

11. Bronşektazide En Sık Patojenler: Psödomonas Kolonizasyon mu Enfeksiyon Nedeni mi?

Dr. Öğr. Üyesi Merve YUMRUKUZ ŞENEL, Prof. Dr. Nurhan SARIOĞLU

Balikesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Balikesir

ÖZET

P. aeruginosa, bronşektazi hastalarında sıklıkla izole edilen bakterilerden biridir. Hava yollarının kronik enfeksiyonu sıklıkla *H. influenzae* ve *P. aeruginosa* ile olup daha az oranda *M. catarrhalis* ve *S. aureus* izole edilmektedir. Hava yollarında görülen kronik enfeksiyon inflamasyonu tetikler ve mukosilyer klirens bozulur, hava yolu obstrüksiyonu gelişir ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonları neticesinde progresif akciğer hasarı oluşur. Ektazik hava yollarında en sık kolonize olan bakterilerden biri olan *P. aeruginosa* hastalarda atak sıklığında artış, hayat kalitesinde kötüleşme, hastaların nefes darlığı başta olmak üzere daha fazla semptom hissetmesi ve artmış mortalite ile ilişkilidir. Bu nedenlerle hastalar stabil dönemde olsa dahi, tekrarlayan balgam kültürü örnekleri kolonizasyonu ve riskli hasta grubunu belirlemek adına önemlidir.

Giriş

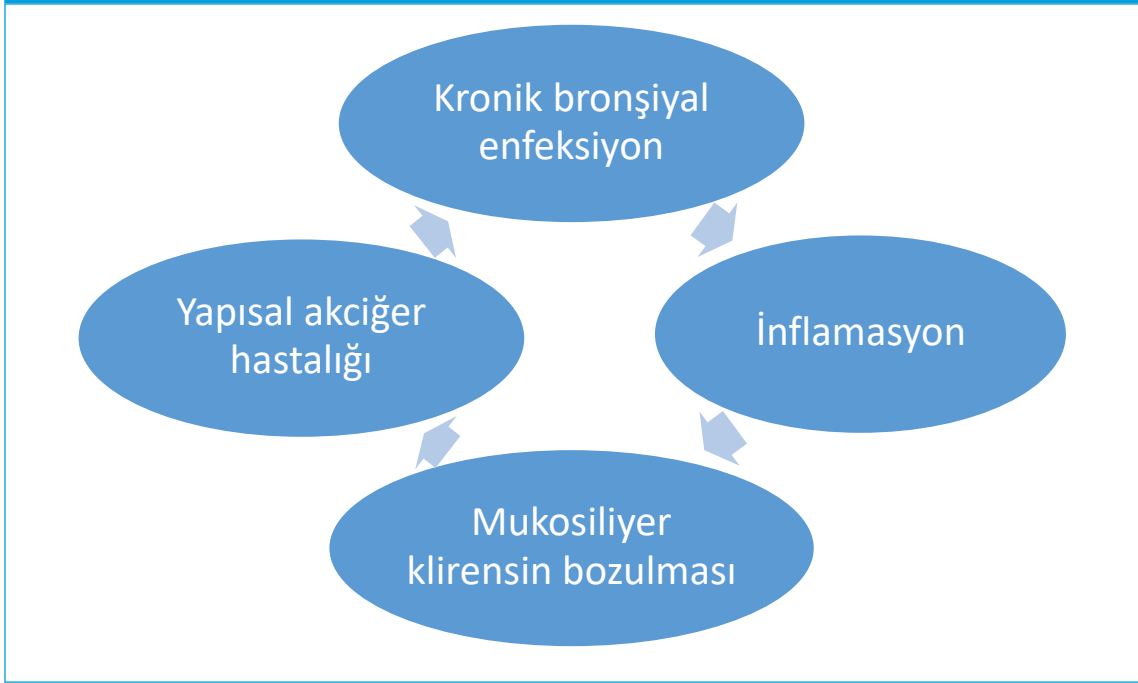
Bronşektazi radyolojik olarak bronşların anormal ve kalıcı genişlemesi olup, öksürük, balgam ve bronşiyal inflamasyon ile karakterize kronik solunum yolu hastalığıdır. Bronşektazi yönetiminde, hastalık progresyonunun engellenmesi, semptomların giderilmesi, atakların önlenmesi ve hastaların hayat kalitesinin artırılması esastır (1). Bronşektazi ataklarının önlenmesi, hastaların hayat kalitesini artırmakla birlikte hasta bakım maliyetlerini de oldukça azaltmaktadır.

Bronşektazide, patofizyolojik olarak Peter Cole tarafından tarif edilene benzer şekilde bir kısır döngü söz konusudur (2). Bronşektazisi olan hastalarda, alt solunum yolları patojenik mikroorganizmalar ile kolonize olup, progresif doku hasarı ve hava yolu obstrüksiyonuna yol açan pulmoner enfeksiyonlar ve inflamatuvar mediatörlerin sekresyonu ile ilişkilendirilmiştir. Kronik kolonizasyon, inflamatuvar cevap, mukosilyer klirensin bozulması ve progresif akciğer

hasarı bu kısır döngünün bileşenlerini oluşturmaktadır. Bu kısır döngünün kırılması adına özellikle distal hava yollarındaki kolonizasyonun değerlendirilmesi oldukça önemlidir.

Bronşektazi çalışmaları yapılırken "*P. aeruginosa* kolonizasyonu" farklı metodlarla tanımlandığı görülmektedir. Çalışmaların çoğunda; bir yıllık sürede, en az üç ay ara olmak koşulu ile, iki ve daha fazla balgam örneğinde üreme saptanması durumu "kolonizasyon" olarak tanımlanmaktadır (3). Başka bir kolonizasyon tanımlamasında ise en az altı aylık süre içinde, aralarında enfeksiyon ve doku hasarı göstergesi olmaksızın en az bir aylık aralıklarla en az üç pozitif kültür sonucu elde edilmesi olarak belirtilmiştir (4). Çalışmalardan elde edilen sonuçların genelleştirilebilmesi için bu tanımlamanın standardize olması gerekmektedir (5). Ayrıca, "kolonizasyon" tanımı yanıltıcı olabilmektedir. Kolonizasyon, doku hasarı ve doku invazyonu olmadan benign bir durum anlamına gelmektedir.

Şekil 1. Bronşektazi patofizyolojisinde tanımlanan kısır döngü (1).



Kronik enfeksiyonun kolonizasyondan daha uygun bir tanımlama olabileceği de düşünülmektedir; kronik enfeksiyon ile bakteri varlığı neticesinde gelişen hava yolu inflamasyonu ve daha kötü klinik sonuçlara neden olan bir durum kastedilmektedir (5).

Bronşektazide patojenlerin araştırılmasına yönelik yapılan çalışmalarda daha çok balgam kültürü kullanılmaktadır. Güncel çalışmalarda kantitatif PCR ya da 16S ribozomal RNA subunit dizilimi ile kolonizasyon durumu belirlendiği görülmektedir (5). Bu yöntemler daha hassas olup, giderek artan şekilde kullanılmakla birlikte, balgam kültürü basit, noninvasif ve ucuz bir yöntem olması ile ön plana çıkmaktadır. Çalışmaların çoğunda bahsedilen avantajları nedeni ile balgam kültürü kullanılmaktadır.

Kolonizasyon değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan balgam örneği alınırken orofarengeal flora bulaşı olabilmektedir. Bronkoalveolar lavaj (BAL) örneği ile orofarengeal flora bulaşı engellenmiş olup, alt solunum yolu örneklemesi sağlanmaktadır. Bu yüzden BAL örnekleri, erişkinler ve ekspektore balgam veremeyen çocuklar için alt solunum yolu mikroorganizmaları ve inflamasyonun değerlendirilmesinde altın standart yöntemdir (6). BAL ve fırçalama tekniği kullanılan, Cabello ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada klinik olarak stabil bronşektazi hastalarının %88'inde alt solunum yolu kolonizasyonu tespit edilmiştir (7). Üreme saptanan örneklerde çeşitli potansiyel patoje-

nik mikroorganizmalar saptanmış olup, ilk sırada *H. influenzae* tespit edilmiştir.

Bronşektazisi olan hastaların balgam örneklerinin incelendiği bir başka çalışmada, izole edilen bakteriler arasında ilk sırada *H. influenzae* (%47) olup, hastaların %12'sinde *P. aeruginosa* izole edilmiştir (8). Ayrıca, *M. catarrhalis* (%8) ve *S. pneumoniae* (%7) diğer izole edilen bakteriler arasında yer almıştır. Hastaların %21'inde balgam örneklerinde, potansiyel patojenik mikroorganizma saptanmamıştır. Çalışmada yaklaşık beş yıllık takiplerinde hastaların %56'sında balgam örneklerinden aynı organizma izole edilmiştir. Takiplerde aynı organizma izole edilen hastaların, kolonize olmayan hasta grubuna göre daha sık atak geçirdiği saptanmıştır.

P. aeruginosa ile kronik bronşiyal enfeksiyon varlığı, kolonize olmayan hastalara göre akciğer fonksiyonlarında daha hızlı düşmeye sebep olmaktadır (11). Martinez-Garcia ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların bakteriyolojik incelenmesi sonucu %25.7'sinde *P. aeruginosa* izole edildiği görülmüştür. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise bronşektazisi olan hastaların %43'ünün kolonize olduğu saptanmış; en sık izole edilen bakteri *P. aeruginosa* (%20,6) ve ikinci sırada ise *H. influenzae* (%11,5) olmuştur (12). Çalışmada kolonizasyon için risk faktörleri düşük zorlu vital kapasite (FVC) ve kistik bronşektazi varlığı olarak belirtilmiştir.

Tablo 1. Bronşektazide saptanan bakteriler.

Bakteri	Cabello ve ark. (7)	Pasteur ve ark. (3)	King ve ark. (8)	Dimakou ve ark. (9)	Aksamit ve ark. (10)	Martinez-Garcia ve ark. (11)
<i>H. influenzae</i> (%)	42	35	47	12,6	8	14,1
<i>S. pneumoniae</i> (%)	-	13	7	8	3	5,2
<i>S. aureus</i> (%)	4	14	4	-	12	4,4
<i>P. aeruginosa</i> (%)	4	31	12	43	33	25,7
<i>M. catarrhalis</i> (%)	-	20	8	-	1	4,7

Tabloda tüm örnekler göre hesaplanan mikrobiyolojik verilerin kullanıldığı çalışmalar alınmıştır.

Dimakou ve ark yaptığı çalışmada, 277 stabil bronşektazili hasta, prospektif olarak takip edilmiş, en sık izole edilen patojen *P. aeruginosa* (%43) olup, ikinci sırada *H. influenzae* (%12,6) saptanmıştır (9). Hastalar klinik olarak son dört haftadır stabil oldukları dönemde (atak göstergesi solunumsal semptomlarda kötüleşme olmaması; balgamın makroskopik yapısının değişmesi, pürülan olması, volümünün artması ve/veya ateş olması) takibe alınmış olup, balgam örneklerinde *P. aeruginosa* saptanan grupta, normal flora ya da diğer patojenlerin saptandığı gruplara göre daha kötü radyolojik skor, daha sık enfeksiyöz atak, daha uzun süreli hastalık ve daha kötü solunum fonksiyonu saptanmıştır. Birleşik Devletleri'nde yapılan yaklaşık 1800 hasta verisinin yer aldığı kohort çalışmada da *P. aeruginosa* tüm hasta grubunda %33 oranında saptanmıştır (10).

Tüm bakteriler göz önüne alındığında *P. aeruginosa*, bronşektazide en sık kolonize olan bakterilerden biridir. Çalışmalar incelendiğinde hastaların yaklaşık %25'inin *P. aeruginosa* ile kolonize olduğu tahmin edilmektedir (4). *P. aeruginosa* kolonizasyonu hastalık ağırlık faktörlerini kötü etkilediği bilinmektedir ve *P. aeruginosa* kolonizasyonu Bronşektazi Ciddiyet İndeksi (BSI) ile FACED skorlarının da bir bileşenidir. BSI'nin klinik (hospitalizasyon ve atak öyküsü, vücut kitle indeksi, mMRC dispne skoru), spirometrik (FEV₁), görüntüleme ve mikrobiyolojik bileşenleri vardır. *P. aeruginosa* kolonizasyonu, kötü prognoz ile ilişkilendirilmekle birlikte; hospitalizasyon ve mortaliteyi artıran faktörlerden biridir (13). FACED skoru, FEV₁, yaş, *P. aeruginosa* kolonizasyonu, radyolojik yayılım ve dispne bileşenlerinden oluşmaktadır. Skor mortaliteyi öngörmektedir; *P. aeruginosa* kolonizasyonu da yükek mortalite ile ilişkilidir (14). Ağırlık faktörleri göz önüne alındığında, *P. aeruginosa* kolonizasyonunu diğerlerinden ayıran özellik, önlenbilir ve değiştirilebilir faktörlerden biri olmasıdır. Bu durumda bronşektazi hastalarında, *P. aeruginosa*

kolonizasyonu için risk faktörlerini ve klinik özelliklerini bilmek ve saptayabilmek önemlidir.

P. aeruginosa kolonizasyonunun klinik olarak önemi, enfekte olan ve olmayan, stabil dönemdeki bronşektazi hastalarında, klinik özelliklerin karşılaştırılması ile ortaya konmuştur (15). FEV₁/FVC oranı ile balgam miktarı, *P. aeruginosa* kolonizasyonu olan ve olmayan gruplarda farklıdır. Gün içinde çıkarılan balgam miktarı > 30 mL ve FEV₁/FVC < %60 olması *P. aeruginosa* kolonizasyonu ile bağımsız olarak ilişkisi saptanmıştır (15). Angrill ve ark.'nın yaptığı çalışmada, kronik balgam çıkarma, Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayar Tomografisi (YRBT)'nde variköz veya kistik bronşektazi varlığı, 14 yaşından önce bronşektazi tanısı alma, sinüzit varlığı ve akciğer fonksiyonlarında kötüleşme olması (FEV₁ < %80), havayollarının potansiyel patojenik mikroorganizmalar ile enfekte olması ile ilişkilendirilmiştir (16).

Kadın cinsiyet, hastanın uzun süredir bronşektazisi olması ve Proton Pompa İnhibitörü (PPI) kullanımı *P. aeruginosa* kolonizasyonu için belirlenen diğer risk faktörleridir (4). İleri yaş bilinen kötü prognostik faktörlerden biri olması ile birlikte hastada uzun süreli bronşektazi varlığı da hayat kalitesini kötü etkilemekte ve *P. aeruginosa* kolonizasyonu için risk oluşturmaktadır. Daha genç yaşlarda balgamda *P. aeruginosa* saptandığında eradikasyon düşünülmesi oldukça önemlidir, ilerleyen dönemde *P. aeruginosa* kolonize olması durumunda eradikasyon başarısı düşmektedir.

Bronşektazide PPI kullanımı ile hastanede yatış gerektiren atak olasılığı arasında ilişki saptanmıştır (4). PPI kullanımı gastrik asidi baskılayarak hava yollarında *P. aeruginosa* kolonize olmasına neden olabileceği düşünülmektedir, daha önce yapılan çalışmalarda da kronik aklorhidri ile toplum kökenli pnömoni arasında ilişki saptanmıştır (17). Ağız içinde *P. aeruginosa* retrograd kolonizasyonu, aspirasyonlar neticesinde alt hava yollarında *P. aeruginosa* kolonizasyonuna ne-

Tablo 2. Psödomonas kolonizasyonu için risk faktörleri ve hastaların klinik özellikleri (4).

Klinik özellikler	Tek değişkenli analiz OR (%95 CI)	P değeri	Çok değişkenli analiz	P değeri
Kadın	1.919 (1.146-3.211)	0.013		
Daha uzun süre tanı	1.077 (1.053-1.102)	< 0.001	1.028 (1.013-1.042)	< 0.001
PPI kullanımı	2.340 (1.326-4.127)	0.003	2.144 (1.198-3.835)	0.01
Balgam hacmi	1.041 (1.024-1.058)	< 0.001		
3'den fazla lob tutulumu	3.869 (2.350-6.369)	0.001	2.445 (1.283-4.657)	0.007
Dispne	2.673 (1.525-4.685)	0.001		
Düşük FEV ₁	1.034 (1.020-1.047)	0.001		
Düşük FVC	1.031 (1.016-1.047)	< 0.001		
Düşük FEV ₁ /FVC	1.031 (1.010-1.053)	0.004		
Atak riski	4.778 (2.818-8.103)	< 0.001		
Hastaneye yatış gerektiren atak riski	4.772 (2.393-9.516)	< 0.001	2.745 (1.012-7.449)	0.047

den olabilmektedir (4). PPI kullanımı ve *P. aeruginosa* kolonizasyonu bronşektazi atak için bağımsız risk faktörleri olup, göz ardı edilmemelidir. Günümüzde gereksiz PPI kullanımı yaygın olup, endikasyonu olmayan hastalarda doz azaltılması ya da Histamin-2 reseptör antagonistlerine geçilmesi düşünülmelidir.

P. aeruginosa kolonizasyonu olan hastaların klinik özellikleri incelendiğinde, bu hastaların balgam miktarının daha fazla olduğu ve daha fazla nefes darlığı hissettikleri, akciğerlerinin en az üç lobunda ektazi görüldüğü ve solunum fonksiyonlarının da kötü etkilendiği görülmektedir (4).

P. aeruginosa kolonizasyonunun yetişkin bronşektazi hastalarına etkisinin incelendiği, 21 kohortun dahil edildiği kapsamlı bir çalışmada, en göze çarpan sonuçlardan biri kolonizasyonun mortalite üzerine etkisi olmuştur (5). *P. aeruginosa* kolonizasyonu ile ilişkili olarak tüm nedenlere bağlı ölüm riskinin üç kat arttığı saptanmıştır. Ayrıca, *P. aeruginosa* atak sıklığında ve hastaneye başvuru sıklığında artışla da ilişkili bulunmuştur. Hastaların her hastaneye başvurusu ve artmış atak olasılığı sağlık giderlerinde artış ile de ilişkilidir. Geçirilen her atak ise daha fazla antibiyotik kullanımına ve dolayısıyla artmış yan etki riski ile antibiyotik direncine neden olmaktadır. Ayrıca, ataklar hastaların günlük iş verimlerini de düşürmekte ve yaşam kalitelerini kötü etkilemektedir (13,18). Bronşektazi hastalarında FEV₁ yılda 30 mL'den fazla düşmektedir (11). FEV₁'de görülen düşme hastalığın ilk evrelerinde daha belirgin olup, *P. aeruginosa* ile kronik enfeksiyon varlığı ve özellikle ciddi ataklar bu düşüşü hızlandırmaktadır.

Hava yollarındaki bakteri yoğunluğu, kronik kolonizasyon hava yolları ve sistemik inflamasyon ile ilişkilidir (19). Bakteri yoğunluğu fazla olan hastalarda atak sıklığı daha fazla ve hastanede yatış gerektiren ciddi ataklar da daha sık olmaktadır. Bu ilişki BT'de ektazi yaygınlığı ve spirometri değerlerinden bağımsızdır. Aynı zamanda bakteri yoğunluğu daha fazla olan hastalarda, St. Georges Respiratory Questionnaire ile değerlendirilen respiratuar semptomlar daha ciddi ve öksürük de daha ciddi görülmektedir. Çalışmalarla da saptanan bu ilişkiler en başta bahsedilen kısır döngüye atıfta bulunmaktadır ve döngünün merkezindeki bakteriyal enfeksiyonun önemini göstermektedir.

Bronşektazide *P. aeruginosa* dışında sıklıkla tespit edilen diğer bakteriler *H. influenzae* ve *M. catarrhalis* gibi diğer patojenler ile kronik enfeksiyonun klinik etkilerinin incelendiği çalışma sayısı azdır ve geniş hasta popülasyonları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Yapılan çalışmalarda bu patojenler ile kolonize olan hastaların kolonize olmayanlara göre daha kötü klinik sonuçları olduğu görülmüş, ancak bu ilişkiler *P. aeruginosa* kadar incelenmemiştir (13). BSI değerlendirmesinde *P. aeruginosa* kolonizasyonu diğer patojenlerle kolonizasyona göre daha yüksek skor vererek bronşektazi ciddiyetini daha fazla etkilemektedir. Finch ve ark. yaptığı metaanalizde *P. aeruginosa* ile kolonize olan hastalar ile *H. influenzae* ile kolonize hastalar karşılaştırılmış ve *P. aeruginosa* ile kolonize olan hastaların daha kötü klinik sonuçları olduğu görülmüştür (5).

Bronşektazide atak, semptomların akut kötüleşmesi; nefes darlığı ya da hemoptizi, balgam viskozitesi

ve pürülansında değişim, balgam miktarında artış, öksürük, wheezing ve ateş ya da plörezi gibi lokal semptomlarda kötüleşme ile karakterizedir (20). Bronşektazi atakları semptomların ciddiyeti ve komorbiditelere göre hastane başvurusu ve hastanede yatışı gerektirebilir. Genel olarak tüm atakların enfeksiyon nedeni ile olduğuna inanılır; pulmoner emboli, tedaviye uyumsuzluk gibi non-enfeksiyöz nedenlerle ilgili yeterince tanımlayıcı kanıt yoktur (21). Atak sebebinin klinik pratikte semptomlar ve muayene bulguları ile değerlendirmek ve ayırt etmek zordur; viral, bakteriyel ya da daha nadir fungal patojenler etiolojide görülebilir (22).

Polverino ve ark. yaptığı çalışmada atak hastalarının balgam kültürü ya da nazofarengeal sürüntü örneklerinden en sık; *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* ve respiratuar virüsler izole edilmiştir (23). Pnömonik ataklarda kronik hava yolu enfeksiyonundan bağımsız olarak en sık izole edilen bakteri *S. pneumoniae*'dir. Non-pnömonik ataklarda ise *P. aeruginosa* daha fazla görülmüştür. Ayrıca, pnömonik ve non-pnömonik atakların her ikisinin %35'inde polimikrobiyal etkenler görülmüştür.

Hastada atak dönemlerinde mikrobiyolojik inceleme, balgam kültürü mevcut patojenlerin tespiti açısından oldukça önemlidir; etiolojik etkenler oldukça çeşitlidir. Kronik akciğer enfeksiyonları durumunda ise ampirik antibiyotik tedavisi daha önce tespit edilen etkene yönelik önerilmektedir (1). Özellikle *P. aeruginosa* hastada ilk kez izole edildiğinde uygun antibiyoterapi ile tedavi edilmeli ve takibinde tekrar kültürler istenerek eradike edilmesi önerilmektedir (21). Kronik bronşiyal enfeksiyon gelişmesi durumunda eradikasyon zorlaşmaktadır, *P. aeruginosa* bronşlarda biofilm oluşturmadan ve bakteri yoğunluğu düşükken başarı şansı daha yüksektir (24). Bu nedenle, *P. aeruginosa* saptanan hastalara uygun spesifik tedaviler uygulanmalı ve olası kolonizasyon durumunda uzun dönem mortalite ve morbidite riskini düşürmek gerekmektedir. ERS bronşektazi hastalarında yeni izole edilen *P. aeruginosa* olması durumunda eradikasyon önerilmektedir (1).

KAYNAKLAR

1. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *The European respiratory journal*. 2017;50(3).
2. Cole PJ. Inflammation: A two-edged sword—the model of bronchiectasis. *European journal of respiratory diseases Supplement*. 1986;147:6-15.
3. Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, Webb SC, Foweraker JE, Coulden RA, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;162(4 Pt 1):1277-84.
4. Kwok WC, Ho JCM, Tam TCC, Ip MSM, Lam DCL. Risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* colonization in non-cystic fibrosis bronchiectasis and clinical implications. *Respiratory research*. 2021;22(1):132.
5. 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. *Annals of the American Thoracic Society*. 2015;12(11):1602-11.
6. Miao XY, Ji XB, Lu HW, Yang JW, Xu JF. Distribution of Major Pathogens from Sputum and Bronchoalveolar Lavage Fluid in Patients with Noncystic Fibrosis Bronchiectasis: A Systematic Review. *Chinese medical journal*. 2015;128(20):2792-7.
7. Cabello H, Torres A, Celis R, El-Ebiary M, Puig de la Bellacasa J, Xaubet A, et al. Bacterial colonization of distal airways in healthy subjects and chronic lung disease: a bronchoscopic study. *The European respiratory journal*. 1997;10(5):1137-44.
8. King PT, Holdsworth SR, Freezer NJ, Villanueva E, Holmes PW. Microbiologic follow-up study in adult bronchiectasis. *Respiratory medicine*. 2007;101(8):1633-8.
9. Dimakou K, Triantafyllidou C, Toubis M, Tsikritsaki K, Malagari K, Bakakos P. Non CF-bronchiectasis: Aetiologic approach, clinical, radiological, microbiological and functional profile in 277 patients. *Respiratory medicine*. 2016;116:1-7.
10. 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.
11. Martínez-García MA, Oscullo G, Posadas T, Zaldivar E, Villa C, Dobarganes Y, et al. *Pseudomonas aeruginosa* and lung function decline in patients with bronchiectasis. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2021;27(3):428-34.
12. Borekci S, Halis AN, Aygun G, Musellim B. Bacterial colonization and associated factors in patients with bronchiectasis. *Annals of thoracic medicine*. 2016;11(1):55-9.
13. 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.
14. Martínez-García M, de Gracia J, Vendrell Relat M, Girón RM, Máz Carro L, de la Rosa Carrillo D, et al. Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis: the FACED score. *The European respiratory journal*. 2014;43(5):1357-67.
15. Ho PL, Chan KN, Ip MS, Lam WK, Ho CS, Yuen KY, et al. The effect of *Pseudomonas aeruginosa* infection on clinical parameters in steady-state bronchiectasis. *Chest*. 1998;114(6):1594-8.
16. Angrill J, Agustí C, de Celis R, Rañó A, Gonzalez J, Solé T, et al. Bacterial colonisation in patients with bronchiectasis: microbiological pattern and risk factors. *Thorax*. 2002;57(1):15-9.

11. Bronşektazide En Sık Patojenler: Psödomonas Kolonizasyon mu Enfeksiyon Nedeni mi?

17. Almario CV, Metz DC, Haynes K, Yang YX. Risk of community-acquired pneumonia in patients with a diagnosis of pernicious anemia: a population-based retrospective cohort study. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2015;27(11):1259-64.
18. Joish VN, Spilsbury-Cantalupo M, Opershall E, Luong B, Boklage S. Economic burden of non-cystic fibrosis bronchiectasis in the first year after diagnosis from a US health plan perspective. *Applied health economics and health policy*. 2013;11(3):299-304.
19. Chalmers JD, Smith MP, McHugh BJ, Doherty C, Govan JR, Hill AT. Short- and long-term antibiotic treatment reduces airway and systemic inflammation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012;186(7):657-65.
20. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax*. 2010;65 Suppl 1:i1-58.
21. Inchingolo R, Pierandrei C, Montemurro G, Smargiassi A, Lohmeyer FM, Rizzi A. Antimicrobial Resistance in Common Respiratory Pathogens of Chronic Bronchiectasis Patients: A Literature Review. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*. 2021;10(3).
22. Imam JS, Duarte AG. Non-CF bronchiectasis: Orphan disease no longer. *Respiratory medicine*. 2020;166:105940.
23. Polverino E, Rosales-Mayor E, Benegas M, Menendez R, Alcaraz-Serrano V, Ansotegui E, et al. Pneumonic and non-pneumonic exacerbations in bronchiectasis: Clinical and microbiological differences. *The Journal of infection*. 2018;77(2):99-106.
24. Vendrell M, Muñoz G, de Gracia J. Evidence of inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *The open respiratory medicine journal*. 2015;9:30-6.