

Kistik fibrozis-dışı bronşektazili çocukların klinik ve radyolojik özellikleri

Ayfer İnal¹, Gülbin Bingöl Karakoç², Mustafa Yılmaz², Derya Ufuk Altıntaş³
Seval Güneşer Kendirli³

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatri Doçenti, ³Pediyatri Profesörü

SUMMARY: İnal A, Karakoç GB, Yılmaz M, Altıntaş DU, Kendirli SG. (Department of Pediatrics, Çukurova University Faculty of Medicine, Adana, Turkey). The clinical and radiologic features of children with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2009; 52: 20-24.

Bronchiectasis is still an important problem in developing countries. The aims of the present study were to document the clinical, demographical and radiologic features of children with non-cystic bronchiectasis and to evaluate the relationship between bronchiectasis distribution severity scores obtained from high-resolution computed tomography (HRCT) scan and pulmonary function tests. Age of symptom onset, age of diagnosis, frequency of presenting symptoms, physical examination findings, pulmonary function tests, and affected lobes in HRCT were evaluated; in addition, using HRCT, each lobe was scored separately to obtain a bronchiectasis distribution severity score. The cause could not be determined in 17 patients (30.9%); immunodeficiency was detected in 11 (20%) and infections in 9 (16.4%) patients as a cause of bronchiectasis. The most common presenting symptoms were cough and sputum expectoration. The most common affected lobe was the left lower lobe, and 21 patients (38.2%) had three or more lobe involvement. The anatomic extent scores obtained from HRCT scans were significantly correlated with forced expiratory volume in 1 sec (FEV₁) (r= -0.58, p<0.001) and MEF₂₅₋₇₅ (r= -0.56, p<0.001). Early diagnosis and treatment of bronchiectasis will increase the quality of life of patients and decrease the complications of this irreversible process.

Key words: bronchiectasis, children, HRCT scan, pulmonary function test.

ÖZET: Bronşektazi gelişmekte olan ülkelerde halen önemli bir problem olarak yerini korumaktadır. Bu çalışmada, kliniğimizde izlemde olan kistik fibrozis-dışı bronşektazili 55 hastanın klinik, demografik özellikleri ile birlikte yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) bulgularının değerlendirilmesi ve bunun solunum fonksiyon testleri ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı. Çalışmaya alınan 55 bronşektazili çocuğun, semptom başlangıç yaşı, tanı yaşı, semptomlarının sıklığı, fizik muayene bulgularının sıklığı, solunum fonksiyon testleri değerlendirildi; YRBT incelemesinde tüm loblar ayrı ayrı değerlendirilerek anatomik yaygınlık derecesini gösteren bir toplam skor elde edildi. Onyediyedi hastada (%30.9) bronşektazi etiyolojisi bulunamazken, 11 hastada (%20) immün yetmezlik, dokuz hastada (%16.4) ise enfeksiyon neden olarak saptandı. En sık rastlanan semptomlar, öksürük ve balgamdı. Bronşektazinin en sık sol alt lobu tuttuğu ve 21 hastada (%38.2) üç veya daha fazla lob tutulumu olduğu görüldü. YRBT'de hesaplanan anatomik yaygınlık derecesi ile FEV₁ (r= -0.58, p<0.001) ve MEF₂₅₋₇₅ (r= -0.56, p<0.001) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Bronşektazinin erken tanısı ve uygun tedavisi, hastaların yaşam kalitelerini arttırarak bu geri dönüşsüz sürecin komplikasyonlarını bir miktar da olsa azaltacaktır.

Anahtar kelimeler: bilgisayarlı tomografi, bronşektazi, çocuk, solunum fonksiyon testi.

Bronşektazi, bronşlarda geri-dönüşümsüz dilatasyonu ve sıklıkla eşlik eden duvar kalınlaşmasını tanımlamak üzere kullanılan bir terimdir¹. Sık geçirilen bakteriyel enfeksiyonlar ve hem bronşiyal hem de peribronşiyal dokularda enflamatuvar zedelenme ile karakterizedir². Gelişmiş ülkelerde bronşektazi, genellikle kistik fibrozise bağlı olarak görülürken, ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde kistik fibrozis-dışındaki nedenler daha sık rol oynamaktadır³. Çocuklarda görülen kistik fibrozis-dışı bronşektazilerde hastalığın şiddeti oldukça geniş bir spektrum gösterir. Bazı çocuklarda sadece intermitan öksürük ve seyrek alt solunum yolu enfeksiyonuna (ASYE) rastlanırken, diğerlerinde hemen her gün olan prodüktif öksürük, kötü kokulu, pürülan balgam ve respiratuvar alevlenmeler nedeniyle çok daha sık hastaneye başvuru görülür.

Bronşektazinin girişim yapılmadan değerlendirilmesi, fizik muayenenin yanı sıra, balgamın mikrobiyolojik incelemesi, solunum fonksiyon testleri, hastaneye başvuru sıklığı ve süresi ile radyolojik incelemeyi kapsar. Özellikle yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografinin (YRBT) bronşektazinin tanısında ve hastalığın ilerleyişinin izlenmesinde yararlı olduğu bilinmektedir⁴. Bu çalışmada, kliniğimizde izlenmekte olan, klinik ve radyolojik olarak bronşektazi tanısı almış çocukların klinik ve demografik özelliklerinin ortaya konulması, etiyolojide rol alan nedenlerin değerlendirilmesi, toraks YRBT incelemesinde pulmoner tutulumun yaygınlık derecesinin ve bunun solunum fonksiyon testleri ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Çalışmaya kliniğimizde izlemde olan, klinik ve YRBT ile bronşektazi tanısı almış hastalar alındı. Tanıda özellikle en az üç ay süren, kronik prodüktif balgamlı öksürük öyküsü ölçüt olarak kabul edildi. Kistik fibrozis tanısı, terde klor testi ile değerlendirildi ve pozitif bulunan (>60 mEq/L) hastalar çalışma grubuna alınmadı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, semptomlarının başlangıç yaşı, tanı yaşı, akrabalık, öksürük, hırıltı, balgam, nefes darlığı, halsizlik gibi semptomlarının yanı sıra fizik muayenede saptanan dispne, ral, ronkus gibi bulguları da değerlendirildi. Bütün hastalarda, tam kan sayımı ve periferik yayma, total eozinofil sayısı, serum IgA, IgM, IgG ve IgE

düzeyleri, lenfosit alt grupları, akciğer grafisi, balgamda mikrobiyolojik incelemeler yapılmış olup gerektiği hallerde deri "prick" testi, sakkarin testi, spesifik antikor yanıtı, nitroblue tetrazolium (NBT) testi, ekokardiyogram, sinüs grafisi, tuberkülin testi, alfa-1 antitripsin düzeyi ve gastroöfageal reflü araştırması da yapıldı. Enfeksiyon, ateş, öksürük ve balgam gibi semptomlarla birlikte pnömoni ile uyumlu radyolojik bulguların ortaya çıkması şeklinde tanımlandı. Primer siliyer diskinezi tanısı öncelikle sakkarin testi ile ekarte edilmiş olup tekrarlayan sinüzit ve/veya otit öyküsü ile ailede benzer öykü varlığı da dikkatle sorgulandı. Benzer aile öyküsü olan, dektrokardinin eşlik ettiği dokuz hasta, primer siliyer diskinezi olarak değerlendirildi. Beş yaş üzeri uyum sağlayabilen çocuklarda, spirometre ile FVC, FEV₁, PEF ve MEF₂₅₋₇₅ parametreleri (Zan 100 Spiromed, Almanya) ölçüldü, değerler yaşa ve boya göre beklenenin yüzdesi olarak ifade edildi.

Tüm hastaların toraks YRBT incelemesi yapılmış olup bronşektazinin anatomik yaygınlığı, hastaların klinik durumlarını bilmeyen bir radyolog tarafından ve altı lobun her biri için ayrı ayrı değerlendirilerek skorlandı: derece 0, bronşektazi bulgusu yok; derece 1, hafif (lobun <%25); derece 2, orta (lobun % 25-50'si); derece 3, ağır (lobun % 50'sinden fazlası). Tüm lobların skorları daha sonra toplanarak bronşektazinin yaygınlık şiddetine ait genel bir skor elde edildi⁵.

Tüm veriler bilgisayar ortamında "Statistical Package for Social Sciences (SPSS for Windows 11.0) Chicago, USA" programı kullanılarak analiz edildi. Ortalamalar, verilerin dağılımına göre, ortalama±standard sapma veya ortanca (en küçük-en büyük) değer olarak ifade edildi. YRBT skorları ile solunum fonksiyon parametreleri arasındaki ilişki "Spearman correlation" testi ile değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya 28'i erkek (%51), 27'si kız (%49) toplam 55 bronşektazili hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 12.8±4.1 yıl, semptomlarının başlangıç yaşı 24 (1-230) ay, tanı yaşı ise 8.9±4.4 yıldır. Çalışma grubundaki 12 hastanın (%21.8) boyu, 18 hastanın (%32.7) vücut ağırlığı beşinci persentilin altında bulundu.

Kistik fibrozis-dışı bronşektazilerin etiyojisinde rol oynayan nedenler Tablo I'de görülmektedir. Onyediyi hastada (%30.9) herhangi bir neden bulunamazken, konjenital immün yetmezliklerin onbir hastada (%20) rol oynadığı saptandı. Yirmidokuz hastada (%52.7) anne-baba arasında akrabalık bulunduğu görüldü.

Tablo I. Kistik fibrozis-dışı bronşektazilerde etiyojisi.

Konjenital immün yetmezlikler	11 (%20)
Ataksi telenjiyektazi	3
Hiper IgE sendromu	3
Değişken immün yetmezlik	1
Hiper IgM sendromu	1
Kostman hastalığı	1
Kronik mukokütanöz kandidiazis	1
İzole CD4 lenfopeni	1
Nonspesifik enfeksiyon	9 (%16.4)
Primer siliyer diskinezi	9 (%16.4)
Astım	8 (%14.5)
Gastroözofageal reflü	1 (%1.8)
Bilinmeyen	17 (%30.9)

Hastalarda semptom ve fizik muayenedeki bulguların sıklığı Tablo II ve Tablo III'de gösterilmiştir. Öksürük hastaların hepsinde görülen tek semptomdu; balgam ise, 45 hastada (%81.8) saptandı. Yine hastaların fizik muayenesinde en sık kreptan raller, ikinci sıklıkta ise ronkus duyuldu.

Toraks YRBT incelemesi sonuçlarına göre; kistik fibrozis-dışı bronşektazilerde her iki akciğerde bilateral tutulumu 23 hastada (%41) rastlanırken,

Tablo II. Hastaların başvuru sırasındaki semptom sıklığı.

Öksürük	55 (%100)
Balgam	45 (%81.8)
Tekrarlayan ASYE	43 (%78.2)
Hırıltı	36 (%65.5)
Halsizlik	31 (%56.4)
Nefes darlığı	26 (%47.3)
Tekrarlayan otit	5 (%9.1)
Hemoptizi	3 (%5.5)
Göğüs ağrısı	1 (%1.8)

Tablo III. Hastaların fizik muayene bulguları.

Kreptan ral	39 (%70.9)
Ronkus	33 (%60)
Solunum seslerinde azalma	28 (%50.9)
Dispne	13 (%23.6)
Çomaklaşma	5 (%9.1)

sekiz hastada (%14.5) tek lob, 26 hastada (%47.3) iki lob ve kalan 21 hastada (%38.2) üç veya daha fazla lob tutulumu saptandı. En sık tutulan loblar sırasıyla, 39 hastada (%70.9) sol alt lob, 35 hastada (%63.6) sağ orta lob ve 33 hastada (%60) sağ alt lobdu.

Bronşektazinin anatomik yaygınlık derecesi değerlendirildiğinde; toraks YRBT ile elde edilen ortanca skor 4 (1-17) bulundu. Solunum fonksiyon testine uyum sağlayabilen bronşektazili hastaların YRBT skorları ile FEV₁ (r= -0.58, p<0.001) ve MEF₂₅₋₇₅ değerleri arasında (r= -0.56, p<0.001) istatistiksel olarak anlamlı ve ters orantılı bir ilişki olduğu saptandı. Çalışma grubundaki astımlı hastalar analiz dışı bırakıldığında, geriye kalan hastaların YRBT skorları ile FEV₁ ve MEF₂₅₋₇₅ değerleri arasında, aynı şekilde anlamlı ve ters orantılı ilişkinin devam ettiği görüldü (r= -0.58, p<0.001).

Çalışma grubundaki dört hastada (%7.2) lobektomi yapıldığı saptandı. Ondokuz hastada (%34) yılda üçten fazla tekrarlayan ASYE olduğu belirlendi.

Tartışma

Bu çalışmada, kliniğimizde izlenmekte olan ve kistik fibrozis-dışı bronşektazisi bulunan 55 hastanın klinik, demografik ve radyolojik bulguları değerlendirilmiş olup bronşektazinin toraks YRBT ile elde edilen anatomik yaygınlık derecesi ile FEV₁ ve MEF₂₅₋₇₅ arasında anlamlı ve ters orantılı bir ilişki bulundu.

Çalışma grubumuzda bronşektazinin tanı yaşı ortalaması literatürde daha önce bildirilen bazı yayınlara kıyasla yüksektir; söz konusu yayınlarda okul öncesi yaşlarda bronşektazi tanısının konulduğu bildirilmiştir^{3,6,7}. Ülkemizden iki ayrı çalışmada ise, bronşektazi tanı yaşı, çalışmamıza benzer şekilde, sekiz yaş civarı olarak bildirilmiştir^{8,9}.

Literatürdeki diğer yayınlar gibi çalışmamızda da en sık görülen semptomlar sırasıyla öksürük ve balgam çıkarmadır⁸⁻¹¹. Pediatrik serilerde hemoptizi sıklığı %4-10 arasında bildirilmektedir^{3,6,7,9,10}. Çalışmamızda hemoptizi üç hastada (%5,5) saptandı, ancak hiçbir hastada masif derecede olmadı.

Kistik fibrozise bağlı bronşektazilerde daha sık görülen üst lob tutulumunun aksine, kistik fibrozis-dışı bronşektazinin en sık alt lobları ve özellikle de sol alt lobu tuttuğu

birçok yayında bildirilmiştir⁷⁻¹⁴. Çalışmamızda en sık tutulan loblar sırasıyla sol alt lob, sağ orta ve sağ alt lobdu. Bazı yayınlarda da, en sık tutulan sol alt lobun ardından lingula tutulumu ikinci sıklıkta bildirilmektedir^{10,12,13}. Ülkemizde yapılan diğer iki çalışmada, en sık tutulumun alt loblarda olduğu belirtilmektedir^{8,9}, Fleshman ve arkadaşlarının¹⁵ çalışmasında farklı olarak sağ üst lob tutulumuna daha sık rastlandığı görülmektedir. Çeşitli yayınlarda bilateral tutulum sıklığı %30 ile %61 arasında değişmektedir¹⁶⁻¹⁸. Bu farklı rakamların olası nedeni, tanıda bazı çalışmalarda bronkogramın, bazılarında ise YRBT incelemenin kullanılmış olmasından kaynaklanabilir. Ülkemizde YRBT'nin kullanıldığı iki ayrı çalışmada, multilobar hastalık sıklığı %57 civarında^{17,18}, diğer bir çalışmada ise %32 olarak bildirilmiştir⁹. Çalışmamızda da 21 hastada (%38.2) üç veya daha fazla lob tutulumu olduğu görüldü.

YRBT'de elde edilen anatomik yaygınlık skorları ile olguların FEV₁ ve MEF₂₅₋₇₅ değerleri arasında güçlü ve ters orantılı bir ilişki olduğu görülmektedir. Benzer ilişki, daha önce Edwards ve arkadaşları¹⁹ tarafından da ortaya konmuş olup erişkinlerde yapılan çalışmalarda da benzer veriler elde edilmiştir²⁰. Bronşektazili hastalarda %40-69 oranında bronşiyal hiperreaktiviteye rastlandığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir^{21,22}. Eşlik edebilen bu hiperreaktivitenin bronşlardaki kronik enflamasyona bağlı olduğu düşünülmektedir²³. Dolayısıyla, çalışmamızda astımı gösterilmiş olan hastalar analiz dışı tutulduğunda da, YRBT skorları ile FEV₁ ve MEF₂₅₋₇₅ arasında devam eden güçlü istatistiksel ilişkide, bazı bronşektazili hastalara eşlik edebilen bu bronş hiperreaktivitesinin de katkısı olabilir.

Kistik fibrozisli çocuklarda yapılan BT çalışmalarında elde edilen kanıtlar, YRBT'nin akciğer fonksiyonlarında bozukluklar ortaya çıkmadan önce gelişen erken yapısal akciğer zedelenmesini saptayabildiğini düşündürmektedir²⁴. Bununla beraber kistik fibrozis-dışı bronşektazilerin izleminde de, kistik fibroze bağlı bronşektazilerde olduğu gibi, hem pulmoner fonksiyonların hem de BT değişikliklerinin birlikte değerlendirilmesi çok daha uygun olacaktır.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda nedeni aydınlatılabilen bronşektazilerin etiolojisinde en sık olarak enfeksiyon bildirilmektedir^{8,9,17,18}. Spesifik olan ve olmayan enfeksiyon, Doğru ve arkadaşlarının⁸ çalışmasında %33 oranında

sorumlu görünürken, kliniğimizde daha önce yapılan bir çalışmada %34.8 oranında sorumlu bulunmuş ve özellikle de tüberküloza bağlı bronşektazilerin sıklığı üzerinde durulmuştur¹⁸. Diğer gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi, ülkemizde de enfeksiyon halen mücadele edilmesi gereken bir faktör olarak görünmekte olup, çalışmamızda etiyolojik faktörler içinde sıklığı %16.4 oranında saptandı. Singleton ve arkadaşlarının¹⁶ çalışmasında ise tekrarlayan pnömoniler, bronşektazilerin %86'sında neden olarak belirtilmiş ve bu hastaların %80'inde bronşektazi tanısı konmadan önceki bir yıl içerisinde en azından bir adet geçirilmiş alt solunum yolu enfeksiyonu bildirilmiştir. Eastham ve arkadaşlarının²⁵ 93 hasta içeren çalışmasında, postpnömonik bronşektazi %30, immün yetmezliğe bağlı bronşektazi ise %21 sıklıkta bildirilmiştir. Çalışmamızda konjenital immün yetmezlikler 11 hastamızda (%20) sorumlu faktör olarak saptanmış olup bu oran ülkemizdeki diğer çalışmalarda %5.4 ve %15.3 olarak bildirilmiştir^{8,9}.

Kistik fibrozis-dışı bronşektazilerin etiolojisinde sorumlu olabilecek çok sayıda neden sıralanabilmesine karşın, yapılan ayrıntılı araştırmalara rağmen bazı olgularda neden saptanamamaktadır. Bir çalışmada, bronşektazili çocukların %63'ünde konjenital malformasyon, siliyer bozukluk veya immün yetmezlik gibi bir neden bulunabilmiş, kalanında etken saptanamamıştır²⁶. Yeni Zelanda'da yapılan bir çalışmada ise çocukların %50'sinde bronşektazi etiolojisi aydınlatılamamıştır²⁷. Ülkemizde Karakoç ve arkadaşlarının¹⁷ çalışmasında hastaların ancak %40'ında immün yetmezlik, siliyer bozukluk, kızamık, astım, yabancı cisim aspirasyonu veya kronik aspirasyon sendromları gibi bir neden bulunabilmiştir. Yine ülkemizden Doğru ve arkadaşlarının⁸ çalışmasında olguların %51'inde, Karadağ ve arkadaşlarının⁹ çalışmasında ise olguların %62.2'sinde etioloji belirlenebilmiştir. Çalışmamızda 17 bronşektazili hastamızda (%30.9) etiyolojiye yönelik herhangi bir neden saptanamadı. Hastalarımızda, %52.7'ye varan bir oranda anne-baba akrabalığı bulunmaktadır. Bu yüksek oran, nedeni bulunamayan bronşektazilerin zemininde olası bir genetik nedeni düşündürmekte olup bu konuda daha ayrıntılı çalışmalara gereksinim vardır.

Çalışmamızda kistik fibrozis tanısı için ter testini kullandık ve 60 mEq/L'nin üzerinde sonuç bulduğumuz hastaları çalışma grubuna almadık. Kliniğimizde transepitelyal nazal

potansiyel farkı (nazal PD) gibi tanıya yardımcı testler yapılamadığından ve daha önce yapılan bir çalışmada²⁸ ülkemizdeki kistik fibrozisli hastaların çok geniş bir mutasyon yelpazesine sahip olduğu gösterilmiş olduğundan çalışma grubumuzdaki bronşektazili hastalarda atipik kistik fibrozis tanısı tam olarak ayırt edilebilmiş değildir. Primer siliyer diskinezi tanısını öncelikle eşlik eden dekstrokarde yoksa, tekrarlayan otit ve/veya sinüzit öyküsü, ailede benzer öykü varlığını sorgulayarak ve sakkarin testi ile doğrularak koyduk. Ancak primer siliyer diskinezi tanısını tamamen dışlayabilmek için, bazı kliniklerde yapılabilen ayrıntılı siliya çalışmalarına gereksinim olduğu da mutlaka akılda tutulmalıdır.

Sonuç olarak sunulan çalışma, ülkemizde halen bronşektaziye geç yaşlarda tanı konabildiğini, hastaların %31 kadarında herhangi bir neden bulunamadığını ve bronşektazili çocuklarda YRBT'de elde edilen anatomik yaygınlık derecesi ile solunum fonksiyonlarındaki bozulma arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermektedir. Özellikle ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde, aşılama ve beslenme programlarının iyileştirilmesi ile bronşektazi gelişimini önlemek mümkündür. Erken tanı ve uygun tedavi, bu hastaların yaşam kalitesini arttırabilmektedir.

KAYNAKLAR

- Lewiston NJ. Bronchiectasis in childhood. *Pediatr Clin North Am* 1984; 31: 865-878.
- Boren EJ, Teuber SS, Gershwin ME. A review of non-cystic fibrosis pediatric bronchiectasis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 34: 260-273.
- Lewiston NJ. Bronchiectasis. In: Hilman BC (ed). *Pediatric Respiratory Disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1993: 222-229.
- Hansell DM. Bronchiectasis. *Radiol Clin North Am* 1998; 36: 107-128.
- Ooi GC, Khong PL, Chan-Yeung M, et al. High-resolution CT quantification of bronchiectasis: clinical and functional correlation. *Radiology* 2002; 225: 663-672.
- Callahan CW, Gregory JR. Bronchiectasis in children: orphan disease or persistent problem? *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 492-496.
- Field CE. Bronchiectasis: third report on a follow-up study of medical and surgical cases from childhood. *Arch Dis Child* 1969; 44: 551-561.
- Dogru D, Nik-Ain A, Kiper N, et al. Bronchiectasis: the consequence of late diagnosis in chronic respiratory symptoms. *J Trop Pediatr* 2005; 51: 363-365.
- Karadag B, Karakoc F, Ersu R, Kut A, Bakac S, Dagli E. Non-cystic fibrosis bronchiectasis in children: a persisting problem in developing countries. *Respiration* 2005; 72: 233-238.
- Dagli E. Noncystic bronchiectasis. *Pediatr Respir Rev* 2000; 1: 64-70.
- Annest LS, Kratz JM, Crawford FA. Current results of treatment of bronchiectasis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83: 546-550.
- Strang C. The fate of children with bronchiectasis. *Ann Intern Med* 1956; 44: 630-656.
- Clark S. Bronchiectasis in childhood. *Br Med J* 1963; 1: 80-88.
- Glauser EM, Cook CD, Harris GB. Bronchiectasis: a review of 187 cases in children with follow-up pulmonary function studies in 58. *Acta Paediatr Scand* 1966; Suppl 165: 1-16.
- Fleshman JK, Wilson JF, Cohen JJ. Bronchiectasis in Alaska Native children. *Arch Environ Health* 1968; 17: 517-523.
- Singleton R, Morris A, Redding G, et al. Bronchiectasis in Alaska Native children: causes and clinical courses. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 182-187.
- Karakoc F, Dagli E, Gunay I, et al. The outcome and long-term follow-up of children with bronchiectasis (abstract). *Eur Respir J* 1997; 10: 338s.
- Karakoc GB, Yilmaz M, Altintas DU, Kendirli SG. Bronchiectasis: still a problem. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32: 175-178.
- Edwards EA, Metcalfe R, Milne DG, Thompson J, Byrnes CA. Retrospective review of children presenting with non cystic fibrosis bronchiectasis: HRCT features and clinical relationships. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 87-93.
- Roberts HR, Wells AU, Milne DG, et al. Airflow obstruction in bronchiectasis: correlation between computed tomography features and pulmonary function tests. *Thorax* 2000; 55: 198-204.
- Murphy MB, Reen DJ, Fitzgerald MX. Atopy, immunological changes, and respiratory function in bronchiectasis. *Thorax* 1984; 39: 179-184.
- Bahous J, Cartier A, Pineau L, et al. Pulmonary function tests and airway responsiveness to methacholine in chronic bronchiectasis of the adult. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1984; 20: 375-380.
- King P, Holdsworth S, Freezer N, Holmes P. Bronchiectasis. *Intern Med J* 2006; 36: 729-737.
- Tiddens HA. Detecting early structural lung damage in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 228-231.
- Eastham KM, Fall AJ, Mitchell I, Spencer DA. The need to redefine non-cystic fibrosis bronchiectasis in childhood. *Thorax* 2004; 59: 324-327.
- Nikolaizik WH, Warner JO. Etiology of chronic suppurative lung disease. *Arch Dis Child* 1994; 70: 141-142.
- Edwards EA, Asher MI, Byrnes CA. Pediatric bronchiectasis in the twenty-first century: experience of a tertiary children's hospital in New Zealand. *J Pediatr Child Health* 2003; 39: 111-117.
- Kilinc MO, Ninis VN, Dagli E, et al. Highest heterogeneity for cystic fibrosis: 36 mutations account for 75% of all CF chromosomes in Turkish patients. *Am J Med Genet* 2002; 113: 250-257.