

Türkiye'de Bronşektazi Çok Merkezli Bir Kayıt Çalışmasının Verileri (Türk Yetişkin Bronşektazi Veritabanı)

Literatürü Hazırlayan: Dr Şeyma Akan

Danışman: Prof.Dr. Esra Uzaslan

Bronchiectasis in Türkiye: Data from a Multicenter Registry (Turkish Adult Bronchiectasis Database)

● Ebru Çakır Edis¹, ● Aykut Çilli², ● Deniz Kızıllırmak³, ● Ayşın Şakar Coşkun³, ● Nurcan Güler⁴,
● Sedat Çiçek², ● Can Sevinç⁵, ● Meltem Çoban Ağca⁶, ● İnci Gülmez⁷, ● Benan Çağlayan⁸,
● Mehmet Kabak⁹, ● Elif Yelda Özgün Niksarlıoğlu¹⁰, ● Nurdan Köktürk¹¹, ● Abdullah Sayiner¹², TEBVEB researchers

¹Department of Pulmonary Medicine, Trakya University Faculty of Medicine, Edirne, Türkiye

²Department of Pulmonary Medicine, Akdeniz University Faculty of Medicine, Antalya, Türkiye

³Department of Pulmonary Medicine, Manisa Celal Bayar University Faculty of Medicine, Manisa, Türkiye

⁴Clinic of Pulmonary Medicine, Burdur Bucak State Hospital, Burdur, Türkiye

⁵Department of Pulmonary Medicine, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, İzmir, Türkiye

⁶Clinic of Chest Diseases, University of Health Sciences Türkiye, Süreyyapaşa Chest Diseases and Chest Surgery Training and Research Hospital, İstanbul, Türkiye

⁷Department of Pulmonary Medicine, Erciyes University Faculty of Medicine, Kayseri, Türkiye

⁸Department of Pulmonary Medicine, Koç University Faculty of Medicine, İstanbul, Türkiye

⁹Department of Pulmonary Medicine, Mardin Artuklu University Faculty of Medicine, Mardin, Türkiye

¹⁰Clinic of Chest Diseases, University of Health Sciences Türkiye, Yedikule Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, İstanbul, Türkiye

¹¹Department of Pulmonary Medicine, Gazi University Faculty of Medicine, Ankara, Türkiye

¹²Department of Pulmonary Medicine, Ege University Faculty of Medicine, İzmir, Türkiye

Giriş

- Bronşektazi, klinik olarak öksürük ve balgam ile karakterize edilen, bronş duvarında kalıcı genişleme ve kalınlaşmaya neden olan bir hastalıktır
- Avrupa kıtası başta olmak üzere birçok ülkede bronşektazi üzerine kayıt temelli çalışmalar bulunmaktadır
- Türkiye, coğrafi ve kültürel olarak Avrupa ve Asya arasında bir köprü niteliği taşır ve her iki bölgenin sosyal etkileri altındadır
- Türkiye’de hem yetişkinlerde hem de çocuklarda bronşektazi üzerine yapılan çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen, çok merkezli bir veri tabanı henüz oluşturulmamıştır

Giriş

Bu çalışmada, çok merkezli veri tabanı kullanılarak bronşektazinin genel etiyolojisi, ilişkili komorbiditeleri, mikrobiyolojik özellikleri ve önleyici stratejiler incelenmiş ve diğer ülkelerden elde edilen verilerle karşılaştırılmıştır

Araştırma Türk Toraks Derneği'nin desteğiyle yapılandırılmıştır

Amaç

Türkiye'deki bronşektazili hastaların sosyo-demografik dağılımı, klinik özelliklerinin etyolojiye etkisi , hangi mikrobiyolojik ajanların rol oynadığının tespiti, komorbitelerin bronşektazi üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır

Yöntem

- Bu çalışma, Mart 2019 ve Ocak 2022 tarihleri arasında Türkiye Yetişkin Bronşektazi Veritabanı (TEBVEB) kullanılarak gerçekleştirilmiştir
- Çalışmaya Türkiye genelinden 25 merkez katılmıştır
- Merkezler, Türkiye nüfusunu temsil edecek şekilde seçilmiştir
- Türk Toraks Derneği, çalışma yöntemini e-posta yoluyla duyurmuş ve dernek üyeleri çalışmaya davet edilmiştir

Yöntem



Yöntem

Dahil Edilme ve Hariç Tutulma Kriterleri:

- Çalışmaya, 18 yaşından büyük, öksürük, balgam ve nefes darlığı gibi solunum semptomları olan ve bilgisayarlı tomografi ile kistik fibrozis dışı bronşektazi tanısı konulan hastalar dahil edilmiştir
- Kistik fibrozis hastaları, 18 yaşından küçük çocuk hastalar ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır

Tanımlar ve Değerlendirme Araçları:

Bronşektazi Alevlenmesi: Dört veya daha fazla aşağıdaki bulgunun varlığıyla tanımlanmıştır:

1. Balgam üretiminde değişiklik
2. Nefes darlığında artış
3. Öksürükte artış
4. Ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$)
5. Hırıltıda artış
6. Egzersiz toleransında azalma
7. Halsizlik
8. Titreme
9. Huzursuzluk
10. Solunum fonksiyonlarında azalma
11. Göğüs seslerinde veya radyografik bulgulara değişiklik

Bronşektazi Şiddet İndeksi (BSI):

Beslenme durumu, alevlenmeler, dispne semptomları ve radyolojik yaygınlık gibi klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik özelliklerin bir kombinasyonu ile bronşektazi ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi güçlü bir şekilde tahmin eden bir ölçüttür.

Yöntem

- Verilen radyolojik veriler, bronşektaziden etkilenen lobları ve bunun bilateral veya multilober olup olmadığını içeriyordu
- Bronşektazi, silindirik, variköz veya kistik bronşektazi olarak sınıflandırıldı

BULGULAR

Bulgular

- Çalışma, 25 hastaneden 1.035 hastayı içermektedir
- Hastaların ortalama yaşı $56,1 \pm 16,1$ yıl olup, 518'i (%50) kadındı
- Dahil edilen hastaların 616'sı (%60,8) hiç sigara içmemiş ve 141'i (%13,9) aktif sigara içicisiydi
- Bronşektazinin altta yatan nedeni 565 (%54,6) hastada tespit edilebilmiştir
- Bronşektazinin nedeni, 409 (%39,5) hastada enfeksiyon olarak belirlenmiş ve 117 (%11,3) hastada tüberküloz öyküsü saptanmıştır (Tablo 1)

Tablo 1:BRONŞEKTAZİ ETYOLOJİSİ

TABLE 1. Etiology of bronchiectasis.

Etiology	n	%
Known etiological factors	565	54.6
Postinfectious in origin	409	39.5
Tuberculosis history	117	11.3
Gastroesophageal reflux disease	99	9.6
Connective tissue disease	40	3.9
Inflammatory bowel disease	16	1.5
Primary ciliary dyskinesia	16	1.5
Immunodeficiency disease	13	1.3
Atypical mycobacterial disease history	2	0.2
HIV	2	0.2
Alpha-1 antitrypsin deficiency	2	0.2
ABPA	1	0.1
ABPA, allergic bronchopulmonary aspergillosis; HIV, human immunodeficiency virus.		

Bulgular

- Bronşektazi dışında, 688 (%66,5) hastada komorbiditeler mevcuttu
- Kardiyovasküler hastalıklar en yaygın komorbiditeyi oluştururken, hastaların %19,5'inde birlikte kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ) ve bronşektazi bulunmaktaydı (Tablo 2)

Tablo 2:BRONŞETAZİ HASTALARINDA GÖRÜLEN KOMORBİDİTELER

TABLE 2. Comorbidities seen in patients with bronchiectasis.

Comorbidities	n	%
Presence of a comorbidity	688	66.5
Cardiovascular disease	250	24.2
Asthma	214	20.7
COPD	202	19.5
Diabetes mellitus	101	9.8
Malignancy	54	5.2
Anxiety	44	4.3
Depression	37	3.6
Thyroid disorders	30	2.9
Chronic renal failure	29	2.8
Neurological diseases	24	2.3
Osteoporosis	23	2.2
OSA	15	1.4
Cirrhosis	15	1.4
Nasal polyp	12	1.2
Rhinitis	11	1.1
Other comorbidities	217	21

COPD, chronic obstructive pulmonary disease; OSA, obstructive sleep apnea.

Klinik Bulgular:

- En sık görülen semptomlar balgamlı öksürük (%62,3) ve nefes darlığı (%62,5) olmuştur
- Hastaların %72,6'sı solunum semptomları ile polikliniğe başvurmuş, %41,9'u acil servise gitmiş, %33,6'sı ise son bir yılda hastaneye yatmıştır
- Hastaların %73,9'u son bir yıl içinde antibiyotik kullanmıştır

Radyolojik Bulgular:

- Bronşektazi en sık sol alt lobda tespit edilmiştir (%57,1)
- En yaygın bronşektazi tipi kistik bronşektazidir (%56,4)

Mikrobiyolojik Bulgular:

- Hastaların %58,1'inden örnek alınmış ve bu örneklerin %53,1'inde mikrobiyolojik ajan izole edilmiştir
- En sık izole edilen ajan *Pseudomonas aeruginosa* olmuştur (%29,4)
- Asidorezistans basil varlığı, 364 hastadan alınan örnekler üzerinde incelendi ve altısında (%1.6) pozitif sonuç alındı
 - Bu altı hastanın kültür raporları, üç hastada tüberküloz dışı mikobakteri ve üç hastada ise *Mycobacterium tuberculosis* olarak saptandı

Tedavi ve Alevlenme:

- Hastaların %70,1'i inhale kortikosteroid (IKS) kullanmıştı
- IKS kullanan hastalarda alevlenme oranı %47,4, kullanmayanlarda ise %31,2 bulunmuştur ($p < 0,001$).
- Ancak IKS kullanan hastalarda mortalite oranı (%14,8), kullanmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (%4,2)

Aşılanma Durumu:

Hastaların aşılanma durumları değerlendirildiğinde, olguların %40,8'i influenza aşısını , %48'inin ise pnömokok aşısını yaptırdığı saptandı

Laboratuvar Sonuçları:

- Alevlenme dönemlerinde, stabil dönemlere göre lökosit sayısı, C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı daha yüksek, oksijen saturasyonu ve hemoglobin seviyeleri daha düşük bulunmuştur

Tablo 3:HASTALARIN STABİL VE ALEVLENME DÖNEMİNDEKİ LABORATUVAR PARAMETRE SONUÇLARI

Parameters	Exacerbation period (n = 379) Median (25%-75%)	Stable period (n = 628) Median (25%-75%)	Cohen's d	p
Leukocyte count (/µl, n = 928)	9360 (7250-11740)	8000 (6500-9815)	0.45	< 0.001*
Neutrophil count (/µl, n = 923)	6190 (4400-8800)	4660 (3510-6440)	0.58	< 0.001*
Hb (g/dl, n = 919)	12.8 (11.61-14.3)	13.2 (12-14.5)	0.24	0.002*
Urea (µmol/l, n = 716)	21 (13.5-34)	21 (14-30)	0.16	0.260
Creatinine (mg/dl, n = 778)	0.72 (0.59-0.87)	0.74 (0.61-0.89)	0.13	0.041*
GFR (ml/min, n = 638)	98 (84-116.48)	96 (83.7-113)	0.01	0.662
CRP (mg/l, n = 846)	11.8 (3.5-23.1)	3.8 (1-10)	0.67	< 0.001*
ESR (mm/hr, n = 428)	28.5 (13.5-50)	17 (7-33)	0.50	< 0.001*
IgE (IU/ml, n = 295)	48.2 (18.9-198)	41.2 (17-117)	0.15	0.226
PO ₂ (mmHg, n = 304)	61.2 (53.1-77.6)	74.3 (62.4-89)	0.31	< 0.001*
SO ₂ (% , n = 394)	93 (87-96)	96 (93.5-98)	0.58	< 0.001*
BSI (n = 779)	8 (4-11)	4 (2-7)	0.69	< 0.001*

BSI, bronchiectasis severity index; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; GFR, glomerular filtration rate; Hb, hemoglobin; IgE, immunoglobulin E; PO₂; partial oxygen pressure (arterial blood gas analysis); SO₂, oxygen saturation.

Bulgular

- Sık alevlenme oranı KOAH'lı hastalarda KOAH'ı olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksekti($p=0.036$)
- Çocukluk çağı enfeksiyonlarının neden olduğu bronşektazili hastalarda alevlenme oranı yüksekti ($p=0.022$)

Tablo 4:SON BİR YILDAKİ ALEVLENMELERİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Factors		Group with exacerbation in the last year (n = 422) Median (25%-75%)	Group without exacerbations (n = 584) Median (25%-75%)	OR (95% CI)	p
Age		57.9 (44.5-68.5)	57.4 (43.7-68.4)	1 (0.99-1.01)	0.675
BMI		24.9 (21.5-29.3)	25.2 (22.3-29.3)	0.99 (0.96-1.01)	0.342
mMRC score		2 (1-3)	1 (0-2)	2.16 (1.87-2.48)	< 0.001*
Gender, n (%)	Male	211 (50)	289 (49.5)	1.02 (0.79-1.31)	0.872
	Female	211 (50)	295 (50.5)	1 (reference)	
Sputum, n (%)	Present	301 (72)	338 (59)	1.79 (1.36-2.34)	< 0.001*
	Absent	117 (28)	235 (41)	1 (reference)	
Dyspnea, n (%)	Present	335 (80.7)	305 (53.6)	3.62 (2.7-4.87)	< 0.001*
	Absent	80 (19.3)	264 (46.4)	1 (reference)	
COPD, n (%)	Present	122 (28.9)	77 (13.2)	2.68 (1.95-3.68)	< 0.001*
	Absent	300 (71.1)	507 (86.8)	1 (reference)	
BSI group, n (%)	0-4	95 (27.9)	264 (61.5)	1 (reference)	< 0.001*
	5-8	85 (24.9)	106 (24.7)	2.23 (1.54-3.22)	
	≥ 9	161 (47.2)	59 (13.8)	7.58 (5.19-11.08)	

*p < 0.05 was considered significant in the univariate binary logistic regression analysis. BMI, body mass index; BSI, bronchiectasis severity index; CI, confidence interval; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; mMRC, modified medical research council dyspnea scale; OR, odds ratio.

Bulgular

Çok değişkenli regresyon analizine göre, yaş, kaşeksi varlığı ($BMI < 20$), yüksek mMRC skoru ve kronik böbrek yetmezliği varlığı, bronşektaziye bağlı mortalite için anlamlı risk faktörleri olarak bulunmuştur (Tablo 5)

Tablo 5: MORTALİTEYİ ETKİLEYEN TEDAVİ DIŞI FAKTÖRLER

Variables		OR	95% CI	p
Age (years)		1.028	1.005-1.051	0.018 [‡]
Cachexia status	None (reference)			
	Present	4.774	2.054-11.097	0.001 [‡]
mMRC score		1.952	1.459-2.611	0.001 [‡]
Presence of CRF	None (reference)			
	Present	4.172	1.249-13.938	0.020 [‡]

[‡]Multivariate backward stepwise logistic regression analysis. CI, confidence interval; CRF, chronic renal failure; mMRC, modified medical research council dyspnea scale; OR, odds ratio.

Bulgular

- Tedaviler ile mortalite ilişkisi analiz edildiğinde

- Geçtiğimiz yıl antibiyotik kullanımı
- Mukolitikler
- intravenöz steroidler
- IKS'ler
- İpratropiyum ve tiotropiyum
- Teofilin
- Noninvaziv mekanik ventilasyon

univariate analizde mortalite ile anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir

KOAH + Bronşiektazi ile sadece bronşiektazi

- KOAH'lı hastalarda bronşiektazinin etiyolojisi en sık enfeksiyon olarak belirlenmiştir
- KOAH+Bronşiektazili hastalarda, sadece bronşiektazisi olan hastalara göre tedavide IKS kullanımı ve geçtiğimiz yıl antibiyotik kullanımı daha sık bulunmuştur
- KOAH+ bronşiektazi hastaları, sadece bronşiektazisi olan fakat KOAH'ı olmayan hastalara göre **geçen yıl daha fazla alevlenmiş, daha sık alevlenmeler, alevlenme ile ilişkili hastaneye yatışlar ve yoğun bakım ünitesinde yatışlar** göstermiştir
- KOAH+ bronşiektazi hastalarının, KOAH'ı olmayan hastalara göre **daha yüksek influenza aşılama** oranına sahip olduğu, ancak pnömokokal aşılama oranlarında anlamlı bir fark bulunmadığı tespit edilmiştir
- KOAH+bronşiektazi birlikte bulunduğunda **mortalite oranı** sadece bronşiektazisi olan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur

Tablo 6:KOAHA OLAN VE OLMAYAN BRONŞEKTAZİLİ HASTALARIN ÖZELLİKLERİ

	COPD and bronchiectasis (%)	Non-COPD bronchiectasis (%)	p
Male sex	69.3	45.3	< 0.001*
Age (years)	65.8 ± 11.3	53.7 ± 16.2	< 0.001*
Exacerbation in the last year	61.3	37.2	< 0.001*
Frequent exacerbations (> 2/year)	45.9	34.7	0.036*
Exacerbation-related hospitalization in the last year	51.8	29.2	< 0.001*
Hospitalization in the ICU due to exacerbation in the last year	17.2	3.9	< 0.001*
Infection as the etiology	50	37	< 0.001*
ICS use	44.2	22.7	< 0.001*
Oral steroid use	14.6	6.9	0.006*
IV steroid use	21.4	10.3	< 0.001*
Antibiotic use in the last year	83.6	71.5	< 0.001*
Influenza vaccination status	48.9	38.6	0.016*
Pneumococcal vaccination status	51.7	47.1	0.31
Mortality	21.7	9.1	0.016*

COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ICU, intensive care unit; ICS, inhaled corticosteroids; IV, intravenous.

Tartışma

- Bu çalışma, Türkiye’de bronşektazi üzerine yapılan ilk çok merkezli çalışmadır
- Çalışma sonuçları, bronşektazili hastaların klinik özellikleri ve mortaliteyi etkileyen faktörler hakkında önemli bilgiler sunmaktadır

Tartışma

Yaş ve Cinsiyet:

- Çalışmadaki hastaların yaş ortalaması 56+ yıl olup, erkek ve kadın oranı eşittir
- Avrupa'da verilerinde ise olguların yaş ortalaması 64,9 +yıl bulunmuş ve kadın oranı %54,9 olarak rapor edilmiştir
- Türkiye'deki daha genç yaş ortalaması, enfeksiyonların bronşektazi etiyojisindeki baskın rolüyle ilişkilidir
- Çocukluk çağı enfeksiyonları, Türkiye'de bronşektazinin önemli bir nedeni olarak kabul edilmektedir

Tartışma

Etiyoloji:

- Gelişmiş ülkelerde bronşektazinin en yaygın nedenleri kistik fibrozis ve HIV iken, Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyonlar ve tüberküloz öne çıkmaktadır
- Bu çalışmada enfeksiyon kaynaklı bronşektazi %39,5 iken tüberküloz kaynaklı bronşektazi oranı ise %11,3 bulunmuştur. Bu oranlar ülkemizin tüberküloz tanı ve tedavisinde ilerleme kaydetmiş olabileceğini göstermektedir.
- Ancak özellikle çocukluk çağı enfeksiyonları için daha etkin politikalar izlenmesi gerekmektedir

Tartışma

Komorbiditeler:

- Türkiye’de yapılan çalışmalarda bronşektazili hastalarda en sık saptanan komorbidite KOAH’dır
- Ancak bu çalışmada en sık saptanan komorbidite kardiyovasküler hastalıklar olup, astım ve KOAH gibi obstrüktif akciğer hastalıkları ikinci sırada yer almaktadır
- KOAH’lı hastalarda, KOAH’ı olmayan hastalara göre daha sık alevlenme, hastaneye yatış ve ölüm riski nedeniyle, KOAH’lı hastalar bronşektazide ayrı bir endotip olarak düşünülmelidir

Tartışma

Mikrobiyolojik Ajanlar:

- En sık izole edilen ajan *Pseudomonas aeruginosa* ve *Streptococcus pneumoniae* olmuştur (%29,4)
- Bronşektazi hastalarında *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonu mortaliteyi üç kat, hastane yatış oranını ise yedi kat artırmaktadır
- COVID-19 pandemisi sırasında mikrobiyolojik değerlendirmeye yönelik çabaların azalması nedeniyle bu çalışmada ajan izolasyon oranları düşük kalmıştır
- Bu nedenle tüm bronşektazili hastalarda düzenli mikrobiyolojik değerlendirme yapılması önerilmektedir

Tartışma

- Çalışma süresince influenza (%40,8) ve pnömokok (%48) aşılama oranlarının pandemi dönemi nedeniyle arttığı görülmüştür
- Ancak bu oranların daha da artırılması için hasta-hekim iş birliği güçlendirilmelidir

Tartışma

- Çalışmada verilerine ulaşılabilen hastalar arasında mortalite oranı %11,9'dur
- Yaş, kaşeksi, yüksek mMrc skoru ve komorbitide varlığı mortaliteyi etkileyen önemli faktörler olarak bulunmuştur
- Bronşektazili hastalarda proteinden zengin öğünlerin tüketilmesinin, komorbitelerin ve enfeksiyonların erken ve etkin bir şekilde tedavi edilmesinin mortaliteyi azaltabileceği düşünülmektedir

Sonuç

- Çocukluk çağında enfeksiyonların önlenmesine yönelik aşı kampanyaları gibi toplumsal sağlık politikaları artırılmalıdır
- Bronşektazi ve KOAH birlikteliği olan hastalar için ayrı bir tedavi rehberi oluşturulmalıdır
- Gereksiz ilaç kullanımını azaltmaya yönelik klinik protokoller geliştirilmeli ve hekimlere bu konuda eğitim verilmelidir
- Mikrobiyolojik ajanların tespiti için standart bir uygulama benimsenmeli ve her hastada düzenli olarak değerlendirme yapılmalıdır

Teşekkür ederim