

Çocuklarda Kistik Fibrozis Dışı Bronşiektazi

Üz. Dr. Bülent KARADAĞ*,
Üz. Dr. Fazilet KARAKOÇ*,
Üz. Dr. Arif KÜT**,
Üz. Dr. Refika ERSU*,
Prof. Dr. Elif DAĞLI*

Bronşiektazi (BE) tekrarlayan infeksiyonlara bağlı olarak bronşial-peribronşial dokunun inflamatuvar yıkımı ile beraber görülen ve hava yollarının irreversibl genişlemesi ile karakterize ilerleyici bir hastalıktır. Araştırmacılar tarafından bu hastalık genellikle ihmal edilmiş olduğundan 'öksüz' hastalık olarak adlandırılmaktadır.

Bronşiektazinin gerçek sıklığı bilinmemekle beraber elde edilen verilere bakılacak olursa bronşiektazi insidansı çok düşük görülmektedir. Batı ülkelerinde hastalığın önemi azalıyor görünmekle beraber gelişmekte olan ülkelerde bronşiektazi hala belirgin morbidite ve mortaliteye neden olmaya devam etmektedir. Gelişmiş ülkelerde etkili antibiyotik tedavisinin verilmeye başlanması, tüberkülozda azalma görülmesi ve kızamık ve boğmacaya karşı yaygın aşılama programları çocukluk çağı bronşiektazisi insidansında azalmaya neden olmuştur. Finlandiya'da 1983-1992 yılları arasında BE insidansı özellikle çocukluk çağında düşmüş görülmektedir.

Bilgisayarlı tomografi tekniklerinde gelişme ile hastalığın daha erken tanısı mümkün olmuş, etkin tedavi ile de prognoz belirgin derecede düzelmiştir. Özellikle çocukluk çağı bronşiektazilerinde altta yatan nedenin saptanabilmesi, tedaviyi mümkün kılmakta ve hastalığın progressif seyrini durdurabilmektedir. Bu derlemede patogenez, tanı ve tedavideki ana bilgiler son çalışmalar ışığı altında tartışılmıştır.

PATOGENEZ

Normal bronş anatomisinin kaybından birkaç mekanizma sorumlu tutulmakla beraber gerçek mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Hayvan modellerinde havayolu obstrüksiyonu

* Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı,

** SSK Göztepe Hastanesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Kliniği, İSTANBUL

yonu ve mukus stazına kronik infeksiyon ve bronş duvarı inflamasyonu eklendiğinde bronşiektazi gelişimi gözlenmiştir.

Bronşiektazili hastalardaki inflamasyonun nötrofil ağırlıklı olduğuna ilişkin kanıtlar vardır. Nötrofillerin hastalıklı bölgeye göçüne neden olan inflamatuvar belirteçlerden interleukin-8'in (IL-8) özellikle alevlenmelerde yükseldiği, lökotrien B4 (LTB4) yüksekliğinin ise sürekli olduğu gösterilmiştir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada BE'li hastaların balgamında solunum yolu mukozası için toksik olan elastaz seviyelerinin yüksek olduğu ve saptanan değerlerin hastalığın ağırlık derecesiyle ve interleukin-8 (IL-8), tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) ve interleukin-1beta (IL-1 β) gibi inflamatuvar belirteçlerle ilişkili olduğu saptanmıştır.

Bronş biyopsileri alınan bir başka çalışmada BE'deki havayolu inflamasyonunun doku nötrofilisi, T hücreleri ve makrofajların yoğunlukta olduğu bir mononükleer hücre infiltrasyonu ve IL-8 ekspresyonunda artış ile karakterize olduğu gösterilmiştir. BE'li hastalarda inhale steroid tedavisinin bronş mukozasında T hücre infiltrasyonu ve IL-8+ hücrelerde azalma ile ilişkili olduğu ve inflamasyonun önemi vurgulanmıştır.

BE'li hastalarda eozinofillerin de inflamasyonda rollerinin olduğu gösterilmiştir. Kandaki eozinofil sayısı normal sınırlarda saptanırken, eozinofilik katyonik protein (ECP) düzeylerinin yüksek saptanması hastalıkta eozinofillerin rolünü desteklemektedir. Mast hücrelerinin de BE'deki akciğer inflamasyonunda rolünün olduğu bronkoalveoler lavajda (BAL) saptanan yüksek triptaz seviyeleri ile gösterilmiştir.

BE patogenezinde inflamasyonun rolü için bir diğer destekleyici bulgu da ekspiriyum havasındaki nitrik oksit ve karbon monoksit seviyelerinin yükselmiş olması ve hastalığın takibinde kullanılabileceğinin saptanmış olmasıdır.

ETİYOLOJİ

Birçok klinik bozukluk bronşiektaziye neden olabilir. Hastaların %40-63'ünde altta yatan neden gösterilebilmektedir. Lokal obstrüksiyon ve inflamasyon herhangi bir lobda BE'ye neden olabilirken, havayolları drenajının tam olmadığı hastalıklar (kistik

fibrozis (CF), silier diskinezi), immün yetmezlik durumları, kronik havayolu hastalıkları gibi durumlarda yaygın BE görülür (Tablo 1).

BE gelişimine neden olan etkenler arasında infeksiyon en önde gelenidir. Yapılan çalışmalarda BE etkeni olarak infeksiyonlar %69'a varan oranlarda bulunmaktadır. Alaska'da BE'li çocukların tanı almadan önce ortalama dokuz alt solunum yolu infeksiyonu geçirdikleri saptanmıştır. Muhtemelen çoklu bakteriyel ve/veya viral infeksiyonlar kümülatif hasara yol açarak BE gelişimine zemin hazırlamaktadır. Tüberküloz da insidansındaki düşüşe rağmen gelişmekte olan ülkelerde etiyojideki rolünü korumaktadır.

Pnömoni ile seyreden olmuş boğmaca ve kızamık infeksiyonu BE gelişimine neden olurken, gerçek insidansı saptamak için güvenilir veriler yoktur. Kızamık infeksiyonu 1960'lı yıllarda BE'li hastaların %14'ünden sorumlu iken az gelişmiş ülkelerde şu anda belki daha da yaygın etken olabilmektedir. Son yıllarda mekanizması kesin bilinmemekle beraber AIDS'li hastalarda da BE bildirilmiştir. Lenfositik interstisyel pnömoni ile beraber görülen bazı vakalardan dolayı lenfositlerin neden olduğu sitokin akışının patogenezinde sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür.

En sık görülen genetik BE nedeni kistik fibrozistir. CF dışında bir takım sendromlarda BE görülebilmektedir. Williams ve Campbell sendromunda segmental ve subsegmental bronşlarda destekleyici kıkırdak dokusu olmaması sonucu BE geliştiği gösterilmiştir. Mounier-Kuhn sendromunda ise trakeobronşial elastik doku ve kas tabakasında gelişimsel anomali mevcuttur ve bu hastalar daha çok erişkinlikte tanı alırlar. Alfa-1 antitripsin eksikliği genellikle amfizematöz değişikliklere neden olmakla beraber bazı hastalarda amfizem öncesinde bronşiektazi görülebilmektedir. Genellikle bu hastalar erişkin dönemde tanı almakla beraber neden bulunamayan BE'li hastalarda alfa-1 antitripsin eksikliği de akla gelmelidir.

Tüberküloz, kızamık ve boğmacadaki azalma ile birlikte silier yapı ve fonksiyon anomalileri BE'nin önemli nedenleri arasına girmiştir. Veale ve arkadaşları BE'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre silier vuru hızında değişkenliğin arttığını ve ortalama vuru frekansının düşük olduğunu bulmuşlardır. Bu

Tablo 1. Çocukluk çağı kistik fibrozis dışı bronşiektazisinde etiyoloji**Post infeksiyöz**

Kızamık, Bordatella pertussis
 Tüberküloz
 Adenovirus, Respiratory sinsisyal virus
 Aspergillus fumigatus, mikoplazma
 Nekrotizan bakteriyel pnömoni (Stafilokok, klebsiella, psödomonas)
 HIV

Konjenital

Williams-Campbell sendromu
 Trakeomegali (Mounier-Kuhn sendromu)
 Marfan sendromu
 Alfa-1 antitripsin eksikliği

İmmün yetmezlikler

Hipogamaglobülinemi, Kompleman eksikliği, Nötrofil fonksiyon anomalileri
 Schwachman-Diamond sendromu, Kronik granülatöz hastalık, Chediak-Higashi sendromu, Job's sendromu

Silier anomaliler

Kartagener sendromu, Primer silier diskinezi

Post obstrüktif

Yabancı cisim aspirasyonu, Dıştan bası
 Endobronşiyal lezyon, ör. tümör

Diğer

Astım
 Toksik gaz inhalasyonu
 Kronik aspirasyon sendromu, Gastroözofajial reflü, yutma disfonksiyonu
 Allerjik bronkopulmoner aspergillozis

değişiklikler silia fonksiyonunu bozarak inflamasyonu arttırarak BE gelişimine neden olabilmektedir.

İmmün yetmezliklerin BE ile en sık ilişkili olanları immunglobulin veya subgrup eksikliğine bağlı olan şekilleridir. Total veya subgrup olarak IgG eksikliği (en sık olarak IgG2) tekrarlayan solunum yolu infeksiyonlarına ve BE gelişimine yol açabilir. Replasman tedavisi mümkün olduğundan bu bozuklukların taranması daha da önem kazanmaktadır. Normal IgG seviyesi subgrup eksikliği olmadığını göstermeyeceğinden, subgrup analizi de mutlaka gereklidir.

Hava yollarında aspire edilen yabancı cismin uzun süreli kalması kronik obstrüksiyon ve inflamasyona neden olabilir, her ikisi de lokalize BE gelişimine neden olabilmektedir. Hayvanlarda bronş ağacına

steril yabancı cisim yerleştirildikten 2-8 hafta sonra BE gelişebilmektedir. Yabancı cisim aspirasyonları özellikle ülkemizde BE açısından bir sorun teşkil etmektedir.

TANI

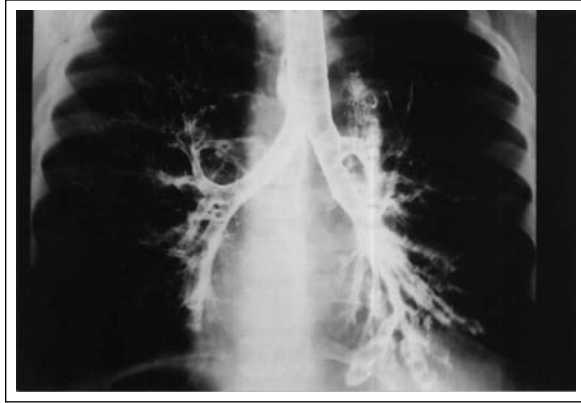
BE, hikaye ve fizik muayene ile teşhis edilebilir. Akciğer grafilerinde bronşlarda genişleme, volüm kaybı, bronş duvarında kalınlaşma, yüzük belirtisi (bronşun komşuluk eden artere göre daha kalın olması), kompansatuar fazla havalanma ve kist oluşumu görülebilir. Normal bir akciğer grafisi hemen her zaman belirgin BE'yi ekarte ettirir. Akciğer grafisindeki anomalilerin şiddeti ile ince kesitli bilgisayarlı tomografide (HRCT) saptanan BE'nin derecesi arasında lineer bir ilişki saptanmıştır.

Anatomik tanı için bronkografi veya bilgisayarlı tomografi gereklidir. Geçmişte bronkografi, bronşiektazinin varlığını ve tam olarak lokalizasyonunu saptamada en hassas yöntem olarak düşünüldü (Şekil 1). Ancak kullanılan kontrast maddeler segmental düzeyde bronşları tıkayabileceği gibi allerjik reaksiyonlara da neden olabilmektedir. Tanıda bronkografinin yerini HRCT almış ve duyarlılığı %84, özgüllüğü ise %82 olarak saptanmıştır. Erişkinlerde olduğu gibi, çocuklarda da HRCT bronşiektazi tanı ve değerlendirmesinde en kullanışlı görüntüleme yöntemidir (Şekil 2). Manyetik rezonansın ve sintigrafinin ise bronşiektazi tanısında yeri henüz netlik kazanmamıştır.

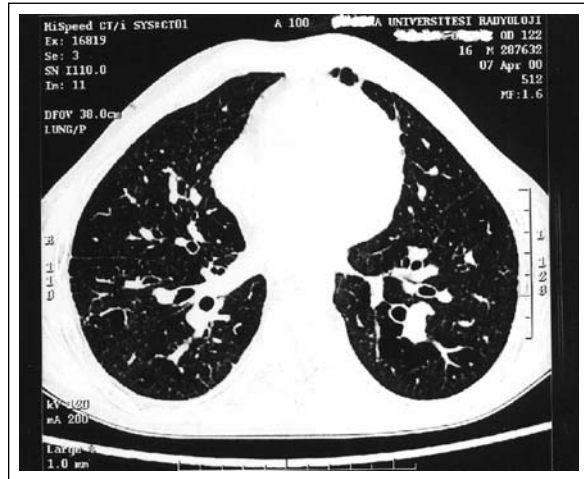
Bronşiektazi beklendiği gibi daha sıklıkla alt loblarda bulunur. Mukus drenajı yer çekiminden dolayı daha iyi olduğundan üst loblar daha az tutulur. Birden fazla lobun tutulumu sıktır, en sık tutulan loblar sol alt lob, lingula ve sağ orta lobdur.

BE'li tüm hastalar altta yatan neden açısından araştırılmalıdır (Tablo 2). Viral ve bakteriyolojik inceleme tedaviyi yönlendirmede de faydalı olur. Fleksibl fiberoptik bronkoskopi mikrobiyolojik örnek alınmasında, yabancı cisim olasılığını dışlamakta, silyer çalışma için örnek alınmasında ve endobronşyal anatomi tanımlamada çok faydalı bir yöntemdir.

BE'li hastaların %45-69'unda havayolu reaktivitesinde de artış saptanmıştır. Bu grupta



Şekil 1. Daha yaygın olarak kullanıldığı dönemde bir hastamıza uygulanan bronkografide özellikle sol alt lobta daha belirgin olmak üzere bilateral bronşiektazi görülmektedir.



Şekil 2. İnce kesitli bilgisayarlı tomografide yaygın bronşiektazi görülmektedir.

spirometride FEV1 (1. saniyede zorlu ekspirum hacmi) ve FVC (zorlu ekspiratuar kapasite) değerlerinde sıklıkla düşüklük saptanırken metakolin uyarı testleri pozitifdir. İleri hastalık derecelerinde parenkimindeki yıkımdan dolayı obstrüktif ve restriktif pattern birlikte gözlenebilir.

Yaygın BE'li hastalarda CFTR gen mutasyonlarının normal popülasyona göre daha sık olduğu bulunmuştur. Bu tarzda gen mutasyonlarını araştırmak açıklanamayan yaygın bronşiektazili hastalarda yardımcı olabilir.

TEDAVİ

BE tanısı konulur konulmaz tedavisi başlatılmalıdır.

Tablo 2. Bronşiektazisi olan bir hastanın değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler

İnfeksiyon

Balgam veya BAL'da bakteri, mikobakteri, mantar kültürleri
Nazofaringeal sürüntü veya BAL'da viral kültür
Ciit testleri (ppd, mantar)
Serolojik çalışmalar (Şüpheli öykü/bulgu varlığında)

İmmün Yetmezlik

Tam kan sayımı, İmmunoglobulin değerleri, Ig G subgrupları
HIV
Kompleman ve lökosit fonksiyon testleri (nitroblue tetrazolium boya testi, kemotaksis) (Şüpheli öykü/bulgu varlığında)

Kistik Fibrozis

Ter testi

Aspirasyon

Baryumlu özofagus grafisi, PH monitorizasyonu

Silia Disfonksiyonu

Işık ve elektron mikroskopisi için nazal veya trakeal epitel

Erken tanı ve etkili medikal tedavi ile cerrahinin tedavideki yeri daha da azalmıştır. Tedavinin ana amacı fazla sekresyonun uzaklaştırılması, araya giren infeksiyonların tedavisi ve iyi beslenmenin sağlanmasıdır. Altta yatan hastalığın tanı ve tedavisi BE gelişiminin önlenmesinde çok önemlidir.

Göğüs perküsyonu ve postüral drenaj aşırı balgam çıkaran (günde 30 ml'den fazla) hastalarda sekresyonların temizlenmesinde etkilidir. CF'li hastalarda olduğu gibi flutter cihazları gibi yeni tekniklerin kullanılması yardımcı olabilir. N-asetilsistein gibi mukolitik ajanların kullanımı genel olarak başarısızlık ile sonuçlanmıştır. Son zamanlarda rekombinant deoksiribonükleaz kullanımı ile CF'li hastalarda solunum fonksiyonlarında düzelme ve akut alevlenmelerde azalma bildirilmiştir. Bunun aksine CF dışı bronşiektazide rekombinant DNA'nın yararı gösterilememiştir. Bronkodilatörlerin fizyoterapiden önce kullanılması pürülan sekresyonların atılımını kolaylaştırabilmektedir.

Akut infeksiyöz alevlenmelerde çabuk ve etkili antibiyotik kullanımı önemlidir. BE'li hastaların balgamında sıklıkla *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *S. aureus* saptanmaktadır. Ampirik antibiyotik tedavisi verilirken özellikle bu mikroorganizmalar gözönünde bulundurulmalıdır. Profilaktik antibiyotik tedavisi ise genellikle önerilmemekle birlikte, antibiyotik

kesildiğinde semptomları belirginleşen ve sık infeksiyon geçiren hastalarda faydalı olabilir. Bronşiektazide nebulize antibiyotiklerin yararı konusunda henüz yeterli çalışma yoktur.

BE'de inflamasyonun rolünün gösterilmiş olmasına rağmen tedavide antiinflamatuvar ajanların yararı henüz kanıtlanamamıştır. Erişkin BE'lilerde flutikazon propiyonat IL-1 β , IL-8 ve LTB4 gibi inflamatuvar göstergelerin miktarlarını azaltmada etkili bulunmuştur. BE'deki inflamasyon üzerine inhale steroid tedavisinin etkisini değerlendirmek için daha geniş çalışmalara gereksinim vardır. CF ile birçok benzerliği olan diffüz panbronşiolitli hastalarda düşük doz makrolidlerin yaşam süresini belirgin olarak uzattığı gösterilmiştir. BE'li hastalarda da makrolidlerin antiinflamatuvar etkilerinin olabileceği düşünülmektedir.

Medikal tedavinin etkinliğinde önemli bir faktör de hastanın düzenli takip edilebilmesidir. Bu hastalarda rutin aşılamaya ek olarak influenza, pnömokok ve *H. influenzae* aşıları uygulanmalıdır. Rekürren infeksiyonlar nedeniyle katabolizma artışı olduğundan nütrisyonel durumun da iyi tutulması önemlidir.

BE insidansındaki azalma ve etkili medikal tedavi ile cerrahi girişim uygulanan hasta sayısı da azalmıştır. Cerrahi endikasyonlar Tablo 3'te gösterilmiştir. Araştırmacıların çoğu cerrahi girişim uygulamadan önce en az 2 yıl yoğun medikal tedavi uygulanması konusunda fikir birliğindedirler.

Tablo 3. Cerrahi için kesin endikasyonlar

1. Medikal tedaviye yanıt alınamayan ağır semptomlarla seyreden lokalize hastalık
2. Kesin belirlenmiş bir odaktan veya lobdan yaşamı tehdit edecek kanama
3. Büyüme gelişme geriliğine yol açan lokalize rezektabl hastalık
4. Persistan fokal infeksiyona neden olan rezektabl hastalık

Çocuklarda cerrahi sonrası uzun dönem takip çalışmalarında hastaların operasyonları tolere ettikleri ve çoğunun hayat kalitesinin etkilenmediği vurgulanmıştır. Öte yandan sağ pnömonektomi sol ana bronş stenozuna bağlı olarak daha ağır solunum problemlerine yol açabilir. Bu da sabit hacimli protez yerleştirilerek tedavi edilebilir. Çocuklarda genişleyebilen protezler büyüme ve mediasteninin merkez konuma gelmesine izin vermesinden dolayı daha avantajlıdır.

Çocukluk çağı bronşiektazilerinde patogeneze ve tedaviye ilişkin hala cevap bekleyen problemler bulunmaktadır. Patogeneze inflamasyonun rolünün daha iyi anlaşılıyor olması tedavide antiinflamatuvar ajanların kullanılması için fırsat yaratacak gibi durmaktadır. Yakın gelecekte bu 'öksüz' hastalığın tanısı ve tedavisinde gelişmeler beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Agasthian T, Deschamps C, Trastek VF et al. Surgical management of bronchiectasis. *Ann Thorac Surg*, 1996;62:976.
2. Audry G, Balquet P, Vazquez MP et al. Expandable prosthesis in right postpneumectomy syndrome in childhood and adolescence. *Ann Thorac Surg*, 1993; 56: 323.
3. Barker AF, Bardana EJ. Bronchiectasis: update of an orphan disease. *Am Rev Respir Dis*, 1988;137: 969.
4. Basok O, Yıldız S, Kılınçer L. Bronchiectasis resulting from aspirated grass inflorescences. *Scand Cardiovasc J*, 1997;31: 157.
5. Bombieri C, Benetazzo M, Saccomani A et al. Complete mutational screening of the CFTR gene in 120 patients with pulmonary disease. *Hum Genet*, 1998;103: 718.
6. Brown MA, Lemen RJ. Bronchiectasis. *Kendig's disorders of respiratory tract in children*. Chernick V, Boat TF, Kendig EL (eds). Philadelphia, WB Saunders Company, 1998, s. 538.
7. Callahan CW, Redding GJ. Bronchiectasis in children: orphan disease or persistent problem? *Pediatr Pulmonol*, 2002;33: 492.
8. Chin MS, Ho KJ. Bronchiectasis in patients with -1 antitrypsin deficiency. *Chest*, 1993; 104: 1384.
9. Dagli E. Non cystic fibrosis bronchiectasis. *Paediatric Respiratory Reviews*, 2000; 1: 64.
10. De Gracia J, Rodrigo MJ, Morell F et al. IgG subclass deficiencies associated with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996; 153: 650.
11. Ferkol TW, Davis PB. Bronchiectasis and bronchiolitis obliterans. In: Taussig LM, Landau LI, Le Souef PN et al. (eds). *Pediatric Respiratory Medicine* Missouri: Mosby Inc., 1999; s. 784.
12. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH 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: 637.
13. Gaga M, Bentley AM, Humbert M et al. Increases in CD4+

- T lymphocytes, macrophages, neutrophils and interleukin 8 positive cells in the airways of patients with bronchiectasis. *Thorax*, 1998; 53: 685.
14. Horvath I, Loukides S, Wodehouse T et al. Increased levels of exhaled carbon monoxide in bronchiectasis: a new marker of oxidative stress. *Thorax*, 1998; 53: 867.
 15. Ip M, Lam WK, So SY et al. Analysis of factors associated with bronchial hyperreactivity to metacholine in bronchiectasis. *Lung*, 1991; 169: 43.
 16. Jaffe A, Bush A. Anti-inflammatory effects of macrolides in lung disease. *Pediatr Pulmonol*, 2001; 31: 464.
 17. Karakoc GB, Yilmaz M, Altıntas DU et al. Bronchiectasis: Still a problem. *Pediatr Pulmonol*, 2001; 32: 175.
 18. Karakoc F, Dagli E, Günay I et al. The outcome and long-term follow-up of children with bronchiectasis. *Eur Respir J*, 1997; 10:338.
 19. Karakoç F, Karadağ B, Akbenlioglu C et al. Foreign body aspiration: what is the outcome? *Pediatr Pulmonol*, 2002;34:30.
 20. Kharitonov SA, Wells AU, O'Connor BJ et al. Elevated levels of exhaled nitric oxide in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995; 151: 1889.
 21. Konstan MW, Stern RC, Doershuk CF. Efficacy of the flutter device for airway mucus clearance in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*, 1994; 124: 689.
 22. Kroegel C, Schöler M, Förster M et al. Evidence for eosinophil activation in bronchiectasis unrelated to cystic fibrosis and bronchopulmonary aspergillosis: discrepancy between blood eosinophil counts and serum eosinophil cationic protein levels. *Thorax*, 1998; 53: 498.
 23. Lewiston NJ. Bronchiectasis. In: Hilman BC, (ed.) *Pediatric Respiratory Disease*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1993: 222.
 24. Mc Guinness G, Naidich DP, Garay S et al. AIDS associated bronchiectasis: CT features. *J Comput Assist Tomogr*, 1993; 17:260.
 25. Mc Guinness G, Naidich DP. CT of airways disease and bronchiectasis. *Radiol Clin North Am*, 2002; 40: 1.
 26. Mikami M, Llewellyn-Jones CG, Bayley D et al. The chemotactic activity of sputum from patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998;157: 723.
 27. Mohamadiyeh MK, Ashour M, el-Desouki M et al. Contribution of ventilation and perfusion lung imaging to the management of patients with bronchiectasis. *Clin Nucl Med*, 1994; 19: 292.
 28. Munro NC, Cooke JC, Currie DC et al. Comparison of thin section computed tomography with bronchography for identifying bronchiectatic segments in patients with chronic sputum production. *Thorax*, 1990; 45: 135.
 29. Murray J. The ketchup-bottle method. *N Engl J Med*, 1979; 300: 1155.
 30. Nikolaizik WH, Warner JO. Aetiology of chronic suppurative lung disease. *Arch Dis Child*, 1994; 70: 141.
 31. O'Donnell AE, Barker AF, Ilowite JS et al. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. *Chest*, 1998; 113: 1329.
 32. Saynajakangas O, Keistinen T, Tuuponen T et al. Evaluation of the incidence and age distribution of bronchiectasis from the Finnish hospital discharge register. *Cent Eur J Public Health*, 1998; 6: 235.
 33. Sepper R, Kontinen YT, Kemppinen P et al. Mast cells in bronchiectasis. *Ann Med*, 1998;30: 307.
 34. Singleton R, Morris A, Redding G et al. Bronchiectasis in Alaska native children: causes and clinical courses. *Pediatr Pulmonol*, 2000; 29: 182.
 35. Sutton PP, Gemmell HG, Innes N et al. Use of nebulised saline and nebulised terbutaline as an adjunct to chest physiotherapy. *Thorax*, 1988; 43: 57.
 36. Swartz MN. Bronchiectasis. In: Fishman AP, ed. *Pulmonary Diseases and Disorders*, ed 2. New York, McGraw-Hill, 1988, s. 1559.
 37. Tsang KW, Ho PL, Lam WK et al. Inhaled fluticasone reduces sputum inflammatory indices in severe bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998; 158: 723.

