonas aeruginosa; “+” – pozitif; “-” negatif

Tablo 8’de analiz edilen verilere göre PA kültür sonuçlarının meslek grupları arasında anlamlı farklılık göstermediği tespit edilmiştir (*p*=0.064).

KFDB hastalarının son 1 yıldaki P. aeruginosa (PA) kültür sonuçlarının doğum yeri ile olan ilişkisi Tablo 9’da incelenmiştir.

Tablo 9. P. aeruginosa kültür sonucu ile doğum yeri arasındaki ilişki

	Toplam	PA-kültür yok	PA (-)	PA (+)	<i>p</i>
N	130 (100)	48 (100)	50 (100)	32 (100)	
Doğum Yeri					0.372
Akdeniz bölgesi	2 (1.5)	0	2 (4.0)	0	
Batı Karadeniz	2 (1.5)	1 (2.1)	1 (2.0)	0	
Doğu Anadolu	17 (13.1)	7 (14.6.)	6 (12.0)	4 (12.5)	
Doğu Karadeniz	4 (3.1)	0	2 (4.0)	2 (6.3)	
Güney Marmara	1 (0.8)	0	1 (2.0)	0	
Güneydoğu Anadolu	11 (8.5)	4 (8.3)	6 (12.0)	1 (3.1)	
İç Anadolu	72 (55.4)	30 (62.5)	21 (42.0)	21 (65.6)	
Karadeniz Bölgesi	1 (0.8)	0	0	1 (3.1)	
Marmara Bölgesi	5 (3.8)	1 (2.1)	2 (4.0)	2 (6.3)	
Orta Karadeniz	4 (3.1)	1 (2.1)	2 (4.0)	1 (3.1)	
Afganistan	1 (0.8)	0	1 (2.0)	0	
Bilinmiyor	10 (7.7)	4 (8.3)	6 (12.0)	0	

p anlamlılık değeri <0.05; *p*1: üç grubun (PA kültür yok, kültür negatif, kültür pozitif) karşılaştırması; PA – Pseudomonas aeruginosa; “+” – pozitif; “-” negatif

Tablo 9’da analiz edilen verilere göre KFDB hastalarının PA kültür sonuçlarının doğum yerlerine anlamlı farklılık göstermediği tespit edilmiştir (*p*=0.372).

KFDB hastalarının son bir yıldaki P. aeruginosa (PA) kültür sonuçlarının yaşadığı yer ile olan ilişkisi Tablo 10’da incelenmiştir.

Tablo 10. P. aeruginosa kültür sonucu ile yaşadığı yer arasındaki ilişki

	Toplam	PA-kültür yok	PA (-)	PA (+)	<i>p</i>
N	130 (100)	48 (100)	50 (100)	32 (100)	
Yaşadığı Yer					0.273
Akdeniz bölgesi	3 (2.3)	0	2 (4.0)	1 (3.1)	
Batı Karadeniz	1 (0.8)	1 (2.1)	1 (2.0)	0	
Doğu Anadolu	4 (3.1)	2 (4.2)	1 (2.0)	1 (3.1)	
Doğu Karadeniz	2 (1.5)	0	1 (2.0)	1 (3.1)	
Güneydoğu Anadolu	6 (4.6)	2 (4.2)	4 (8.0)	0	
İç Anadolu	99 (76.2)	39 (81.3)	34 (68.0)	26 (81.3)	
Karadeniz Bölgesi	1 (0.8)	0	0	1 (3.1)	
Marmara Bölgesi	3 (2.3)	1 (2.1)	1 (2.0)	1 (3.1)	
Ege Bölgesi	1 (0.8)	0	0	1 (3.1)	
Bilinmiyor	10 (7.7)	4 (8.3)	6 (12.0)	0	

p anlamlılık değeri <0.05; *p*1: üç grubun (PA kültür yok, kültür negatif, kültür pozitif) karşılaştırması; PA – Pseudomonas aeruginosa; “+” – pozitif; “-” negatif

Tablo 10’da analiz edilen verilere göre KFDB hastalarının PA kültür sonuçlarının yaşadıkları yere göre anlamlı derecede farklılık göstermediği görülmüştür (*p*=0.273).

Yapılan ek istatistiksel analizlerde 3 farklı hasta grubu oluşturuldu. Son 2-3 yılda PA kültür sonucu negatif olup, son 1 yıldaki PA sonucu da negatif kalan hastalar PA (-) grubu olarak belirlendi.

Son 2-3 yıldaki PA kültür sonucu negatif olup son 1 yılda pozitif olanlar PA (+) yeni hasta olarak tanımlandı.

Son 2-3 yılda PA kültür sonucu pozitif olup, son 1 yıldaki kültürü pozitif olanlar da PA(+) kronik olarak tanımlandı.

Tablo 11’de PA (-), PA (+) kronik ve PA(+) yeni hastaların alevlenme, hastane yatışı, toraks BT tutulum bulguları ve inhale tedavi parametrelerine göre karşılaştırılması yapıldı. 3 grup arasındaki karşılaştırma *p*1 anlamlılık değeriyle, PA (+) kronik ve PA (+) yeni hasta karşılaştırması ise *p*2 anlamlılık değeriyle değerlendirildi.

Tablo 11. P. aeruginosa negatif, kronik pozitif ve yeni pozitif hastaların diğer parametrelere göre incelenmesi

	Toplam	PA (-)	PA (+) kronik	PA (+) yeni	p1	p2
N (%)	82 (100)	50 (100)	21 (100)	11 (100)		
Son 1 yıl alevlenme	45 (54.9)	24 (48.0)	15 (71.4)	6 (54.5)	0.194	0.442
Son 2-3 yıldaki alevlenme	66 (80.5)	39 (78.0)	20 (95.2)	7 (63.6)	0.078	0.037
Son 1 yıl hastane yatışı	16 (19.5)	4 (8.0)	8 (38.1)	4 (36.4)	0.005	0.923
Son 2-3 yıldaki hastane yatışı	28 (34.1)	12 (24.0)	13 (61.9)	3 (27.3)	0.008	0.135
İlk toraks BT tutulum	56 (70.9)	33 (68.8)	16 (80.0)	7 (63.6)	0.256	0.609
Son toraks BT tutulum	52 (82.5)	29 (76.3)	16 (100.0)	7 (77.8)	0.153	0.145
Tobramisin – Kolistin inhale tedavi	14 (17.1)	4 (8)	9 (42.9)	1 (9.1)	0.003	0.106

p anlamlılık değeri <0.05; p1: üç grubun (PA negatif, PA kronik pozitif ve PA yeni pozitif) karşılaştırması; p2: iki grubun (PA kronik pozitif ve yeni pozitif) karşılaştırması; PA – Pseudomonas aeruginosa; “+” – pozitif; “-” negatif; BT – bilgisayarlı tomografi

Tablo 11’deki incelemede PA(+) kronik olan hastalarda daha fazla alevlenme görülmüş (%71.4), PA(+) yeni hastaların ise en az yarısında (%54.5) son 1 yılda alevlenme görülmüştür. Ancak gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p1=0.194 ve p2=0.442).

Son 2-3 yıldaki alevlenmelere bakıldığında PA (-), PA (+) kronik ve PA (+) yeni grupları arasında farklılık görülmemiş (p1=0.078), ancak PA (+) kronik ve PA (+) yeni grupları arasındaki karşılaştırmada kronik grupta son 2-3 yıldaki alevlenmenin anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (p2=0.037).

Son 1 yıldaki hastane yatışı incelendiğinde PA (-) (%8.0), PA (+) kronik (%38.1) ve PA (+) yeni (%36.4) grupları arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür (p1=0.005). PA (+) kronik ve PA (+) yeni grupları arasındaki karşılaştırmada son 1 yıldaki hastane yatışları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (p2=0.923).

Son 2-3 yıldaki hastane yatışı incelendiğinde PA (-) (%24.0), PA (+) kronik (%61.9) ve PA (+) yeni (%27.3) grupları arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($p1=0.008$). PA (+) kronik ve PA (+) yeni grupları arasındaki karşılaştırmada son 2-3 yıldaki hastane yatışları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p2=0.135$).

İlk toraks BT tutulumları incelendiğinde PA (-), PA (+) kronik ve PA (+) yeni gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür ($p1=0.256$ ve $p2=0.609$).

Son toraks BT tutulumları incelendiğinde PA (-), PA (+) kronik ve PA (+) yeni gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür ($p1=0.153$ ve $p2=0.145$).

İnhaler Tobramisin – Kolistin tedavisi verilen hastalar incelendiğinde PA (-) (%8.0, $n=4$), PA (+) kronik (%42.9, $n=9$) ve PA (+) yeni (%9.1, $n=1$) grupları arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($p1=0.003$). PA (+) kronik ve PA (+) yeni grupları arasındaki karşılaştırmada inhale tedavi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p2=0.106$).

PA (-), PA (+) kronik ve PA(+) yeni hastaların solunum fonksiyon testleri sonuçlarına göre yapılan karşılaştırılması Tablo 12’de sunulmuştur. 3 grup arasındaki karşılaştırma $p1$ anlamlılık değeriyle, PA(+) kronik ve PA (+) yeni hasta karşılaştırması ise $p2$ anlamlılık değeriyle değerlendirildi.

Tablo 12. P. aeruginosa negatif, kronik pozitif ve yeni pozitif hastaların ilk ve son solunum fonksiyon test sonuçlarına göre incelenmesi

	Toplam	PA (-)	PA (+) kronik	PA (+) yeni	p
Solunum fonksiyon testi – ilk					
N	67	41	18	8	
FEV1- beklenen %	63.9±22.4	68.8±23.4	55.8±20.7	56.6±12.8	0.073
FVC - beklenen %	72.6±18.8	76.8±17.9	64.7±18.9	69.0±18.6	0.061
FEV1/FVC %	78.9±16.5	81.4±16.2	74.5±16.0	76.8±17.9	0.291
Solunum fonksiyon testi – son					
N	75	45	19	11	
FEV1- beklenen %	61.6±24.5	63.5±22.8	50.7±23.9	63.4±32.8	0.075
FVC - beklenen %	73.4±21.5	77.5±17.9	63.3±22.4	74.2±29.0	0.052
FEV1/FVC %	69.7±12.4	71.0±11.6	66.1±13.5	70.8±13.5	0.336
Solunum fonksiyon testi – fark*					
N	65	39	18	8	
FEV1- beklenen %	4.6±18.3	3.3±19.4	9.4±15.9	0.1±17.9	0.386
FVC - beklenen %	1.6±13.5	0.3±9.9	5.0±14.7	0.5±23.9	0.462

p anlamlılık değeri <0.05; *: ilk ölçüm – son ölçüm; p1: üç grubun (PA negatif, PA kronik pozitif ve PA yeni pozitif) karşılaştırması; p2: iki grubun (PA kronik pozitif ve yeni pozitif) karşılaştırması; PA – Pseudomonas aeruginosa; “+” – pozitif; “-” negatif; BT – bilgisayarlı tomografi

İlk SFT FEV1 %(p=0.073), FVC % (p=0.061) ve FEV1/FVC % (p=0.291) ortalamasının PA (-), PA (+) kronik ve PA (+) yeni gruplar arasında farklılık göstermediği görülmüştür. Benzer şekilde son SFT’de FEV 1% (p=0.075), FVC % (p=0.052) ve FEV1/FVC % (p=0.336) ortalamasının PA (-), PA (+) kronik ve PA (+) yeni gruplar arasında farklılık göstermediği görülmüştür.

İlk ve son SFT’deki FEV1 % (p=0.386) ve FVC % (p=0.462) farkının PA (-), PA (+) kronik ve PA (+) yeni gruplar arasında farklılık göstermediği görülmüştür.

5. TARTIŞMA

KFDB patogenezinini açıklamada kullanılan “kısır döngü” teorisine göre havayolundaki enfeksiyona konağın gösterdiği inflamasyon yanıtı bronş duvarında geri dönüşümsüz hasara, kalıcı dilatasyona yol açmaktadır. Bu hastalarda en yaygın Gram negatif bakteriden biri *Pseudomonas aeruginosa* bir çok antibiyotiğe dirençli fırsatçı bir patojen olup tedavini zorlu hale getirebilmektedir. Kültürde PA(+)’liği bozulmuş solunum fonksiyonu, yüksek mortalite, artmış hastane yatışı, sık alevlenme ile ilişkili bir faktördür (69).

Bu tez çalışmasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları kliniğindeki KFDB hastalarındaki PA kültür sonuçlarının demografik, alevlenme, hastane yatışı ve diğer parametrelerle olan ilişkisi incelenmiştir.

5.1. Demografik Veriler ve Sigara Kullanımı ile olan ilişki

Çalışmamızda KFDB tanısı olan 130 hastasının %63.8 kadın ve yaş ortalaması 41.6 ± 19.4 yıl idi. Hastalarımızın %66.9’unun hiç sigara içmemiş olduğu görüldü.

Çakır Edis ve ark. tarafından yapılan güncel bir çok merkezli Türkiye bronşiektazi veritabanı çalışmasına 25 hastane katılarak 1035 hastanın verileri incelenmiş. Bu çalışmadaki hastaların cinsiyete göre eşit dağıldığı, %50’sinin kadın olduğu ve yaş ortalamasının 56.1 ± 16.1 yıl olduğu, %60.8’inin sigara içicisi olmadığı görülmüş (1). Bu Türkiye bronşiektazi veritabanı çalışmasında kliniğimiz yer almamış, çalışmamızdaki yaş ortalamasının kısmen daha düşük olduğu görülmekte, kadınların erkeklerden daha fazla etkilendiği, sigara içicisi olmayan hastaların ise benzer oranda olduğu gözlenmiştir. Bizim çalışmamızdaki hastaların yaş ortalamasının kısmen küçük olması daha detaylı klinik inceleme ve erken tanı ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Choate ve ark. 2020 tarihli yayınladığı ABD merkezli 1831 bronşiektazi hasta verisinin değerlendirildiği “ABD bronşiektazi ve NTM araştırma kayıtları” çalışmasında hastaların %78.8’inin kadın olduğu, yaş ortalamasının 63.7 ± 14.1 yıl olduğu, sigara içmeyenlerin

oranı %59 olarak tespit edilmiş (69). Kadınların erkeklerden daha fazla etkilenmiş olması ve sigara içmeyenlerin oranı çalışmamıza benzer olsa da, hasta yaş ortalaması bu çalışmada Türkiye genelinden ve bizim elde ettiğimiz değerden daha yüksek olarak görüldü.

Monteagudo ve ark. tarafından İspanya, Katalanlar'da yapılan bronşiektazi çalışmasında yaş ortalamasının 68.3 ± 15.5 yıl olduğu görülmüş, cinsiyet dağılımının neredeyse eşit %53.9'unun kadın olduğu, %60.4'ünün sigara içicisi olmadığı görülmüş (24).

Hindistan merkezli çalışmada bronşiektazi yaş ortalaması 56 yıl ve erkek prevelansı %56.9 olarak görülmüştü (10).

KFDB hastalarındaki kadın ve sigara içicisi olmayanların hakimiyeti genel literatürdeki sonuçlara benzer şekilde olduğu görüldü. Bizim çalışmamızda ve Türkiye'den bildirilen bronşiektazi hasta serilerinde yaş ortalamasının ABD ve diğer Avrupa ülkelerinden daha küçük olması ülkemizdeki çocukluk çağı solunum yolu enfeksiyonlarının daha sık (1, 13) ve sağlık sistemimizdeki toraks BT tetkikine erişimin daha kolay olmasıyla açıklanabilir.

5.2.Alevlenme ve hastane yatışı ile olan ilişkisi

Alevlenme ve hastane yatışları ile ilgili bulgular incelendiğinde son 1 yılda KFDB hastalarının %42.3'ünde (n=55) alevlenme, %8'inde (n=4) hastane yatışı görüldü. Son 2-3 yılda hastaların %72.3'ünde (n=94) alevlenme ve %25.4'ünde (n=33) hastane yatışı görüldü.

Yapılan analizde kronik PA (+) olan hastalardaki son 2-3 yıldaki alevlenmenin yeni PA (+) olan gruptan anlamlı olarak farklı, daha yüksek olduğu görüldü ($p=0.037$). Bu durumda kronik PA kültür pozitifliğinin alevlenmeye daha sık yol açabileceği yorumu yapılabilmektedir.

ABD merkezli geniş bir kohortta PA (-) grupla karşılaştırıldığında son iki yıldaki PA (+) hastaların %20.6'sında alevlenme ($p<0.001$), PA (+) hastaların %21'de hastane yatışı görülmüş ($p<0.001$) (69).

Monteagudo ve ark. tarafından İspanya, Katalanlar'da yapılan bronşiektazi çalışmasında son 1 yılda hastaların %56'sında alevlenme görülmüş, %12.5'inde hastane yatışı gözlenmiş (24).

Dikkat edildiği zaman hem son 1 yıl, hem de son 2-3 yıldaki alevlenme ve hastane yatış oranları arasında azımsanmayacak kadar fark olduğu görülmüştür. Aslında her alevlenmenin hastane yatışı gerektirecek kadar ağır olmadığı, bu hastaların bir kısmın ayaktan tedaviyle izlendiği yorumu yapılabilir. Bir başka çıkarım son 2-3 yıldaki hastane yatışının olması son 1 yıldaki hastane yatışına etki edebilen bir neden olduğu yorumu yapılabilir.

Bir diğer analizde son 1 yılda PA kültür sonucu olan ve olmayan gruplar arasında son 1 yıldaki alevlenme açısından anlamlı fark bulundu ($p2<0.001$). Bu da kültürlerin daha çok klinik alevlenme halinde alındığının bir sonucu olduğu düşünülmektedir.

Son 1 yıldaki hastane yatışının PA kültür sonucu olan ($p2=0.039$) ve PA (+) olan hastalarda ($p3=0.001$) anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. Son 2-3 yıldaki hastane yatışının aynı şekilde PA kültür sonucu olan ($p2=0.003$) ve PA (+) olan hastalarda ($p3=0.015$) anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. PA kronik (+) ve PA yeni (+) grupları arasındaki karşılaştırmada son 1 yıldaki hastane yatışları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemdi ($p2=0.923$), ancak yeni PA kültür pozitifliğinin kronik kolonizasyona benzer oranda hastane yatışı gösterdiği dikkati çekmiştir. Benzer şekilde PA (+) kronik ve PA (+) yeni grupları arasındaki karşılaştırmada son 2-3 yıldaki hastane yatışları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p2=0.135$). Böylece hastane yatışında kronik veya yeni olmasına bakılmaksızın PA kültür pozitif olması önemli bir etken olduğu yorumu yapılabilir. PA kültür pozitifliğinin tespit edildiği zaman

ciddiye alınarak uygun şekilde yönetilmesi, hastaneye yatışa sebep olacak ağır klinik tabloya ilerlemesini geciktirebileceği yorumu yapılabilir (108).

5.3. İnlahe Tobramisin – Kolistin tedavisi ile olan ilişki

İncelenen verilerde PA kültür sonucu pozitif olan 32 hastanın 10'unda, yani %31.3'de inhale tedavi kullanıldığı görüldü. Bu 10 hastanın 9'unun kronik PA (+) olduğu, 1'nin ise son 1 yılda, yani yeni PA (+) olduğu görüldü. İnhaler tedavi kullanımında PA (-) (%8.0, n=4), PA (+) kronik (%42.9, n=9) ve PA (+) yeni (%9.1, n=1) grupları arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p=0.003$). PA (+) kronik ve PA (+) yeni grupları arasındaki karşılaştırmada inhale tedavi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0.106$). Bu da kronik ve yeni tespit edilen PA kültür pozitifliğinde inhale Tobramisin – Kolistin tedavisi verilmesinde benzer davranış sergilediğimizi yansıtmaktadır. Son 1 yılda yeni PA pozitifliği tespit edilen hastalarda sadece 1'ine inhale tedavi verilmiş olması dikkat çekmektedir.

Pasteur ve ark.'nın KFDB rehberinde (2010), alevlenme ve kronik PA pozitifliği olan hastalarda oral/IV tedavi ile inhale tedavinin kombine edilmesi daha iyi sonuçlarla ilişkili olduğu için önerilmiş (5).

Barker ve ark. Bronşiektazi hastalarının balgamında PA üremesi olanlarda inhale Tobramisin tedavisi için yaptığı plasebo kontrollü çift kör çalışmada 4 hafta süresinde günde 2 defa inhale tedavi kullanan hastalarda kültürdeki PA kolonisi sayısında anlamlı olarak azalma tespit edilmiş. 6. haftada inhale Tobramisin alan hastaların %35'inde eradikasyon gerçekleşmiş, ancak plasebo grubun tamamında üreme pozitif çıkmış. İnhaler tedavi alanların %62'sinde klinik iyileşme görülmüş, tedavinin başında ve sonrasındaki FEV1% beklenen değerlerin farkının tedavi ve plasebo grubunda benzer olduğu görülmüş ($p=0.41$) (102). Cordeiro ve ark. yaptığı meta-analiz ve sistemik derleme çalışmasında 3468 hasta incelenmiş. İnhalet antibiyotikler alevlenme geçiren hasta sayısında azalma, alevlenme sıklığında hafif azalma, balgamdaki bakteri yükünde azalma görülmüş, ancak FEV1 % beklenen değerinde farklılık görülmemiş (132). İnhaler tedavinin eradikasyon

ve klinik iyileşmedeki rolü gösterilmiş, PA kültür sonucu pozitif olan hastalarda inhale tedavinin daha yaygın kullanılmasına teşvik edebileceğini düşünmekteyiz.

Orriols ve ark. 35 hastanın dahil edildiği randomize prospektif bir çalışmada bronşiektazi tanısı almış balgam kültüründe ilk defa PA tespit edilen hastalara IV (Seftriakson/Tobramisin) tedaviye ek olarak inhale Tobramisin tedavisi verilen hastaların sonuçları değerlendirilmiş. 15 aylık izlem sonucunda inhale tedavi alanların %54.4'ünde eradikasyon sağlandığı görülmüş. Alevlenme ($p = 0.044$) ve hastane yatışında ($p = 0.034$) plasebo ile kıyaslamada anlamlı düşüş görülmüş (108). Çalışmamızda PA kültür sonucu yeni tespit edilen sadece 1 hastaya inhale tedavi verdiğimiz dikkati çekmiş, Orriols ve ark. ilk PA kültür pozitifliğinin tespitindeki uyguladığı inhale tedavinin eradikasyon, alevlenme ve hastane yatışı üzerindeki olumlu sonuçları görülmüş, ilk kültüründe PA pozitifliği saptanan hastalarda inhale tedaviyi daha yaygın kullanmanın faydalı olacağını düşünüyoruz.

5.4.Solunum fonksiyon testi ile olan ilişki

SFT sonuçları incelendiği zaman KFDB hastalarının ilk SFT'sinde PA (-) hastalarla karşılaştırıldığında PA (+) hastaların FEV1 (%) ($p3=0.022$) ve FVC (%) ($p3=0.016$) ortalamaları anlamlı olarak düşük sonuçlanmıştır. ABD merkezli bir çalışmada da benzer olarak PA kültür sonucu pozitif olan hastaların FEV1% beklenen ($p < .0001$) ve FVC% beklenen ($p < .0001$) değerlerinin kültür sonucu negatif olan hastalardan anlamlı olarak düşük olduğu görülmüş (69).

Kronik PA (+) ve yeni PA (+) gruplara bakıldığında ilk ve son SFT arasındaki ortalama farkı incelendiğinde PA kronik (+) olanlarda bu farkın FEV1 (%)'de 9.4 ± 15.9 , FVC (%)'de 5.0 ± 14.7 ; PA (+) yeni grubunda ise bu farkın FEV1 (%)'de 0.1 ± 17.9 , FVC (%)'de 0.5 ± 23.9 olduğu görülmüştür. Bu sonuçlara göre kronik PA (+)'liğinin SFT'de daha fazla kötüleşmeye yol açtığı sonucu çıkarılabilmektedir. Bronşiektazi hasta izleminde SFT sonuçlarında az ölçüde de olsa azalma fark edildiğinde PA kültür araştırması yapılması,

bu hastaların erken yakalanarak kronik bölgeye geçişini gecikmesine veya engellenmesine fayda sağlayacağı düşünülmektedir.

5.5. Eşlik eden hastalıklarla olan ilişki

Çalışmamızda eşlik eden hastalıklara bakıldığında hastaların %71.5'inde etiyolojik bir sebep tespit edildiği, %28.5'i ise idyopatik kabul edildi. Edis Çakır ve ark. Türkiye bronşiektazi kohort çalışmasında da hastaların %54.6'de etiyolojik bir sebep tespit edildiği bildirilmiş (1). Eşlik eden hastalıklar (astım, KOAH, Kartagener sendromu, PCD, CVID, TBC, romatoid artrit, FMF, bronşiolitis obliterans), arasında immün yetmezlikle ilişkili olan hastalıklara olsa da PA kültür pozitifliği arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmadı.

5.6. Mikrobiyoloji ile olan ilişki

Çalışmamızda hastaların son 1 yıldaki balgam kültürlerinde en sık P.aeruginosa %24.6, H. influenza %19.2; son 2-3 yıldaki sonuçlar %31.5'inde H. influenza, %30.8'inde P. aeruginosa görüldü.

Çakır Edis ve ark. Bronşiektazi çalışmasında en sık izole edilen patojenin P.aeruginosa olduğu görülmüş (%29.4) (1); ABD bronşiektazi ve NTM araştırma kayıtları çalışmasında %25.4'ünde P.aeruginosa kültür sonucu pozitif sonuçlanmış (69); Avrupa FRIENDS bronşiektazi kohortunda PA pozitifliği %15 olarak görülmüş (133); İspanyol kohortunda PA (+) kültür sonucu %19.7'sinde görülmüş (134); İngiltere merkezli çalışmada %57.4 H.influenza, %47 P.aeruginosa kültür pozitifliği tespit edilmiş (4); daha düşük bir prevalans Avustraliya merkezli çalışmada %12 olarak tespit edilmiştir (135). Bu veriler KFDB hastalarının balgam kültüründe P. aeruginosa kültür pozitifliğinin toplumlar arası belli farklılıklar gösterdiğini yansıtmaktadır. Bu da toplumlara özgü çalışmaların elzem olduğunu, böylece tedavi stratejilerini belirlemedeki değerini bir daha göstermektedir.

Çalışmamızda ayrıca son 1 yıldaki balgam kültüründe %9.2'sinde MSSA, %6.2'sinde Aspergillus, %3.8'inde Strep. pneumonia, %3.8'inde E. coli, %3.1'inde Acinetobacter,

%1.5'inde MRSA ve %0.8'inde Klebsiella pneumonia görüldü. Borekci ve ark. Bronşiektazide bakteriyel kolonizasyon çalışmasında P. aeruginosa %20.6, H. influenza %11.5, S. aureus %0.8, E.coli %0.8 şeklinde sonuç elde edilmiş, sonuçlar çalışmamızla benzerlik göstermektedir (12). Tedavi direnci olan hastalarda sadece tek patojen olmadığı akılda tutularak gerektiğinde mantar ve diğer sık olmayan bakteriler de incelenmesinin faydalı olacağı tarafımızca düşünülmektedir.

5.7. Radyolojik tutulumla olan ilişki

KFDB hastalarının ilk toraks BT'sinde en sık tutulumun sol akciğerde olduğu ve bir lobda (%41.5) olduğu görüldü. Son toraks BT'de de en sık tutulum yine sol akciğerde, ancak 2 lobda tutulum daha fazla olduğu fark edildi. İlk ve son toraks BT'deki ne sağ akciğerde, ne de sol akciğerdeki tutulumun PA kültür pozitifliğiyle anlamlı ilişkisi tespit edilmedi.

Çakır Edis ve ark. Türkiye bronşiektazi verilerine göre de en sık etkilenen sol akciğer olduğu (%57.1) tespit etmiş, sonucumuzun Türkiye geneline uygun olduğu görüldü (1).

Aksamit ve ark. 1553 bronşiektazi hastasının toraks BT verilerini incelemiş, tutulum olan hastaların %69'da sağ lobun etkilendiğini tespit etmiş (27).

Yaptığımız ek analizde ilk toraks BT'deki genel etkilenme PA kronik (+) olan hastaların %80'inde, PA yeni (+) olan hastaların %63'ünde görülürken, son toraks BT'de PA kronik (+) olan hastalarda %100, PA yeni (+) olanlarda ise %77.8 olarak görülmüştür. PA kronik (+) ve PA yeni (+) arasında karşılaştırmada istatistiksel fark görülmesi de görülen oranlar üzerinden yorum yapıldığında sürecin kronikleşmesiyle birlikte akciğer tutulumunun korele olduğu söylenebilir.

5.8. Meslek ile olan ilişki

KFDB hastalarımızın %59.2'sinin çalışmayan olduğu görüldü. PA kültür pozitifliği meslekler arası istatistiksel farklılık göstermedi ($p=0.064$).

Daha yüksek hane geliri kronik obstrüktif akciğer hastalığına (KOAH, astım) ve pnömoni yatkınlık riskini azaltma eğiliminde olduğu görüldü (136). Burdan yola çıkarak broanşiektazinin çalışmayan, düşük sosyoekonomik durum ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz, ancak bunun için geniş veri tabanı ve ileri çalışma gerekmektedir.

5.9. Doğum ve yaşadığı yer ile olan ilişki

KFDB hastalarının doğum yerlerinin %55.4'nün İç Anadolu, %76.2'sinin ise yaşadığı yerin İç Anadolu olduğu görüldü. PA kültür pozitifliğinin doğum yeri ($p=0.372$) ve yaşadığı yer ($p=0.273$) ile arasında anlamlı ilişki görülmedi. Kliniğimizin 3. basamak referans hastanede bulunması ve İç Anadolu bölgesine yakın olması bu bölgedeki hastaların daha çok başvurduğunu açıklamaktadır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda KFDB hastalarında kadın cinsiyet ve sigara içicisi olmayanların çoğunlukta olması literatür ile uyumlu iken, yaş ortalamasının daha küçük olması toplumumuzdaki çocukluk çağı solunum yolu enfeksiyonlarının sık görülmesi sebebiyle erken başlangıçlı bronşiektaziden kaynaklanabileceği; ayrıca sağlık sistemimizde toraks BT'ye erişimin daha kolay olması ve referans merkez olmamız sebebiyle erken tanıya bağlı olabileceği düşünüldü.

Veriler KFDB hastalarının balgam kültüründe *P. aeruginosa* kültür pozitifliğinin toplumlar arası belli farklılıklar gösterdiğini yansıtmaktadır. Bu da toplumlara özgü çalışmaların gerekli olduğunu, böylece tedavi stratejilerini belirlemedeki değerini bir daha göstermektedir.

Bronşiektazi hastalarının izleminde SFT'de (FEV1 ve FVC) bozulma tespit edildiğinde *P. aeruginosa* kültür çalışmasının yapılmasını önermekte, PA'nın erken tespit edilmesi ve uygun yönetiminin hastaların kronik zemine geçişini yavaşlatacağını düşünmekteyiz.

Hastane yatışının alevlenmeden daha kötü bir klinik tablo olması, bunun PA kültür pozitifliğiyle kuvvetli ilişkiye sahip olduğu bilinmektedir. Hem ciddi sağlık maliyeti getirmesi, ayrıca iş gücü kaybına yol açması da PA kültür pozitifliğinin erken yakalanması ve uygun şekilde eradike edilmesinin önemini göstermektedir.

PA kültür pozitifliği olan hastalarda inhale Tobramisin – Kolistin tedavisinin daha yaygın kullanımı için tekrar değerlendirme yapılması, PA ile ilişkili sık alevlenme ve hastane yatışı gibi sonuçları azaltarak prognoz açısından yararlı olacaktır.

Retrospektif olarak düzenlenen çalışmamızda, verilerin eksikliği ve sınırlılığı sebebiyle FACED ve BSI skoru gibi bronşiektazi prognozunu değerlendiren ölçekler kullanılamamıştır. Bronşiektazi hastalarının tanı, tedavi ve izlemi için standart formla klinik izlemin devamı sağlıklı veritabanı oluşturacağı, böylece daha büyük kohortla daha detaylı analizler yapılması gerekliliği çalışmamızın önemli çıkarımlarından biridir.

7. KAYNAKLAR

1. Çakır Edis E, Çilli A, Kızılırmak D, Şakar Coşkun A, Güler N, Çiçek S, et al. Bronchiectasis in Türkiye: Data from a Multicenter Registry (Turkish Adult Bronchiectasis Database). *Balkan Med J.* 2024;41(3):206-12.
2. Altenburg J, Wortel K, van der Werf TS, Boersma WG. Non-cystic fibrosis bronchiectasis: clinical presentation, diagnosis and treatment, illustrated by data from a Dutch Teaching Hospital. *Neth J Med.* 2015;73(4):147-54.
3. Choi H, McShane PJ, Aliberti S, Chalmers JD. Bronchiectasis management in adults: state of the art and future directions. *European Respiratory Journal.* 2024.
4. McDonnell MJ, Jary HR, Perry A, MacFarlane JG, Hester KL, Small T, et al. Non cystic fibrosis bronchiectasis: A longitudinal retrospective observational cohort study of *Pseudomonas* persistence and resistance. *Respir Med.* 2015;109(6):716-26.
5. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT. British thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax.* 2010;65(Suppl 1):i1-i58.
6. Imam JS, Duarte AG. Non-CF bronchiectasis: Orphan disease no longer. *Respir Med.* 2020;166:105940.
7. Rogers GB, Van Der Gast CJ, Cuthbertson L, Thomson SK, Bruce KD, Martin ML, et al. Clinical measures of disease in adult non-CF bronchiectasis correlate with airway microbiota composition. *Thorax.* 2013;68(8):731-7.
8. Wilson R, Aksamit T, Aliberti S, De Soyza A, Elborn JS, Goeminne P, et al. Challenges in managing *Pseudomonas aeruginosa* in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Med.* 2016;117:179-89.
9. Woo TE, Lim R, Surette MG, Waddell B, Bowron JC, Somayaji R, et al. Epidemiology and natural history of *Pseudomonas aeruginosa* airway infections in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *ERJ Open Res.* 2018;4(2).
10. Dhar R, Singh S, Talwar D, Mohan M, Tripathi SK, Swarnakar R, et al. Bronchiectasis in India: results from the European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration (EMBARC) and Respiratory Research Network of India Registry. *Lancet Glob Health.* 2019;7(9):e1269-e79.

11. Olveira C, Padilla A, Martínez-García M, de la Rosa D, Girón RM, Vendrell M, et al. Etiology of Bronchiectasis in a Cohort of 2047 Patients. An Analysis of the Spanish Historical Bronchiectasis Registry. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(7):366-74.
12. Borekci S, Halis AN, Aygun G, Musellim B. Bacterial colonization and associated factors in patients with bronchiectasis. *Ann Thorac Med*. 2016;11(1):55-9.
13. Satirer O, Mete Yesil A, Emiralioglu N, Tugcu GD, Yalcin E, Dogru D, et al. A review of the etiology and clinical presentation of non-cystic fibrosis bronchiectasis: A tertiary care experience. *Respir Med*. 2018;137:35-9.
14. Barbosa M, Chalmers JD. Bronchiectasis. *Presse Med*. 2023;52(3):104174.
15. Reynolds HY. President's address: R.T.H. Laënnec, M.D.--clinicopathologic observations, using the stethoscope, made chest medicine more scientific. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2004;115:1-29.
16. A Treatise on the Diagnosis and Treatment of Diseases of the Chest. Part. I. Diseases of the Lung and Windpipe. *Br Foreign Med Rev*. 1838;5(10):423-42.
17. Carswell R, Longman OBG, Longmans. *Pathological anatomy : illustrations of the elementary forms of disease*. London: Longman, Orme, Brown, Green and Longman; 1838.
18. O'Donnell AE. Bronchiectasis - A Clinical Review. *N Engl J Med*. 2022;387(6):533-45.
19. Chandrasekaran R, Mac Aogáin M, Chalmers JD, Elborn SJ, Chotirmall SH. Geographic variation in the aetiology, epidemiology and microbiology of bronchiectasis. *BMC pulmonary medicine*. 2018;18:1-14.
20. Quint JK, Millett ER, Joshi M, Navaratnam V, Thomas SL, Hurst JR, et al. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based cohort study. *European Respiratory Journal*. 2016;47(1):186-93.
21. Seitz AE, Olivier KN, Adjemian J, Holland SM, Prevots DR. Trends in bronchiectasis among medicare beneficiaries in the United States, 2000 to 2007. *Chest*. 2012;142(2):432-9.

22. 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):1311-20.
23. Ringshausen FC, de Roux A, Diel R, Hohmann D, Welte T, Rademacher J. Bronchiectasis in Germany: a population-based estimation of disease prevalence. *European Respiratory Journal*. 2015;46(6):1805-7.
24. Monteagudo M, Rodríguez-Blanco T, Barrecheguren M, Simonet P, Miravittles M. Prevalence and incidence of bronchiectasis in Catalonia, Spain: a population-based study. *Respiratory Medicine*. 2016;121:26-31.
25. Phua HP, Lim W-Y, Ganesan G, Yoong J, Tan KB, Abisheganaden JA, et al. Epidemiology and economic burden of bronchiectasis requiring hospitalisation in Singapore. *ERJ Open Research*. 2021;7(4).
26. Lin J-L, Xu J-F, Qu J-M. Bronchiectasis in China. *Annals of the American Thoracic Society*. 2016;13(5):609-16.
27. Aksamit TR, O'Donnell AE, Barker A, Olivier KN, Winthrop KL, Daniels MLA, et al. Adult Patients With Bronchiectasis: A First Look at the US Bronchiectasis Research Registry. *Chest*. 2017;151(5):982-92.
28. Athanazio RA. Bronchiectasis: moving from an orphan disease to an unpleasant socioeconomic burden. *ERJ Open Res*. 2021;7(4).
29. King P, Holdsworth S, Freezer N, Holmes P. Bronchiectasis. *Intern Med J*. 2006;36(11):729-37.
30. Chalmers JD, Moffitt KL, Suarez-Cuartin G, Sibila O, Finch S, Furrie E, et al. Neutrophil Elastase Activity Is Associated with Exacerbations and Lung Function Decline in Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(10):1384-93.
31. Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword--the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1986;147:6-15.
32. Amitani R, Wilson R, Rutman A, Read R, Ward C, Burnett D, et al. Effects of human neutrophil elastase and *Pseudomonas aeruginosa* proteinases on human respiratory epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1991;4(1):26-32.

33. Nair C, Shoemark A, Chan M, Ollosson S, Dixon M, Hogg C, et al. Cyanide levels found in infected cystic fibrosis sputum inhibit airway ciliary function. *Eur Respir J*. 2014;44(5):1253-61.
34. Ramsey KA, Chen ACH, Radicioni G, Lourie R, Martin M, Broomfield A, et al. Airway Mucus Hyperconcentration in Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(6):661-70.
35. Gaga M, Bentley AM, Humbert M, Barkans J, O'Brien F, Wathen CG, et al. Increases in CD4⁺ T lymphocytes, macrophages, neutrophils and interleukin 8 positive cells in the airways of patients with bronchiectasis. *Thorax*. 1998;53(8):685-91.
36. Tunney MM, Einarsson GG, Wei L, Drain M, Klem ER, Cardwell C, et al. Lung microbiota and bacterial abundance in patients with bronchiectasis when clinically stable and during exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(10):1118-26.
37. Marsh RL, Binks MJ, Smith-Vaughan HC, Janka M, Clark S, Richmond P, et al. Prevalence and subtyping of biofilms present in bronchoalveolar lavage from children with protracted bacterial bronchitis or non-cystic fibrosis bronchiectasis: a cross-sectional study. *Lancet Microbe*. 2022;3(3):e215-e23.
38. 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):1602-11.
39. Choi H, Chalmers JD. Bronchiectasis exacerbation: a narrative review of causes, risk factors, management and prevention. *Ann Transl Med*. 2023;11(1):25.
40. Polverino E, Dimakou K, Hurst J, Martinez-Garcia MA, Miravittles M, Paggiaro P, et al. The overlap between bronchiectasis and chronic airway diseases: state of the art and future directions. *Eur Respir J*. 2018;52(3).
41. Polverino E, Dimakou K, Traversi L, Bossios A, Haworth CS, Loebinger MR, et al. Bronchiectasis and asthma: Data from the European Bronchiectasis Registry (EMBARC). *J Allergy Clin Immunol*. 2024;153(6):1553-62.
42. Máiz L, Girón R, Oliveira C, Vendrell M, Nieto R, Martínez-García MA. Prevalence and factors associated with nontuberculous mycobacteria in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a multicenter observational study. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):437.

43. Zhu YN, Xie JQ, He XW, Peng B, Wang CC, Zhang GJ, et al. Prevalence and Clinical Characteristics of Nontuberculous Mycobacteria in Patients with Bronchiectasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Respiration*. 2021;100(12):1218-29.
44. Mitchell AB, Mourad B, Buddle L, Peters MJ, Oliver BGG, Morgan LC. Viruses in bronchiectasis: a pilot study to explore the presence of community acquired respiratory viruses in stable patients and during acute exacerbations. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):84.
45. Tiew PY, Mac Aogáin M, Ter SK, Aliberti S, Chalmers JD, Chotirmall SH. Respiratory Mycoses in COPD and Bronchiectasis. *Mycopathologia*. 2021;186(5):623-38.
46. Marsland I, Sobala R, De Soyza A, Witham M. Multimorbidity in bronchiectasis: a systematic scoping review. *ERJ Open Res*. 2023;9(1).
47. Lonni S, Chalmers JD, Goeminne PC, McDonnell MJ, Dimakou K, De Soyza A, et al. Etiology of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis in Adults and Its Correlation to Disease Severity. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(12):1764-70.
48. Guan WJ, Gao YH, Xu G, Lin ZY, Tang Y, Li HM, et al. Sputum bacteriology in steady-state bronchiectasis in Guangzhou, China. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(5):610-9.
49. Faverio P, Stainer A, Bonaiti G, Zucchetti SC, Simonetta E, Lapadula G, et al. Characterizing Non-Tuberculous Mycobacteria Infection in Bronchiectasis. *Int J Mol Sci*. 2016;17(11).
50. Máiz L, Vendrell M, Oliveira C, Girón R, Nieto R, Martínez-García M. Prevalence and factors associated with isolation of *Aspergillus* and *Candida* from sputum in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respiration*. 2015;89(5):396-403.
51. Adjemian J, Daniel-Wayman S, Ricotta E, Prevots DR. Epidemiology of Nontuberculous Mycobacteriosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018;39(3):325-35.
52. Poh TY, Tiew PY, Lim AYH, Thng KX, Binte Mohamed Ali NA, Narayana JK, et al. Increased Chitotriosidase Is Associated With *Aspergillus* and Frequent Exacerbations in South-East Asian Patients With Bronchiectasis. *Chest*. 2020;158(2):512-22.
53. Bateman ED, Hayashi S, Kuwano K, Wilke TA, Hogg JC. Latent adenoviral infection in follicular bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(1):170-6.

54. Rytel MW, Conner GH, Welch CC, Kraybill WH, Edwards EA, Rosenbaum MJ, et al. INFECTIOUS AGENTS ASSOCIATED WITH CYLINDRICAL BRONCHIECTASIS. *Dis Chest*. 1964;46:23-8.
55. Einsiedel L, Cassar O, Goeman E, Spelman T, Au V, Hatami S, et al. Higher human T-lymphotropic virus type 1 subtype C proviral loads are associated with bronchiectasis in indigenous australians: results of a case-control study. *Open Forum Infect Dis*. 2014;1(1):ofu023.
56. Honarbakhsh S, Taylor GP. High prevalence of bronchiectasis is linked to HTLV-1-associated inflammatory disease. *BMC Infect Dis*. 2015;15:258.
57. Crichton ML, Shoemark A, Chalmers JD. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Exacerbations and Symptoms in Bronchiectasis: A Prospective Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(7):857-9.
58. Gao YH, Guan WJ, Xu G, Lin ZY, Tang Y, Lin ZM, et al. The role of viral infection in pulmonary exacerbations of bronchiectasis in adults: a prospective study. *Chest*. 2015;147(6):1635-43.
59. Nguyen LD, Viscogliosi E, Delhaes L. The lung mycobiome: an emerging field of the human respiratory microbiome. *Front Microbiol*. 2015;6:89.
60. Ghannoum MA, Jurevic RJ, Mukherjee PK, Cui F, Sikaroodi M, Naqvi A, et al. Characterization of the oral fungal microbiome (mycobiome) in healthy individuals. *PLoS Pathog*. 2010;6(1):e1000713.
61. Kunst H, Wickremasinghe M, Wells A, Wilson R. Nontuberculous mycobacterial disease and *Aspergillus*-related lung disease in bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2006;28(2):352-7.
62. Zoumot Z, Boutou AK, Gill SS, van Zeller M, Hansell DM, Wells AU, et al. *Mycobacterium avium* complex infection in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respirology*. 2014;19(5):714-22.
63. Krause R, Moissl-Eichinger C, Halwachs B, Gorkiewicz G, Berg G, Valentin T, et al. Mycobiome in the Lower Respiratory Tract - A Clinical Perspective. *Front Microbiol*. 2016;7:2169.

64. Tipton L, Ghedin E, Morris A. The lung mycobiome in the next-generation sequencing era. *Virulence*. 2017;8(3):334-41.
65. Martínez-García MA, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, Soler-Cataluña JJ. Quality-of-life determinants in patients with clinically stable bronchiectasis. *Chest*. 2005;128(2):739-45.
66. Nicotra MB, Rivera M, Dale AM, Shepherd R, Carter R. Clinical, pathophysiologic, and microbiologic characterization of bronchiectasis in an aging cohort. *Chest*. 1995;108(4):955-61.
67. Hill AT, Haworth CS, Aliberti S, Barker A, Blasi F, Boersma W, et al. Pulmonary exacerbation in adults with bronchiectasis: a consensus definition for clinical research. *Eur Respir J*. 2017;49(6).
68. Chalmers JD, Aliberti S, Filonenko A, Shteinberg M, Goeminne PC, Hill AT, et al. Characterization of the "Frequent Exacerbator Phenotype" in Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(11):1410-20.
69. Choate R, Aksamit TR, Mannino D, Addrizzo-Harris D, Barker A, Basavaraj A, et al. *Pseudomonas aeruginosa* associated with severity of non-cystic fibrosis bronchiectasis measured by the modified bronchiectasis severity score (BSI) and the FACED: The US bronchiectasis and NTM Research Registry (BRR) study. *Respir Med*. 2021;177:106285.
70. Martínez-García M, de Gracia J, Vendrell Relat M, Girón RM, Máiz Carro L, de la Rosa Carrillo D, et al. Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis: the FACED score. *Eur Respir J*. 2014;43(5):1357-67.
71. 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.
72. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J, et al. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2014;189(5):576-85.
73. Martínez-García M, Athanazio R, Girón R, Máiz-Carro L, De la Rosa D, Oliveira C, et al. Predicting high risk of exacerbations in bronchiectasis: the E-FACED score. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2017;275-84.

74. Aliberti S, Lonni S, Dore S, McDonnell MJ, Goeminne PC, Dimakou K, et al. Clinical phenotypes in adult patients with bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2016;47(4):1113-22.
75. Guan WJ, Jiang M, Gao YH, Li HM, Xu G, Zheng JP, et al. Unsupervised learning technique identifies bronchiectasis phenotypes with distinct clinical characteristics. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(3):402-10.
76. Martínez-García M, Vendrell M, Girón R, Máiz-Carro L, de la Rosa Carrillo D, de Gracia J, et al. The Multiple Faces of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. A Cluster Analysis Approach. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(9):1468-75.
77. Aliberti S, Goeminne PC, O'Donnell AE, Aksamit TR, Al-Jahdali H, Barker AF, 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.
78. Miller WT, Jr., Panosian JS. Causes and imaging patterns of tree-in-bud opacities. *Chest*. 2013;144(6):1883-92.
79. Tiddens H, Meerburg JJ, van der Eerden MM, Ciet P. The radiological diagnosis of bronchiectasis: what's in a name? *Eur Respir Rev*. 2020;29(156).
80. Bedi P, Chalmers JD, Goeminne PC, Mai C, Saravanamuthu P, Velu PP, et al. The BRICS (Bronchiectasis Radiologically Indexed CT Score): A Multicenter Study Score for Use in Idiopathic and Postinfective Bronchiectasis. *Chest*. 2018;153(5):1177-86.
81. Shimon G, Yonit WW, Gabriel I, Naama BR, Nissim A. The "Tree-in-Bud" Pattern on Chest CT: Radiologic and Microbiologic Correlation. *Lung*. 2015;193(5):823-9.
82. Gupta S, Siddiqui S, Haldar P, Entwisle JJ, Mawby D, Wardlaw AJ, et al. Quantitative analysis of high-resolution computed tomography scans in severe asthma subphenotypes. *Thorax*. 2010;65(9):775-81.
83. Roberts HR, Wells AU, Milne DG, Rubens MB, Kolbe J, Cole PJ, et al. Airflow obstruction in bronchiectasis: correlation between computed tomography features and pulmonary function tests. *Thorax*. 2000;55(3):198-204.
84. Pang J, Chan HS, Sung JY. Prevalence of asthma, atopy, and bronchial hyperreactivity in bronchiectasis: a controlled study. *Thorax*. 1989;44(11):948-51.

85. Bahous J, Cartier A, Pineau L, Bernard C, Ghezzi H, Martin RR, et al. Pulmonary function tests and airway responsiveness to methacholine in chronic bronchiectasis of the adult. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1984;20(4):375-80.
86. Shu CC, Wei YF, Chen KH, Chuang S, Wang YH, Wang CY, et al. Inhaled Corticosteroids Increase Risk of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease: A Nested Case-Control Study and Meta-analysis. *J Infect Dis.* 2022;225(4):627-36.
87. Ahrén IL, Karlsson E, Forsgren A, Riesbeck K. Comparison of the antibacterial activities of ampicillin, ciprofloxacin, clarithromycin, telithromycin and quinupristin/dalfopristin against intracellular non-typeable *Haemophilus influenzae*. *J Antimicrob Chemother.* 2002;50(6):903-6.
88. Altenburg J, de Graaff CS, van der Werf TS, Boersma WG. Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics - part 1: biological mechanisms. *Respiration.* 2011;81(1):67-74.
89. Altenburg J, de Graaff CS, van der Werf TS, Boersma WG. Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics - part 2: advantages and disadvantages of long-term, low-dose macrolide therapy. *Respiration.* 2011;81(1):75-87.
90. Levert H, Gressier B, Moutard I, Brunet C, Dine T, Luyckx M, et al. Azithromycin impact on neutrophil oxidative metabolism depends on exposure time. *Inflammation.* 1998;22(2):191-201.
91. Elborn JS, Tunney MM. Macrolides and bronchiectasis: clinical benefit with a resistance price. *Jama.* 2013;309(12):1295-6.
92. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA, Jr., Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011;365(8):689-98.
93. Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, Sloos JH, van Haren EH, Koppers RJ, 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):1251-9.

94. Wong C, Jayaram L, Karalus N, Eaton T, Tong C, Hockey H, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9842):660-7.
95. Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, Lourie R, Chen AC, Brain B, 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):1260-7.
96. Chalmers JD, Boersma W, Lonergan M, Jayaram L, Crichton ML, Karalus N, et al. Long-term macrolide antibiotics for the treatment of bronchiectasis in adults: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2019;7(10):845-54.
97. Chang AB, Bell SC, Torzillo PJ, King PT, Maguire GP, Byrnes CA, et al. Chronic suppurative lung disease and bronchiectasis in children and adults in Australia and New Zealand Thoracic Society of Australia and New Zealand guidelines. *Med J Aust*. 2015;202(1):21-3.
98. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2017;50(3).
99. Hill AT. Macrolides for Clinically Significant Bronchiectasis in Adults: Who Should Receive This Treatment? *Chest*. 2016;150(6):1187-93.
100. Murray MP, Govan JR, Doherty CJ, Simpson AJ, Wilkinson TS, Chalmers JD, et al. A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(4):491-9.
101. Haworth CS, Foweraker JE, Wilkinson P, Kenyon RF, Bilton D. Inhaled colistin in patients with bronchiectasis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(8):975-82.
102. Barker AF, Couch L, Fiel SB, Gotfried MH, Ilowite J, Meyer KC, et al. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(2 Pt 1):481-5.
103. Barker AF, O'Donnell AE, Flume P, Thompson PJ, Ruzi JD, de Gracia J, et al. Aztreonam for inhalation solution in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis

(AIR-BX1 and AIR-BX2): two randomised double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2014;2(9):738-49.

104. Aksamit T, De Soyza A, Bandel TJ, Criollo M, Elborn JS, Operschall E, et al. RESPIRE 2: a phase III placebo-controlled randomised trial of ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2018;51(1).

105. De Soyza A, Aksamit T, Bandel TJ, Criollo M, Elborn JS, Operschall E, et al. RESPIRE 1: a phase III placebo-controlled randomised trial of ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2018;51(1).

106. Haworth CS, Bilton D, Chalmers JD, Davis AM, Froehlich J, Gonda I, 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):213-26.

107. Laska IF, Crichton ML, Shoemark A, Chalmers JD. The efficacy and safety of inhaled antibiotics for the treatment of bronchiectasis in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2019;7(10):855-69.

108. Orriols R, Hernando R, Ferrer A, Terradas S, Montoro B. Eradication Therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *Respiration*. 2015;90(4):299-305.

109. Boucher RC. Muco-Obstructive Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1941-53.

110. Kellett F, Robert NM. Nebulised 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis. *Respir Med*. 2011;105(12):1831-5.

111. Nicolson CH, Stirling RG, Borg BM, Button BM, Wilson JW, Holland AE. The long term effect of inhaled hypertonic saline 6% in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Med*. 2012;106(5):661-7.

112. Bilton D, Tino G, Barker AF, Chambers DC, De Soyza A, Dupont LJ, et al. Inhaled mannitol for non-cystic fibrosis bronchiectasis: a randomised, controlled trial. *Thorax*. 2014;69(12):1073-9.

113. Tarrant BJ, Le Maitre C, Romero L, Steward R, Button BM, Thompson BR, et al. Mucoactive agents for chronic, non-cystic fibrosis lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2017;22(6):1084-92.
114. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331(10):637-42.
115. Laube BL, Auci RM, Shields DE, Christiansen DH, Lucas MK, Fuchs HJ, et al. Effect of rhDNase on airflow obstruction and mucociliary clearance in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(2):752-60.
116. O'Donnell AE, Barker AF, Ilowite JS, Fick RB. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. rhDNase Study Group. *Chest*. 1998;113(5):1329-34.
117. Flume PA, Robinson KA, O'Sullivan BP, Finder JD, Vender RL, Willey-Courand DB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies. *Respir Care*. 2009;54(4):522-37.
118. Wilson LM, Morrison L, Robinson KA. Airway clearance techniques for cystic fibrosis: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1(1):Cd011231.
119. Ong HK, Lee AL, Hill CJ, Holland AE, Dench L. Effects of pulmonary rehabilitation in bronchiectasis: A retrospective study. *Chron Respir Dis*. 2011;8(1):21-30.
120. Restrepo RD. Inhaled adrenergics and anticholinergics in obstructive lung disease: do they enhance mucociliary clearance? *Respir Care*. 2007;52(9):1159-73; discussion 73-5.
121. Goyal V, Chang AB. Combination inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists for children and adults with bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(6):Cd010327.
122. Kapur N, Petsky HL, Bell S, Kolbe J, Chang AB. Inhaled corticosteroids for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5(5):Cd000996.

123. Hadda V, Chawla G, Tiwari P, Madan K, Khan MA, Mohan A, et al. Noninvasive Ventilation for Acute Respiratory Failure due to Noncystic Fibrosis Bronchiectasis. *Indian J Crit Care Med.* 2018;22(5):326-31.
124. Selman A, Merhej H, Nakagiri T, Zinne N, Goecke T, Haverich A, et al. Surgical treatment of non-cystic fibrosis bronchiectasis in Central Europe. *J Thorac Dis.* 2021;13(10):5843-50.
125. Fan LC, Liang S, Lu HW, Fei K, Xu JF. Efficiency and safety of surgical intervention to patients with Non-Cystic Fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2015;5:17382.
126. Chalmers JD, Chang AB, Chotirmall SH, Dhar R, McShane PJ. Bronchiectasis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):45.
127. Erkilinç A, Vayvada M. The Use of Intraoperative Extracorporeal Membrane Oxygenation in Lung Transplantation: Initial Institutional Experience. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2023;38(1):88-95.
128. Conceição M, Shteinberg M, Goeminne P, Altenburg J, Chalmers JD. Eradication treatment for *Pseudomonas aeruginosa* infection in adults with bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2024;33(171).
129. Chalmers JD, Haworth CS, Metersky ML, Loebinger MR, Blasi F, Sibila O, et al. Phase 2 Trial of the DPP-1 Inhibitor Brensocatib in Bronchiectasis. *N Engl J Med.* 2020;383(22):2127-37.
130. Chalmers JD, Chotirmall SH. Bronchiectasis: new therapies and new perspectives. *Lancet Respir Med.* 2018;6(9):715-26.
131. contributors W. International Standard Classification of Occupations. Wikipedia, The Free Encyclopedia May 17, 2024 [Available from: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=International_Standard_Classification_of_Occupations&oldid=1224351310. .
132. Cordeiro R, Choi H, Haworth CS, Chalmers JD. The efficacy and safety of inhaled antibiotics for the treatment of bronchiectasis in adults: Updated systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2024.

133. Chalmers JD, Finch S, Shteinberg M, Goeminne P, Hill A, Stone G, et al. Late breaking abstract-the prevalence and burden of *Pseudomonas aeruginosa* among bronchiectasis patients in Europe-data from the FRIENDS cohort. *Eur Respiratory Soc*; 2017.
134. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, Soriano J. Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest*. 2007;132(5):1565-72.
135. King PT, Holdsworth SR, Freezer NJ, Villanueva E, Holmes PW. Microbiologic follow-up study in adult bronchiectasis. *Respiratory medicine*. 2007;101(8):1633-8.
136. Xu H, Deng H, Wu Y, Yang Y, Zheng X. Household income unequally affects genetic susceptibility to pulmonary diseases: evidence from bidirectional Mendelian randomization study. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1279697.

