

## Uzamış bakteriyel bronşit tanısı alan hastalarda immunolojik değerlendirme yapılmalı mıdır?

İsmail Güzelkaş<sup>1,\*</sup>, Nagehan Emiralioğlu<sup>2</sup>, Ebru Yalçın<sup>3</sup>, Deniz Doğru Ersöz<sup>3</sup>, Deniz Çağdaş<sup>3</sup>, İlhan Tezcan<sup>3</sup>, Uğur Özçelik<sup>3</sup>, Nural Kiper<sup>3</sup>

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>Pediyatri Uzmanı, <sup>2</sup>Pediyatri Doçenti, <sup>3</sup>Pediyatri Profesörü  
\*İletişim:guzelkas@hotmail.com

**SUMMARY:** Güzelkaş İ, Emiralioğlu N, Yalçın E, Doğru Ersöz D, Çağdaş Ayvaz D, Tezcan İ, Özçelik D, Kiper N, (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Should immunological evaluation be performed in patients diagnosed with protracted bacterial bronchitis? Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2022; 65: 14-18.

Protracted bacterial bronchitis is one of the major causes of chronic cough in childhood. Although immunodeficiencies are rare, they are conditions that should be investigated in the etiology of protracted bacterial bronchitis. In our study, we aimed to examine the results of the immunological evaluation in patients diagnosed with protracted bacterial bronchitis based on history, clinical, radiological and bronchoscopy findings. Thirty one patients who underwent flexible bronchoscopy with the suspicion of protracted bacterial bronchitis followed in Hacettepe University İhsan Doğramacı Children's Hospital between January 2011 and December 2014 were included in the study.

The median age was 7 years (2.5-14 years). The mean duration of cough was 11 months (6-48 months). In bronchoscopy, purulent secretion was found in 51.6% of patients, bronchomalacia in 3.2%, and tracheomalacia in 3.2% of patients. When the immunoglobulin (Ig) levels were checked, it was discovered that 9.6% of the patients had low Ig G and 3.2% of the patients had low Ig A and one patient was diagnosed with agammaglobulinemia. Due to the development of bronchiectasis in protracted bacterial bronchitis, diagnosis and appropriate treatment are important. It is thought that immunological examination for the etiology of these patients will contribute to the diagnosis of underlying immunodeficiencies.

*Key words:* protracted bacterial bronchitis, bronchiectasis, immunodeficiency.

**ÖZET:** Uzamış bakteriyel bronşit çocukluk çağının önemli kronik öksürük nedenlerinden biridir. İmmün yetmezlikler seyrek görülmekle birlikte uzamış bakteriyel bronşit etiyolojisinde araştırılması gereken durumlardandır. Çalışmamızda öykü, klinik, radyolojik ve bronkoskopi bulgularıyla uzamış bakteriyel bronşit tanısı alan hastaların immunolojik değerlendirme sonuçlarının incelenmesi amaçlandı. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bölümü'nde Ocak 2011-Aralık 2014 tarihleri arasında izlenen uzamış bakteriyel bronşit şüphesi ile fleksible bronkoskopi yapılan 31 hasta çalışmaya alındı. Hastaların ortalama yaşı 7 yıl (2.5-14.0 yıl) idi. Öksürük ortalama süresi 11 ay (6-48 ay) olarak bulundu. Bronkoskopide hastaların %51.6'sında pürülan sekresyon, %3.2'sinde bronkomalazi, %3.2'sinde trakeomalazi saptandı. İmmünglobülin (Ig) düzeylerine bakıldığında hastaların %9.6'sında IgG düşüklüğü, %3.2'sinde IgA düşüklüğü saptandı. Bir hasta agamaglobulinemi tanısı aldı. Uzamış bakteriyel bronşitte bronşektazi gelişebilmesi nedeni ile tanı ve uygun tedavisi önem taşımaktadır. Bu hastalarda etiyolojiye yönelik immunolojik inceleme yapılmasının altta yatan immün yetmezliklerin tanısına katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

*Anahtar kelimeler:* uzamış bakteriyel bronşit, bronşektazi, immün yetmezlik.

Uzamış bakteriyel bronşit çocukluk çağının önemli kronik öksürük nedenlerinden biridir.<sup>1</sup> Dört haftadan uzun süren kronik balgamlı öksürükle karakterize ve uygun antibiyotik tedavisi ile düzelebilen klinik bir tablodur.<sup>2</sup> İlk kez 2006 yılında tanımlanmıştır.<sup>3</sup> Yanlış tanı, uygunsuz tedavi ve tekrarlayan olgularda bronşektazi gelişebildiği bilinmektedir.<sup>4</sup> Uzun dönemde bronşektazi ile ilişkisi nedeni ile tanı ve tedavi konularında uluslararası rehberler hazırlanmıştır.<sup>5,6</sup> Hastalığın tanınırlığının artması ile son yıllarda uzamış bakteriyel bronşit tanısı alan çocukların sayısında artış olduğu görülmüştür. Çocukluk çağında gerçek prevalansı bilinmemekle birlikte, pediatrik göğüs hastalıkları polikliniğe başvuran hastaların önemli bir kısmını oluşturmaktadır.

Uzamış bakteriyel bronşitin tanı kriterleri; (1) Dört haftadan uzun süren balgamlı öksürük, (2) Bronkoalveolar lavaj (BAL) kültüründe bakteriyel enfeksiyöz ajanın saptanması ya da öksürüğün başka bir nedenle açıklanamaması, (3) İki haftalık antibiyotik tedavisi ile öksürüğün azalması olarak ifade edilmektedir.<sup>7</sup> Çocuklardan balgam örneğinin alınmasındaki zorluklara bağlı uzamış bakteriyel bronşitin mikrobiyolojik olarak kanıtlanması zordur. Bu nedenle uzamış bakteriyel bronşit tanısı daha çok klinik bulgular ile konulmaktadır. Uzamış bakteriyel bronşit düşünülen hastalarda solunum yollarının yaygın enfeksiyöz ajanları olan *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* gibi bakteriler üzerine etki edecek iki haftalık antibiyotik tedavisi önerilir. Balgamlı öksürüğün devam etmesi halinde tedavinin dört haftaya uzatılması önerilmektedir.<sup>5,6</sup>

Çocuklarda uzamış bakteriyel bronşit için risk faktörleri bilinmemektedir. Genellikle hastalar beş yaş altında, sistemik hastalık bulgusu olmayan, büyüme ve gelişmesi normal çocuklardır.<sup>7</sup> Birçok çalışmada uzamış bakteriyel bronşitli hastaların BAL incelemelerinde nötrofili ve proenflamatuar mediyatörler düzeylerinde artış gösterilmiştir.<sup>8-10</sup> Uzamış bakteriyel bronşiti olan hastaların incelendiği bir çalışmada alveoler makrofaj fagositoz yanıtı anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Fagositoz yanıtındaki bu düşüklük nedeniyle kronik hava yolu enflamasyonu ve bronşektazi gelişebileceği öne sürülmüştür.<sup>10</sup>

İmmün yetmezlikler nadir olmakla birlikte uzamış bakteriyel bronşit etiyolojisinde

araştırılması gereken durumlardandır. Çalışmamızda öykü, klinik, radyolojik ve bronkoskopi bulgularıyla uzamış bakteriyel bronşit tanısı alan hastaların immünolojik değerlendirme sonuçlarının incelenmesi amaçlandı.

### Materyal ve Metot

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bölümünde Ocak 2011-Aralık 2014 tarihleri arasında izlenen uzamış bakteriyel bronşit şüphesi ile fleksible bronkoskopi yapılan 31 hasta retrospektif olarak incelendi. Uzamış bakteriyel bronşit düşünülen, dört haftadan uzun süren balgamlı öksürüğü olan ve fleksible bronkoskopi yapılan hastalar çalışmaya alındı. Bilinen kronik akciğer hastalığı, kistik fibrozis, interstisyel akciğer hastalığı, primer siliyer diskinezi, öncesinde bilinen immün yetmezliği, yutma disfonksiyonu, nöromotor gelişim geriliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Fleksible bronkoskopi öncesi aile onamı alındı. Çalışma Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca onaylandı (2020-741).

Hastaların klinik bulguları, immünglobülin sonuçları ve bronkoskopi bulguları retrospektif olarak hasta dosyaları ve elektronik tıbbi kayıtlarından değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastaların öyküleri, fizik muayene bulguları, radyolojik bulguları, fleksible bronkoskopi bulguları, BAL kültür sonuçları değerlendirildi. Fleksible bronkoskopi ile hastalardan BAL alındı. BAL radyolojik bulgu varsa, bulgu olan lobdan, bulgu yoksa sağ orta lobdan alındı. Fleksible bronkoskopide trakeomalazi, ekspiryumda trakeal lümenin en az %50 kollapsı olarak tanımlandı.<sup>11</sup> Malazi değerlendirmesi hastalar hafif sedasyon altında iken gerçekleştirildi. Bronkoalveolar lavajda ml'de 10<sup>4</sup> CFu üzerinde bakteri saptanması alt solunum yolu enfeksiyonu olarak kabul edildi.

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 20 kullanılarak gerçekleştirildi. Kategorik değişkenler için frekans ve yüzde değerleri, normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler için, ortanca ve en düşük-en yüksek değerler kullanıldı. İstatistiksel incelemelerde önemlilik derecesi p<0.05 olarak kabul edildi.

**Tablo I.** Uzamış bakteriyel bronşit tanısı alan hastaların klinik bulguları.

	n	%
Semptomlar		
Öksürük	31/31	100
Balgam	31/31	100
Fizik muayene bulguları		
Normal	23/31	74
Raller	8/31	26
Ronküs	0/31	0
Radyolojik bulgular		
Normal	19/31	61.3
Konsolidasyon	0/31	0
Atelektazi	0/31	0
Peribronşiyal kalınlaşma	12/31	38.7

### Bulgular

Çalışmadaki hastaların ortanca yaşı 7.0 yıl (2.5-14.0 yıl) idi. Hastaların %48.4' ü (n=15) erkekti. Hastaların hepsinde balgamlı öksürük vardı. Öksürük ortalama süresi 11 ay (6-48 ay) olarak bulundu. Hastaların %74'ünde (n=23) fizik muayenede solunum sesleri doğaldı, diğer hastalarda ince ral saptandı. Radyolojik bulgulara bakıldığında hastaların %61.3'ünde (n=19) akciğer grafisi normal; %38.7'sinde (n=12) peribronşiyal kalınlaşma vardı (Tablo I).

Bronkoskopi sonucu %51.6 (n=16) hastada pürülan sekresyon, %3.2 (n=1) hastada bronkomalazi, %3.2 (n=1) hastada trakeomalazi saptandı. Otuz bir hastanın %38.7'sinde (n=12) kültürde mikroorganizma üretilmedi. Yedi hastada *Streptococcus pneumoniae* ve beş hastada *Haemophilus influenzae* izole edildi (Tablo II).

Hastaların başvuru Ig düzeylerine bakıldığında hastaların %9.6'sında (n=3) Ig G düşüklüğü, %3.2'sinde (n=1) Ig A düşüklüğü saptandı. Bir hasta etiyolojik değerlendirme sonrasında agamaglobulinemi tanısı aldı, diğer hastaların

Ig düzeyleri normal sınırlardaydı. IgG ve IgA düşüklüğü saptanan hastalarda ileri incelemelerde başka bir patolojik bulgu saptanmadı (Tablo III).

### Tartışma

Uzamış bakteriyel bronşit çocuklardaki kronik balgamlı öksürüğün önemli bir nedenidir. Biz de çalışmamızda uzamış bakteriyel bronşit tanısı alan tüm hastalarda kronik balgamlı öksürük yakınması olduğunu saptadık. Literatürde immün yetmezlik ve uzamış bakteriyel bronşit ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada uzamış bakteriyel bronşit ile immün yetmezlikler arasındaki ilişki araştırıldı ve çalışma sonuçlarında hastaların ilk değerlendirmesinde IgA ve IgG düşüklüğü olması nedeniyle immünolojik değerlendirmenin ilk basamak incelemelerde yapılması gerektiği vurgulandı.

Uzamış bakteriyel bronşit yaklaşık 15 yıl önce tanımlanmış olmasına rağmen hâlâ etiopatogenezi ve risk faktörleri net olarak

**Tablo II.** Uzamış bakteriyel bronşit tanısı alan hastaların bronkoskopi bulguları.

	n	%
Bulgular		
Pürülan sekresyon	16/31	51.6
Trakeomalazi	1/31	3.2
Bronkomalazi	1/31	3.2
Kültür Sonuçları		
Üreme yok	19/31	61.4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7/31	22.5
<i>Haemophilus influenzae</i>	5/31	16.1
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0/31	0

**Tablo III.** Uzamış bakteriyel bronşit tanısı alan hastaların serum immünglobülin değerleri.\*

	n	%
IgA		
Normal	30/31	96.8
Düşük	1/31	3.2
IgG		
Normal	28/31	90.4
Düşük	3/31	9.6

\*İmmünglobulin düzeyleri yaşlara göre değerlendirilmiştir.

bilinmemektedir. Kronik öksürük nedeni ile pediatrik göğüs hastalıklarına başvuran hastaların %37.9' una uzamış bakteriyel bronşit tanısı konulmuştur.<sup>13</sup> Tanıdaki gecikme, yetersiz tedavi bronşektaziye neden olabilmektedir.<sup>4</sup> Uzamış bakteriyel bronşit ile ilgili literatürde iki prospektif çalışma bulunmaktadır. Benzer kohorttan oluşan bu çalışmalarda bronşektazi oranı %8.1-9.6 olarak saptanmıştır. İki çalışmada da bronşektazi için risk faktörleri; BAL'da *Haemophilus influenzae* üremesi ve yılda üçten fazla tekrarlayan uzamış bakteriyel bronşit gözlenmesi olarak belirlenmiştir.<sup>14,15</sup> Çalışmamızda tanı anında hastalarda bronşektazi saptanmadı, en az iki yıllık izlemleri süresince bronşektazi gelişmediği görüldü.

Uzamış bakteriyel bronşitte en sık semptom balgamlı öksürüktür. Uzamış öksürük nedeni ile hastalar sıklıkla astım tanısı almakta ve inhaler tedaviler kullanmaktadır. Öksürüğün balgamlı olması, hastaların inhaler tedavilerden fayda görmemesi ve öksürüğü tetikleyen belirgin bir durum olmaması nedeniyle uzamış bakteriyel bronşit astımdan ayrılır. Astım ile uzamış bakteriyel bronşit birlikte de görülebilir.<sup>15</sup> Bu durum tanının gecikmesine neden olabilir. Genellikle ortalama tanı yaşı 1.8-4.8 yıldır.<sup>12</sup> Vakaların çoğunluğu beş yaş altında olsa da daha büyük çocuklarda da görülebilir.<sup>2,16</sup> Çalışmamızda hastaların ortanca yaşı yedi yıl olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki tanı yaşının yüksek olmasının hastalığın yeteri kadar bilinmemesi nedeniyle ileri tanı ve tedavi için başvuru merkezlerine gönderilmesinde gecikmeye bağlı olduğu düşünüldü. Uzamış bakteriyel bronşitte genellikle fizik muayene doğaldır. Çoğunlukla akciğer radyografisinde önemli bir bulgu saptanmaz. Uzamış bakteriyel bronşitte peribronşial kalınlaşmalar bildirilmiştir.<sup>16,17</sup> Çalışmamızdaki radyolojik

bulgular da literatür ile benzer özelliktedir.

Kronik balgamlı öksürük şikayeti olan hastaların bir bölümünde alt hava yollarında bakteriyel enfeksiyon görülmektedir ve bronkoskopi sırasında pürülan bronşit saptanması bu durumun kanıtıdır. Uzamış bakteriyel bronşit tanısında altın standart BAL alınmasıdır. Uzamış bakteriyel bronşit tanısı için spesifik nedenlerin dışlanması gerektiğinden, fleksible bronkoskopi ile hava yolu dinamikleri ve yapısal anomaliler hakkında da bilgi edinilmesi sağlanır; BAL ile enfeksiyöz ajanlar saptanabilir. Çalışmalarda BAL'da saptanan enfeksiyöz ajanlar sıklık sırasına göre, *Haemophilus influenzae* (%47-81), *Streptococcus pneumoniae* (%24-39) ve *Moraxella catarrhalis*'dir (%19-43). Çalışmamızda hastaların BAL kültüründe üreme oranının düşük olması öncesinde almış oldukları antibiyotik tedavisiyle ilişkilendirildi. Hastaların bronkoalveolar lavajında %22.5' inde *Streptococcus pneumoniae*, %16.1 *Haemophilus influenzae* saptandı. Uzamış bakteriyel bronşitte pürülan sekresyon ve trakeo-bronkomalazi sık eşlik etmektedir. Trakeomalazinin mukus klirensini azaltarak inflamasyona katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bir diğer görüş ise yoğun enflamasyonun trakeomalazi yaratmış olabileceğidir.<sup>18</sup> Çalışmamızda pürülan sekresyon oranı %51.6, trakeo-bronkomalazi ise %6.4 olarak bulunmuştur. Trakeo-bronkomalazi oranındaki düşüklüğün hastaların yaş ortalamasının büyük olmasından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür.

Uzamış bakteriyel bronşitte genellikle hastaların immünolojik değerlendirmeleri normal saptanmıştır.<sup>7,19</sup> Yine de hava yollarında nötrofil yüzdesi ve proenflamatuar mediatör miktarlarında artış tanımlanmıştır.<sup>9</sup> Hastalığın patogeneğinde düşünülen kronik enflamasyona immün yetmezliklerin katkıda bulunabileceği düşünülebilir. Hodge ve arkadaşlarının<sup>10</sup> yaptığı bir çalışmada alveoler makrofaj fagositoz kapasitesi, bronşektazi ve uzamış bakteriyel bronşit gruplarında, kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalmış olarak bulunmuştur.

Çalışmamızdaki tüm hastaların immünglobülin düzeyleri çalışılmıştır. Bir (%3.2) olguda agamaglobülinemi saptanmıştır. Çalışmamız uzamış bakteriyel bronşit nedeniyle başvuran bir hastada agamaglobülinemi tanımlanmış olması nedeni ile değerlidir. Bu çalışmanın önemli kısıtlılıklarından biri retrospektif çalışma

düzeni ileri immünolojik değerlendirmelerinde eksiklikler olması ve hasta sayısının az olması, bu nedenle de karşılaştırma incelemelerinin yapılamamış olmasıdır.

Sonuç olarak uzamış bakteriyel bronşit çocuklarda kronik balgamlı öksürüğün önemli bir nedenidir. Bronşektazi gelişebilmesi nedeni ile tanı ve uygun tedavisi önem taşımaktadır. Bu hastalarda etiyolojiye yönelik immünolojik takiplerinin yapılmasının altta yatan immün yetmezliklerin tanısına katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

**Etik Kurul Onayı:** Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (2020-741).

**Hakem Değerlendirilmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma tasarımı: İG, NE, NK, İT; veri toplama: İG, NE; veri analizi/ yorumlama: İG, NE, NK; kaynak taraması: İG, NE; yazı taslağı: İG; içeriğin eleştirel incelemesi: NK, UÖ, İT, DÇ, DDE, EY, NE.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek bildirmemişlerdir.

#### KAYNAKLAR

- Laird P, Walker R, Lane M, Chang AB, Schultz A. We won't find what we don't look for: identifying barriers and enablers of chronic wet cough in Aboriginal children. *Respirology* 2020; 25: 383-392.
- Chang AB, Upham JW, Masters IB, et al. Protracted bacterial bronchitis: the last decade and the road ahead. *Pediatr Pulmonol* 2016; 51: 225-242.
- Marchant JM, Gibson PG, Grissell TV, Timmins NL, Masters IB, Chang AB. Prospective assessment of protracted bacterial bronchitis: airway inflammation and innate immune activation. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 1092-1099.
- Chang AB, Bush A, Grimwood K. Bronchiectasis in children: diagnosis and treatment. *Lancet* 2018; 392: 866-879.
- Kantar A, Chang AB, Shields MD, et al. ERS statement on protracted bacterial bronchitis in children. *Eur Respir J* 2017; 50: 1602139.
- Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger MM, et al; CHEST Expert Cough Panel. Management of children with chronic wet cough and protracted bacterial bronchitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2017; 151: 884-890.
- Wurzel DF, Marchant JM, Yerkovich ST, et al. Prospective characterization of protracted bacterial bronchitis in children. *Chest* 2014; 145: 1271-1278.
- Donnelly D, Critchlow A, Everard ML. Outcomes in children treated for persistent bacterial bronchitis. *Thorax* 2007; 62: 80-84.
- Baines KJ, Upham JW, Yerkovich ST, et al. Mediators of neutrophil function in children with protracted bacterial bronchitis. *Chest* 2014; 146: 1013-1020.
- Hodge S, Upham JW, Pizzutto S, et al. Is alveolar macrophage phagocytic dysfunction in children with protracted bacterial bronchitis a forerunner to bronchiectasis? *Chest* 2016; 149: 508-515.
- Varela P, Torre M, Schweiger C, Nakamura H. Congenital tracheal malformations. *Pediatr Surg Int* 2018; 34: 701-713.
- Chang AB, Robertson CF, Van Asperen PP, et al. A multicenter study on chronic cough in children: burden and etiologies based on a standardized management pathway. *Chest* 2012; 142: 943-950.
- Lau GT, Laird P, Stevenson PG, Schultz A. Frequency of protracted bacterial bronchitis and management pre-respiratory referral. *J Pediatr Child Health* 2022; 58: 97-103.
- Wurzel DF, Marchant JM, Yerkovich ST, et al. Protracted bacterial bronchitis in children: natural history and risk factors for bronchiectasis. *Chest* 2016; 150: 1101-1108.
- Ruffles TJ, Marchant JM, Masters IB, et al. Outcomes of protracted bacterial bronchitis in children: a 5-year prospective cohort study. *Respirology* 2021; 26: 241-248.
- Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, Chang AB. Utility of signs and symptoms of chronic cough in predicting specific cause in children. *Thorax* 2006; 61: 694-698.
- Gallucci M, Pedretti M, Giannetti A, et al. When the cough does not improve: a review on protracted bacterial bronchitis in children. *Front Pediatr* 2020; 8: 433.
- Chang A, Boyce NC, Masters IB, Torzillo PJ, Masel JP. Bronchoscopic findings in children with non-cystic fibrosis chronic suppurative lung disease. *Thorax* 2002; 57: 935-938.
- Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, Cox NC, Seymour GJ, Chang AB. Evaluation and outcome of young children with chronic cough. *Chest* 2006; 129: 1132-1141..