

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BRONŞEKTAZİLİ HASTALARDA KAN VE BALGAMDA NÖTROFİL ELASTAZ,
KANDA IL-8, IL-1 β VE DESMOZİN DÜZEYLERİNİN DEĞERİ, BALGAM HÜCRE
SAYIMI VE KÜLTÜRÜ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Yaşar İNCEKARA

Tez Danışmanı
Dr.Öğr. Üyesi Celalettin KORKMAZ

KONYA, 2021

TEŞEKKÜR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda geçirmiş olduğum eğitimim sürecinde, bizleri her daim destekleyen, bilgi ve deneyimlerini paylaşan, öğrencileri olmaktan gurur duyduğum başta Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Adil Zamani'ye ve kıymetli hocalarım; Prof. Dr. Turgut Teke, Doç. Dr. Şebnem Yosunkaya, Dr.Öğr.Üyesi Soner Demirbaş, Dr.Öğr.Üyesi Hülya Vatansev'e,

Tüm uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin hazırlanması süresince bana yol gösteren, bilgisi, sabrı ve hoşgörüsü ile yardımını esirgemeyen, insanî ve ahlâkî değerleri ile örnek aldığım tez danışmanım, değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Celalettin Korkmaz'a,

Tez çalışmamda biyokimyasal değerlendirmeleri sağlayan Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Kılınç hocama, mikrobiyolojik incelemeler konusunda yardımcı olan Arş. Gör. Dr. Sait Ramazan Gülbay'a, sonuçların istatistik incelenmesinde desteğinden dolayı Arş. Gör. Dr. Mehtap Yücel'e

Uzmanlık eğitimim döneminde birlikte keyifle çalıştığım ve tezime desteklerini esirgememiş olan tüm asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimizde beraber çalıştığımız hemşirelerimiz, teknisyenlerimiz, memurlarımız ve diğer tüm personelimize,

Bugünlere gelmemde hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, hep yanımda olan, sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim canım aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Giriş: Bronşektazi, kronik nötrofilik havayolu enflamasyonu ile ilişkili kalıcı bronş dilatasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Bronşektazide aktive edilmiş nötrofiller, hava yolu duvar matrisini sindirebilen elastaz gibi proteolitik enzimler salgılar. Nötrofil elastaz (NE), nötrofil degranülasyon veya hücre ölümü sırasında açığa çıkabilen bir proteazdır. NE proenflamatuardır, siliyer hareketi yavaşlatır ve mukus sekresyonunu uyarır. İnterlökin-8 (IL-8) bronşektatik hava yollarındaki nötrofilleri degranüle eden en güçlü kemoatraktanlardan biridir. IL-1 β , hava yolu enflamasyonuna ve fibrozise aracılık eder. Desmosin, elastin parçalandığında spesifik olarak dolaşıma salınan yapısal bir amino asittir. Bronşektazide enflamatuvar aktivitelerin ölçülmesinde henüz altın standart bir yöntem olmadığından, hastalığın takibinde kullanılabilecek proenflamatuvar mediatörlerle ilgili çalışmalar devam etmektedir. Bu alanda yapılacak çalışmalar, alevlenmeleri erken tanımda ve gelecekte yeni tedaviler geliştirilmesinde katkı sağlayabilir.

Amaç: Çalışmamızda, bronşektazili hastalarda kan ve balgamda NE, kanda IL-8, IL-1 β ve desmosin düzeylerinin tanısal değerini ve semptomlarla, alevlenme sıklığıyla, etiyolojileriyle, radyolojik tutulum yaygınlığıyla, bronşektazi tipleriyle ayrıca balgam hücre sayımı ve kültürleriyle ilişkilerini araştırarak bu biyobelirteçlerin bronşektazinin tanı ve takibinde güvenilir birer marker olabilirliklerini araştırmayı amaçladık.

Araç ve Yöntem: Çalışmaya Kasım 2020-Mart 2021 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran, kliniğimizde takipli 18-90 yaş arası 46 bronşektazili hasta ve 45 kişilik kontrol grubu alındı. Hastaların hastalık süreleri, etiyolojileri, semptomları ve alevlenme sıklıkları, sorgulandı. Yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi (YRBT) ile bronşektazi tipleri ve radyolojik yaygınlıkları belirlendi. Hastaların balgamında NE düzeyi, serumunda NE, desmosin, IL-8 ve IL-1 β düzeyleri çalışılarak bu biyobelirteçlerin balgam hücre sayımı ve kültüründe üreyen bakterilerle, klinik ve radyolojik verilerle korelasyonları araştırıldı.

Bulgular: Kanda NE (17.93 ± 8.11 - 10.29 ± 2.98 , $p < 0.001$), IL-1 β (4.82 ± 3.09 - 2.03 ± 1.39 , $p < 0.001$), desmozin (0.71 ± 0.54 - 0.45 ± 0.12 , $p < 0.001$), CRP (21.53 ± 43.25 - 2.88 ± 4.20 , $p = 0.003$) ve kan nötrofil sayısı (5.59 ± 2.52 - 4.47 ± 1.71 , $p = 0.026$) bronşektazi hasta grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti, IL8 değerinde anlamlı fark saptanmadı. Kan NE düzeyi, IL1- β ve desmozin ile bronşektazi hastalarının alevlenme sıkları arasında (sırasıyla $p = 0,032$, $r = 0,316$ - $p = 0.036$, $r = 0.310$ - $p = 0.026$, $r = 0.328$) istatistiki olarak anlamlı pozitif yönlü korelasyon saptandı. Kan NE ile balgam NE düzeyi arasında ($p < 0,001$, $r = 0,982$), IL1- β ile desmozin arasında ($p < 0.001$, $r = 0.964$), IL1- β ile kan nötrofil elastaz düzeyi arasında ($p < 0.001$, $r = 0.899$), desmozin ile kan NE düzeyi arasında ($p < 0.001$, $r = 0.944$) istatistiksel olarak anlamlı mükemmel dereceli pozitif korelasyon saptandı. Biyobelirteçlerin bronşektazi hastalığını öngörmedeki tanısal değeri için ROC analizi yapıldı. Kan nötrofil

elastaz için cut-off değeri 12.70 ng/mL alındığında sensitivite %71,7, spesifisite %77,8, pozitif prediktif değeri (PPD) %76,7, negatif prediktif değeri (NPD) %72.9 olarak bulundu. IL 1β için cut-off değeri 2,935 pg/mL alındığında sensitivitesi %73,9, spesifisitesi %71,1, PPD %72.3, NPD %72.7 saptandı. Desmozin için cut-off değeri 0,505 ng/mL alındığında sensitivite % 67,4, spesifisite %62,2, PPD %64,6, NPD %65,1 olarak hesaplandı.

Sonuç: Çalışmamızda bronşektazili hastalarda kanda NE, IL-1β ve desmozinin, önemli enflamatuvar belirteçler olduğu, önemli ölçüde tanı değerinin bulunduğu ve bu parametrelerin alevlenme sıklığı ile anlamlı korelasyon göstermesi nedeniyle nötrofil ve CRP'ye ek olarak takip parametrelerinin önemli bir bileşeni olabileceği bulunmuştur. Balgamda NE bu üç biyobelirteç ile mükemmel derecede pozitif yönlü korelasyon göstermiş olup rutin takip parametreleri için kuvvetli bir aday olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelime : Bronşektazi , biyobelirteç, nötrofil elastaz,desmozin , IL-8,IL-1 beta

The evaluation of the values of neutrophil elastase level in blood and sputum and IL-8, IL-1 β and desmosine levels in blood in patients with bronchiectasia, and the investigation of the association between the values and sputum cell count and culture

ABSTRACT

Introduction: Bronchiectasis is a disease characterized by persistent bronchial dilatation associated with chronic neutrophilic airway inflammation. Neutrophils activated in bronchiectasis, secrete proteolytic enzymes such as elastase that may digest the airway wall matrix. Neutrophil elastase (NE) is a protease that can be released during neutrophil degranulation or cell death. NE is a pro-inflammatory mediator, slows down ciliary movement and stimulates mucus secretion. Interleukin-8 (IL-8) is one of the most potent chemoattractants that degranulate neutrophils in bronchiectatic airways. IL-1 β regulates airway inflammation and fibrosis. Desmosine is a structural amino acid and specifically released into circulation with the breakdown of elastin. As there is not yet a gold standard method for measuring inflammatory activities in bronchiectasis, studies are underway to identify proinflammatory mediators that can be used in disease follow-up. Studies in this area may contribute to early recognition of exacerbations and the development of new treatments in the future.

Objective: In our study, we investigated the diagnostic value of IL-8, IL-1 β , desmosin levels in blood, NE levels in blood and sputum in patients with bronchiectasis and their relationship with symptoms, exacerbation frequency, etiology, prevalence of radiological involvement, types of bronchiectasis, as well as sputum cell count and cultures in the diagnosis and follow-up of these biomarkers. We aimed to investigate whether they can be reliable markers.

Materials and Methods: The study included 46 patients with bronchiectasis between the ages of 18-90 who applied to Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Chest Diseases outpatient clinic between November 2020 and March 2021 and a control group of 45 people. The disease duration, etiology, symptoms, and exacerbation frequency of the patients were questioned. The types of bronchiectasis and their radiological extent were determined by high resolution lung tomography (HRCT). By studying the NE levels in the sputum, NE, desmosin, IL-8 and IL-1 β levels in the serum, the correlations of these biomarkers with the sputum cell count bacterial culture, and the clinical and radiological data were investigated.

Findings: In blood, NE (17.93 ± 8.11 - 10.29 ± 2.98 , $p < 0.001$), IL-1 β (4.82 ± 3.09 - 2.03 ± 1.39 , $p < 0.001$), desmosine (0.71 ± 0.54 - 0.45 ± 0.12 , $p < 0.001$), CRP (21.53 ± 43.25 - 2.88 ± 4.20 , $p = 0.003$) and blood neutrophil count (5.59 ± 2.52 - 4.47 ± 1.71 , $p = 0.026$) were statistically significantly higher in the bronchiectasis patient group, and there was no

significant difference in IL8 value. A statistically significant positive correlation was found between blood NE level, IL1-and desmosine and exacerbation frequency of bronchiectasis patients (respectively $p=0.032$, $r=0.316$ - $p=0.036$, $r=0.310$ - $p=0.026$, $r = 0.328$). Between blood NE and sputum NE level ($p<0.001$, $r=0.982$), between IL1-and desmosine ($p<0.001$, $r=0.964$), between IL1-and blood neutrophil elastase level ($p<0.001$, $r=0.899$), a statistically significant perfect-grade positive correlation was found between desmosine and blood NE level ($p<0.001$, $r=0.944$). ROC analysis was performed for the diagnostic value of biomarkers in predicting bronchiectasis disease. When the cut-off value for blood neutrophil elastase was taken as 12.70 ng/mL, the sensitivity was 71.7%, specificity 77.8%, positive predictive value (PPV) 76.7%, negative predictive value (NPV) 72.9%. When the cut-off value for IL 1 β was taken as 2,935 pg/mL, the sensitivity was 73.9%, specificity 71.1%, PPV 72.3% and NPV 72.7%. When the cut-off value for desmosine was taken as 0.505 ng/mL, the sensitivity was 67.4%, specificity 62.2%, PPV 64.6%, and NPV 65.1%.

Result: In our study, it was found that NE, IL-1 β and desmosin blood levels in patients with bronchiectasis are important inflammatory markers, they have a significant diagnostic value and due to their significant correlation with exacerbation frequency, they may be used as follow-up parameters in addition to CRP and neutrophil. In sputum, NE showed an excellent positive correlation with these three biomarkers, and it was considered a strong candidate for routine follow-up parameters.

Keywords: Bronchiectasis, biomarkers, neutrophil elastase, desmosine, IL-8, IL-1 beta

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER.....	ix
TABLolar.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Bronşektazi Tanımı.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.3. Etyoloji.....	4
2.4. Patofizyoloji.....	5
2.5. Semptomlar.....	9
2.6.Fizik Muayene Bulguları.....	10
2.7.Tanı.....	10
2.7.1.Radyoloji.....	10
2.7.2.Solunum Fonksiyon testleri.....	12
2.7.3.Mikrobiyoloji.....	12
2.7.4.Bronkoskopi.....	13
2.8 .Tedavi.....	14
2.8.1.Havayolu Temizleme teknikleri.....	14
2.8.2.Bronşektazide Mukoaktif Tedavi.....	15
2.8.3.Pronşektazide Pulmoner Rehabilitasyon.....	15
2.8.4.Antibiyotikler.....	16
2.8.5.Bronkodilatör Tedavi.....	16
2.8.6.Aşı.....	16
2.8.7.Girişimsel Teknikler.....	17
2.9.İnflamatuvar Belirteçler.....	17

2.9.1. Nötrofil Elastaz.....	18
2.9.2. İnterlökin-8.....	19
2.9.3. İnterlökin 1- β	19
2.9.4. Desmozin.....	20
3.ARAÇ VE YÖNTEM	20
3.1. Çalışma Planı.....	21
3.2. Kan Örneklerinin Toplanması.....	22
3.3. Balgam Örneklerinin Toplanması.....	22
3.4. Laboratuvar Analizleri.....	22
3.4.1. Serum Nötrofil Elastaz Düzeyinin Ölçümü.....	22
3.4.2. Balgam Nötrofil Elastaz Düzeyinin Ölçümü.....	22
3.4.3. Serum IL-1beta Düzeyinin Ölçümü.....	23
3.4.4. Serum IL-8 Düzeyinin Ölçümü.....	23
3.4.5. Serum Desmozin Düzeyinin Ölçümü.....	23
3.5. Dışlama kriterleri.....	23
3.6. İstatistiksel Analiz.....	23
4.BULGULAR.....	24
5.TARTIŞMA.....	33
6.SONUÇLAR.....	38
7.KAYNAKLAR.....	39

KISALTMALAR

Ark	:Arkadaşları
ABPA	:Allerjik Bronkopulmoner Aspergillozis
A1AT	:Alfa-1 Antitripsin
BAL	:Bronkoalveoler Lavaj
BSI	:Bronşektazi şiddet İndeksi
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
cDes	:Serum Desmozin
Des	:Desmozin
CRP	:C- Reaktif Protein
EMB	: Eozin metilen mavisi
ERS	:Avrupa Solunum Derneği
FEV1	:Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Volüm
FVC	:Zorlu Vital Kapasite
FEV1/FVC	:Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Volümün Zorlu Vital Kapasiteye Oranı
KF	:Kistik Fibrozis
IL-8	:İnterlökin-8
IL-1 β	:İnterlökin-1 beta
KOAH	:Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
NTM	:Non Tüberküloz Mikobakteri
NE	:Nötrofil Elastaz
NPD	:Negatif Prediktif Değer
PPD	:Pozitif Prediktif Değer
SFT	:Solunum Fonksiyon Testi
SPSS	:Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi
TNF	:Tümör Nekrozis Faktör
YRBT	:Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi
WBC	:White Blood Cell (Beyaz kan hücreleri)

ŞEKİLLER

Şekil 1: Cole'un kısır döngü hipotezi

Şekil 2:Bronşektazi tipleri (Reid sınıflaması)

Şekil 3:Bronşektazi akciğer grafileri

Şekil 4:Bronşektazi YÇBT görüntüsü

Şekil 5:Bronşektazide bronkoskopik görünüm

Şekil 6: Bronşektazi hastalarında IL1-beta ile desmozin korelasyon grafiği

Şekil 7: Bronşektazi hastalarında IL1-beta ile kan nötrofil elastaz korelasyon grafiği

Şekil 8: Bronşektazi hastalarında IL1-beta ile balgam nötrofil elastaz korelasyon grafiği



TABLolar

Tablo 1: Bronşektazi etyolojisi

Tablo 2: Bronşektazi Sınıflandırması

Tablo 3: Bronşektazi semptomların ortaya çıkış sıklığı

Tablo 4: Bronşektazide Alevlenme kriterleri

Tablo 5: Bronşektazide semptom ve bulgular

Tablo 6: Bronşektazili hastaların semptom, sigara öyküsü, balgam incelemeleri ve bronşektazi tipleri

Tablo 7: Hasta ve kontrol gruplarında, biyobelirteçlerin, CRP ve hematolojik parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 8: Ek hastalık varlığı olanlarla olmayanlar arasında biyobelirteçlerin karşılaştırılması

Tablo 9: Bronşektazili hastaların CRP, WBC, nötrofil, lenfosit, sayıları, radyolojik tutulum dereceleri, alevlenme sıklıkları, hastaneye yatış sayıları ve sigara öykülerinin biyobelirteçlerle korelasyonları.

Tablo 10: Bronşektazi hastalarının etyolojisine göre biyobelirteçlerin karşılaştırılması

Tablo 11: Hastaların semptom varlığına göre biyobelirteç seviyelerinin karşılaştırılması

Tablo 12: Sigara kullanmamış olanlar ile sigara kullananlar ve bırakmışlar arasında biyobelirteçlerin karşılaştırılması

Tablo 13: Bronşektazili hastalarda sigara kullananlar ile sigara kullanmayanlar ve bırakmışlar arasında biyobelirteç düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 14: Balgam kültüründe üreme olan ve olmayan bronşektazili hastaların biyobelirteç düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 15: Bronşektazi tipine göre biyobelirteç düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 16: Bronşektazili hastalarda IL-1 β , IL-8, desmozin ve kan NE'nin ROC analizi parametreleri

Tablo 17: IL-1 β , desmozin ve kan NE için cut-off değerleri, sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerler

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Bronşektazi, kronik nötrofilik havayolu enflamasyonu ile ilişkili kalıcı bronş dilatasyonu ile karakterize bir hastalıktır[1]. Genellikle öksürük, balgam çıkarma, hemoptizi, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ile birlikte halsizlik ve kilo kaybı gibi semptomlarla ortaya çıkar. Patofizyoloji açısından, bronşiyal dilatasyon mukosilyer klirensin bozulmasına yol açar. Hava yollarından bakteri ve mukusun yeterince temizlenememesi, kalıcı enfeksiyon, enflamasyon ve hava yolu hasarına neden olur. Progresif hava yolu hasarı akciğer fonksiyon bozukluğuna, semptomların kötüleşmesine ve sonunda solunum yetmezliğine ve ölüme yol açabilir. Bronşektazi, şiddetli enfeksiyonların, enflamatuvar, alerjik, genetik ve dejeneratif bozukluğun son ortak yolu olabilir. Bu nedenle, çoklu patofizyolojik süreçlerin ve solunum tıbbındaki en karmaşık ve heterojen sendromlardan birinin sonucudur[2]. Bronşektazi patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır, ancak aktive edilmiş nötrofillerin akciğer hasarının “kısır döngüsünün” önemli bir bileşeni olduğuna inanılmaktadır[3].

Pnömoni ve tüberküloz gibi şiddetli enfeksiyonlar, preantibiyotik dönemde bronşektazinin baskın nedenleriydi, bu nedenle antibiyotikler kullanılabilir hale geldikten sonra, bronşektazi zaman içinde klinik bir sorun olarak ortadan kalkması bekleniyordu. Belki de bu varsayımın bir sonucu olarak, bu hastalar için ilaç ve klinik hizmetlerin geliştirilmesi için yeterli çalışma yapılmadı ve bu hastalık yetim hastalık olarak tanımlandı[4]. Havayolu enfeksiyonu bronşektazi için en önemli “tedavi edilebilir özelliklerden” biridir. Çünkü *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) ile kronik enfeksiyon gelecekteki mortalite, hastaneye yatış ve daha kötü yaşam kalitesi gibi önemli risklerle bağlantılıdır[5, 6]. Hava yolu enfeksiyonunun yanı sıra alevlenmeler, bronşektazide yaşam kalitesinde belirgin bir azalma ile ilişkili olduğu ve hastalığın ilerlemesine katkıda bulunduğu için kritik olaylardır[7]. Bu nedenle, Avrupa Solunum Derneği (ERS) kılavuzları tarafından önerilen bronşektazi tedavisinin çoğunluğu (uzun süreli makrolidler veya inhale antibiyotikler gibi), hava yolu enfeksiyonunun baskılanmasını hedeflemekte veya alevlenme sıklığını azaltmayı amaçlamaktadır[8, 9]. Alevlenme riski veya aktif hava yolu enfeksiyonu geçiren hastaları gerçek zamanlı olarak tanımlayabilen biyobelirteçler, yoğun tedaviye ihtiyaç duyan hastaların belirlenmesine yardımcı olacaktır[10]. Bu konuda sınırlı sayıda çalışma vardır.

Nötrofil elastaz (NE), degranülasyon veya hücre ölümü sırasında açığa çıkabilen azurofilik granüllerde depolanan 29 kD serin proteazdır. NE proenflamatuvar, siliyer hareketi yavaşlatır ve mukus sekresyonunu uyarır. Bronşektazi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kistik fibrozis dahil nötrofilik akciğer hastalığı olan hastaların balgamında yüksek konsantrasyonlarda bulunur[11]. Balgamdaki NE aktivitesi, yüksek hava yolu enfeksiyonu riski ve bronşektazi alevlenme riski olan hastaları tanımlayabilir. Çalışmalar NE’nin siliyer epitel, mukus üretimi, amfizem gelişimi ve bağışıklık yanıtının etkisizliği yoluyla doğrudan bronşektazi hastalığının ilerlemesi üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir[10]. Nötrofil

elastaz, interlökin-8 (IL-8) ve matriks metallo proteinaz-9 (MMP-9) gibi çeşitli enflamatuar kemokinlerin güçlü bir upregülatörüdür. Bu da birtakım zararlı etkileri olan nötrofilik enflamasyonun kendi kendini sürdüren bir döngüsüne yol açar. İlk olarak NE, siliyer ritmi bozar ve solunum yolu müsinlerinin (MUC5AC ve MUC5B) ekspresyonunu artırarak mukosiliyer klirens yetmezliğine neden olur. İkinci olarak, NE'ye bağlı, elastin ve diğer akciğer bileşenlerinde gelişen yapısal hasar, geri dönüşümsüz hava yolu genişlemesine ve erken bronşektazi gelişimine yol açar. Üçüncüsü, NE önemli bir antimikrobiyal glikoprotein olan laktoferrinin yanı sıra patojenlerin opsonizasyonunda yer alan birkaç molekül de parçalayabilir. NE, alevlenmeler sırasında artar ve kısa bir oral antibiyotik tedavisinden sonra azalır. Bu veriler NE'nin hem stabil hastalarda hem de alevlenmeler sırasında hava yolu enflamasyonunun belirteci işlevini yerine getirebileceğini düşündürmektedir[12]. Bronşektazi üzerinde yapılan 31 klinik çalışmanın sistematik olarak gözden geçirilmesinde, balgamda daha yüksek NE aktivitesinin, balgam rengi, *P. aeruginosa* enfeksiyonu, hava yolu bakteriyel yükü, hastalık şiddeti, 1. saniye zorlu ekspiratuar volüm (FEV1), semptomlar, uzun süren alevlenme ve akciğer fonksiyonlarında azalma riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir[12]. NE'nin *P. aeruginosa* bronşiyal enfeksiyonu için yüksek özgüllük göstermiş olduğu, balgam kültürlerine ihtiyaç duyulmadan, NE konsantrasyonunun düşük olması durumunda bu enfeksiyonu dışlamak için çok yararlı olabileceği bildirilmiştir[10, 13]. NE'nin balgamda artan bakteri yükü ile birlikte giderek arttığı gösterilmiştir. Chalmers ayrıca 434 bronşektazi hastasından oluşan bir grupta balgam bakteriyel yükü ve enflamatuar mediatörler arasında güçlü bir ilişki olduğunu bildirmiştir[14]. Chalmers ve arkadaşları başka bir çalışmada balgam NE aktivitesi ile dispne, yaşam kalitesi, FEV1, radyolojik içerik ve bronşektazi şiddet indeksi (BSI) skoru gibi hastalık şiddetinin klinik belirteçleri arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir[15]. NE ilişkili elastin degradasyonu sırasında salınan bir biyobelirteç olan desmosin de benzer korelasyonlar göstermektedir[16].

NE aktivitesinin bir sonucu olarak elastin degradasyonu, serum, plazma ve idrarda desmosin ve izodesmosin dahil elastin türevli peptitlerin bulunmasına neden olur[12]. Bronşektazili hastalarda dolaşımdaki artan desmosin, yüksek şiddetli alevlenme riski ile de ilişkili bulunmuştur. Bronşektazi ile çok az klinik parametrenin ilişkili olduğu gösterildiğinden, balgam nötrofil elastaz ve dolaşımdaki desmosin, klinik çalışmalarda veya hasta değerlendirmesinde yardımcı olabileceği belirtilmiştir[11]. Son zamanlarda yapılan 3 büyük çalışmanın; bronşektazi (TAYBRIDGE), KOAH (ECLIPSE study), abdominal aort anevrizması (MA3RS trial) değerlendirildiği diğer bir analizde, dolaşımdaki yüksek plazma desmosin düzeyi, altta yatan hastalık sürecinden bağımsız olarak artmış tüm mortalite nedenleriyle ilişkili bulunmuş ve risk altındaki popülasyonlarda yararlı bir evrensel prognostik biyobelirteç olabileceği öne sürülmüştür[17].

Sitokinler, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), bronşektazi ve alerjik astım gibi kronik enflamatuvar hava yolu hastalıklarında enflamasyonun başlaması ve yayılmasında kilit oyuncular. KOAH'ta İnterlökin-1 beta (IL-1 β)'nin bronşiyal epitelyumda sigara dumanı ile indüklendiği ve hava yolu enflamasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca IL-8'in bronşektazi, KOAH ve alerjik astımda pro-enflamatuvar bir belirteç olduğu ileri sürülmüştür[18].

Bronşektazi için yeni biyobelirteçlerin çalışmaları; hastalığın şiddetini, prognozunu belirlemede, takibini yaparken alevlenmeleri erken tanımda ve gelecekte yeni tedaviler geliştirilmesinde katkı sağlayabilir. Ayrıca biyobelirteçlerin kan ve balgam gibi vücut sıvılarında belirli aralıklarla ölçümü yoluyla hastalığın takibinde kullanılması invaziv olmayan bir yaklaşım olarak ideal bir yöntem olabilir. Bu nedenlerle sensitivitesi ve spesifitesi yüksek biyobelirteçlere ihtiyaç halen devam etmektedir.

Bu çalışmada, klinik ve radyolojik (yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi ile) olarak bronşektazi tanısı konulmuş hastalarda, kan ve balgamda NE aktivitesi, kanda desmosin ve proenflamatuvar biyobelirteç (IL-8,IL-1 β) düzeylerinin tanısal değeri, semptomlarla, radyolojik yaygınlık, bronşektazi tipi, alevlenme sıklığıyla ayrıca balgam hücre sayımı ve kültürüyle korelasyonları belirleyerek bu biyobelirteçlerin bronşektazinin tanı ve takibinde güvenilir bir marker olup olamayacağını araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

Bronşektazi ile ilgili ilk tanımlamalar Laennec tarafından 1819 yılında yapılmış, 1846'da Hasse tarafından bronşektazi ismi verilmiştir. Bronşektazi kelimesi eski Yunanca'da bronchos (nefes borusu) ve ektasis (genişleme) kelimelerinden türetilmiştir. Laennec sürekli balgam üretimine yolaçan her durumun bronşektaziye neden olabileceğini, tüberküloz ve boğmacanın en sık nedenler olduğunu ifade etmiştir. 1922 yılında kontrast bronkografinin uygulanmaya başlanmasıyla hava yollarındaki hasarların gösterilmesi mümkün olmuştur.1950'lerde Reid, bronkografi bulguları ile patoloji değerlendirmelerini birleştirip bronşektaziye tubuler, variköz ve kistik bronşektazi olarak üç fenotipe ayırmıştır. Zaman içinde bronşektazi tanısında bronkografinin yerini, yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) almıştır[19-21].

2.1. Bronşektazi Tanımı

Bronşektazi bronş ve bronşiyol duvarlarının elastik ve kas komponentlerinin destrüksiyonu sonucunda, anormal kalıcı dilatasyonun geliştiği kronik inflamatuvar bir hastalıktır[20, 22]. Enflamasyon, bronş duvarlarının tahrip olması ve bakterilerle sık kolonizasyon ile karakterizedir[23]. Bronşektazinin kapsamı, bir segment veya lobla sınırlı fokal hastalıktan tüm loblarda her iki akciğeri içeren yaygın hastalığa kadar değişebilir. Bronşektatik bulgular, hafif genişlemeden hava yollarındaki kistik değişikliklere

kadar uzanabilir[24]. Bronşektazi kronik öksürük, balgam üretimi ve tekrarlayan alevlenmelerle karakterize, morbiditenin artmasına ve yaşam kalitesinin kötüleşmesine neden olan heterojen bir hava yolu hastalığıdır[25].

2.2. Epidemiyoloji

Bronşektazinin kesin prevalansı bilinmemekle birlikte, kesitsel toplum anketlerinin eksikliğinden dolayı, özellikle sigara içen veya astım olan KOAH hastalarının birçoğuna yanlış teşhis konulduğu için muhtemelen eksik tanı konulmaktadır. Resmi bronşektazi insidansı Batı'da düşüktür veya nadir olarak kabul edilir, ancak daha düşük bağışıklama oranlarına sahip sosyoekonomik açıdan daha yoksul bölgelerde önemli ölçüde daha yüksektir[26].

Bronşektazi tanısı dünya çapında artmaktadır. Daha önce nadir veya öksüz bir hastalık olarak sınıflandırılan bronşektazi, son 10 yılda % 40 artmış bir prevalansla artık 100.000 nüfus başına 566'ya varan oranlarda rapor edilmiştir[27]. ABD'deki bronşektazi prevalansında yıllık %8,7'lik bir artış, Avrupalı ve Afrikalı Amerikalılara kıyasla Asyalı Amerikalılarda daha yüksek prevalans bildirilmiştir. Bu veri, torasik bilgisayarlı tomografi (BT) taramalarına dayanmaktadır[28]. Weycker ve arkadaşları 2013'teki çalışmalarında genel yıllık bronşektazi insidansının 18 yaş ve üzeri 100.000 ABD'li yetişkin başına 29 vaka olarak erkeklere (23/100.000) göre kadınlarda (34/100.000) daha yüksek bulmuşlardır. Bronşektazi insidansı yaşla birlikte önemli ölçüde artış göstererek; 18-34 yaşları arasındaki 100.000 kişide 2'den 75 yaş ve üzerinde 100.000 kişide 154'e yükselmiş ve insidans her yaşta kadınlarda erkeklerden 1.1-1.5 kat daha yüksek saptanmıştır[29].

2.3. Etiyoloji

Bronşektazi çok sayıda sistemik ve solunum yolu hastalığından kaynaklanabilir. Çalışılan popülasyona bağlı olarak bildirilen etiyolojiler ile yetişkin KF dışı bronşektazinin çok sayıda nedeni tanımlanmıştır. 1258 bronşektazi hastası üzerinde yapılan çok merkezli bir çalışmada, idiyopatik bronşektazinin hastaların %40'ından sorumlu olduğu, İdiyopatik bronşektazi hariç, en sık tanımlanan ilk beş etiyoloji; postinfektif (%20), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ile ilgili (%15), bağ dokusu hastalığı ile ilgili (%10), immün yetmezlikle ilgili (%5,8) ve astımla ilişkili (%3,3) olarak belirlenmiştir[30]. Bu konuda diğer bir önemli çalışmada etiyolojide saptanan sebepler; idiyopatik %40, post enfeksiyöz %30, immün yetmezlik % 5, KOAH %5, bağ dokusu hastalığı %4, alerjik bronkopulmoner aspergillozis %3, primer siliyer diskinezi %2, astım ve non tüberküloz mikobakteriler yaklaşık %1 ve seyrek nedenler(<%1); enflamatuvar bağırsak hastalığı, gastroözofageal reflü veya aspirasyon, a-1 antitripsin eksikliği, yaygın panbronşiolit, sarı tırnak sendromu, bronşiyal obstrüksiyon, konjenital malformasyonlar ve yabancı cisim aspirasyonudur[25].

Tablo 1: Bronşektazi etyolojisi

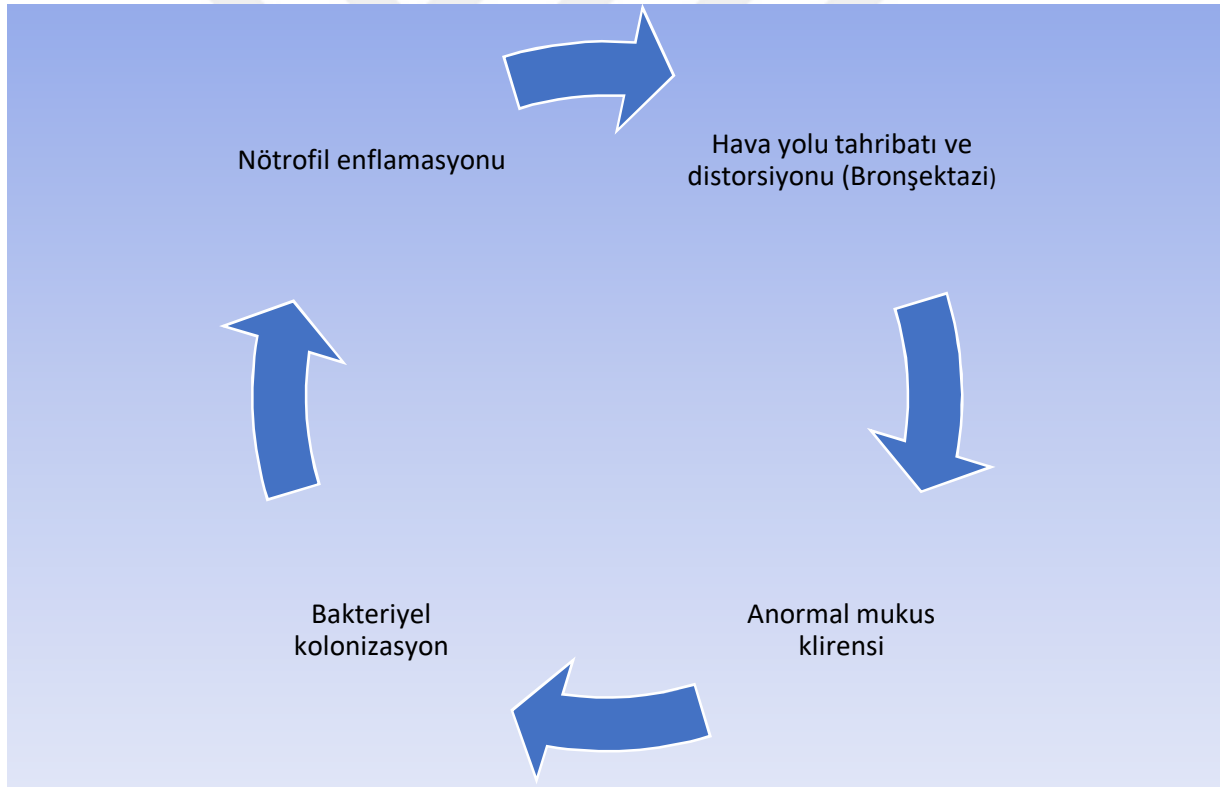
Bronşektazi Nedenleri	Spesifik örnekleri
İdiyopatik	
Enfeksiyonlar	Çocuklukta geçirilen solunum yolu enfeksiyonu (kızamık, boğmaca, bronşiyolit vb.) Pnömoni, Akciğer tüberkülozu, Fungal enfeksiyonlar (aspergillus;APBA).
Konjenital ve Anatomik nedenler	Kistik Fibrozis Primer Siliyer Diskinezi Alfa-1 antitripsin eksikliği Williams-Campell Sendromu (bronşiyal kıkırdak eksikliği) Konjenital trakeobronkomalazi (Mounier-Kuhn send) Pulmoner sekestrasyonlar
Bronş daralması veya obstruksiyonu	Neoplazmlar Hiler lenfadenopati (tüberküloz,sarkoidoz vb.) Yabancı cisim aspirasyonu Mukoid tıkaç (ABPA,operasyon sonrası, orta lob sendromu vb.)
İmmün sistem yetersizlikleri	Primer immün yetmezlikler (hipogamaglobulinemi, lökosit fonksiyon bozuklukları, kombine immün yetmezlikler, kronik granülomatöz hastalık vb.) Sekonder immün yetmezlikler (immunsupresif ilaçlar, HIV)
Bağ doku hastalıkları	Romatoid artrit Sjögren sendromu SLE
Diğer	Akciğer transplantasyonu Toksik gaz inhalasyonu İnflamatuvar bağırsak hastalığı (Ülseratif kolit) GÖRH

2.4. Patofizyoloji

Bronşektaziye neden olduğu veya bununla ilişkili olduğu bilinen durumların listesi uzundur, ancak çoğunun hava yollarının yeniden şekillenmesine ve genişlemesine yol açan ortak özelliklere sahip olduğu bilinir. Ortak patofizyolojik yol, normal konak savunmasını bozan ve hava yollarını kronik enfeksiyon oluşumuna karşı daha savunmasız hale getiren, bozulmuş mukosilyer klirensi ve solunum yolu salgılarının tutulmasını teşvik eden bir olaylar döngüsü olarak tanımlanmıştır. Bakteriyel patojenlerin kalıcılığı, bronşektaziye yol açan solunum yollarının hasar görmesine ve anormal yeniden şekillenmesine neden olan

enflamatuar bir yanıtı teşvik eder. Her adım bir sonraki aşamayı başlatır ve zamanla kalıcı ve ilerleyen bir süreçle sonuçlanır[24].

Cole'un kısır döngü modeli, bronşektazinin evriminin genel kabul görmüş açıklamasıdır (Şekil 1). Bu modelde, yatkın bir birey, pulmoner enfeksiyon veya doku hasarına karşı güçlü bir enflamatuar yanıt geliştirir. Oluşan bu enflamatuar yanıt, bronşiyal duvardaki elastik ve musküler yapılarda meydana gelen kalıcı yapısal hasardan büyük ölçüde sorumlu tutulmaktadır. Yapısal hasar ise, balgam birikimi ve devam eden kronik enfeksiyona, böylelikle de kısır döngünün devam etmesine sebep olmaktadır[31]. Yapısal anormallikler, devam eden kronik enfeksiyonu destekleyen mukus stazına izin verir ve kısır döngü devam eder. Bronşektazide mukus sekresyonu ve klirensi genellikle anormaldir. Bronşektazide trakeobronşiyal klirensin enfeksiyon varlığından bağımsız olarak normal kontrol deneklerine göre daha yavaş olduğu gösterilmiştir. Zamanla, tutulan balgam mukus tıkaçlarına ve hava yolu tıkanıklığına, obliterasyona ve daha ileri bronşektaziye neden olan hasara neden olabilir[31, 32].



Şekil 1. Cole'un Kısır Döngü Hipotezi[31]

Enfeksiyona karşı konakçı immün tepkisi esas olarak nötrofiliktir ve nötrofilden üretilmiş proteazlar zararlı olabilir ve tekrarlayan bir döngüyü büyüten daha fazla pulmoner hasarla sonuçlanır[28]. Bronşektazili hastalarda yapılan bronş biyopsilerinde sağlıklı kontrollere kıyasla artmış inflamatuvar infiltratlar bulunmuştur. Çalışmalar, enflamatuar hücreleri lenfositleri (daha az oranda CD8 pozitif), bol nötrofilik infiltrasyonu ve artmış

interlökin 8 (IL -8) varlığını göstermiştir. Yüksek nötrofil sayısı, bozulmuş akciğer fonksiyonu, bronşektazi şiddeti ve hastalık süresi ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir[33]. Bronşektazili hastaların hava yolunda yüksek sayıda nötrofil varlığı hem stabil durumda hem de alevlenmeler sırasında bulunmuştur[11, 34]. Bronşektazili hastaların hava yollarında bol miktarda nötrofil bulunmasına rağmen, nötrofillerin fonksiyonel kapasitesi körelmiştir ve bir nötrofil paradoksu kavramı oluşmuştur[35, 36]. Balgamda izole edilen nötrofillerde, verimsiz bakteri öldürmeye sebep olan kusurlu fagositoz ortaya çıkmaktadır. Bozulmuş bakteri öldürme kapasitesi, bir alevlenmenin başlangıcında da belirgindir ve alevlenmenin klinik çözümünün sonrasında da devam eder[36]. Bronşektazide hava yolunda, lökotrien B4, IL-1 β , tümör nekroz faktörü- α ve IL-8 gibi pro-enflamatuar mediyatörlerin aracılık ettiği yoğun nötrofil infiltrasyonu ortaya çıkar. Bahsedilen araçların, bronşektazili hastaların hava yollarında hem sistemik hem de lokal olarak arttığı gösterilmiştir[37-39]. IL-1 β hava yolu enflamasyonuna ve fibrozise aracılık eder, IL-8 bronşektatik hava yollarındaki nötrofilleri degranüle eden en güçlü kemoatraktanlardan biridir. Bronşektazide enflamatuar aktivitelerin ölçülmesinde altın standart olmadığından, bu proenflamatuar mediyatörlerin hastalığı izlemede kullanılabileceği bildirilmiştir[38].

Nötrofiller tarafından üretilen ve enfeksiyöz uyaranlara yanıt olarak salınan bir serin proteaz olan nötrofil elastazın, hava yolu hastalığının alevlenmeleri sırasında miktarının arttığı ve alevlenmenin tedavisi ve semptomların düzelmesi ile azaldığı bulunmuştur[33]. Nötrofil elastaz mukus gland hiperplazisine, havayollarında mukus sekresyon artışına, siliyer epitel hasarına ve enflamasyonun şiddetinin artışına yol açar[40]. Farklı araştırmalarda nötrofil elastazın, artmış alevlenme riski, akciğer fonksiyonu düşüşü ve mortalite ile ilişkili hastalık şiddetine katkıda bulunduğu bildirilmiştir[41]. Tsang ve arkadaşları bronşektazili hastalarda, balgamda 24 saatlik elastaz aktivitesini ölçmüşler ve bunun bronşektazik akciğer lobları/alanlarının sayısı ile korele olduğunu saptamışlardır[42].

Bronşektazi histopatolojisi incelendiğinde vakaların bronş duvarında kronik polimorfonükleer lökosit hücre infiltrasyonu ve sıklıkla buna eşlik eden germinal merkez oluşturan lenfoid agregatlar, nekroz, ülserasyon ve yoğun enflamasyon saptanmıştır. Genellikle epitel metaplazisi, apseler ve fibrozis sıktır. Kolonizasyon veya tekrarlayan enfeksiyonlar nedeni ile genellikle bronş duvarında aktif enfeksiyon bulguları saptanır[43, 44].

En çok kabul gören sınıflama 1950 yılında Reid tarafından yapılmıştır. Diğer en çok kabul gören makroskopik sınıflama Ewart olup mikroskopik olarak da Whiswell sınıflaması kabul görmektedir(Tablo 2).

Tablo 2:Bronşektazi Sınıflandırması

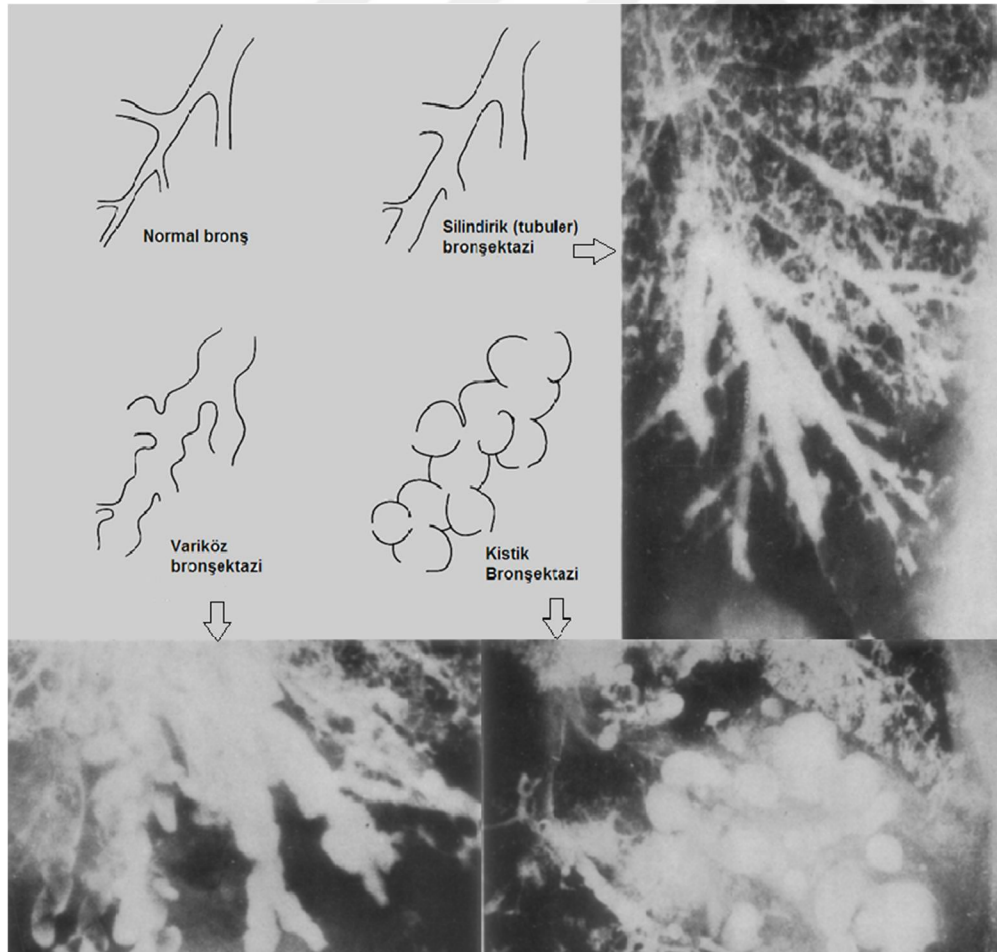
Reid Sınıflaması (makroskopik)	Ewart Sınıflaması (makroskopik)	Whitwell Sınıflaması (mikroskopik)
Tübüler (silindirik)	Olağan/silindirik	Foliküler
Variköz	Fusiform	Sakküler
Kistik (sakküler)	Globüler/sakküler	Atelektatik

Bronşektazi tipleri (Reid sınıflaması):

1-Silindirik Bronşektazi: Bronş duvarlarında minimal hasara bağlı küçük dilatasyonlar vardır, bronşiyal dallanma sayısı normal sınırlardadır.

2-Variköz Bronşektazi: Bronşlardaki hasar daha fazladır ve hasara bağlı terminal hava yolları azalır, bronş duvarında varise benzer, tomurcuk şeklinde dilatasyonlar gelişir.

3-Kistik Bronşektazi: Bronş duvarlarında kas ve kartilaj dokular dahil büyük ölçüde hasar gelişir. Bronşiyal yapılarda distale doğru dallanma sayısı ileri derecede azalmıştır. Bronşlar sekresyonlarla dolu kesecikler halini alır[45].



Şekil 2:Bronşektazi tipleri (Reid sınıflaması): Reid'in bronkografik görüntüleri

2.5. Semptomlar

Bronşektazi, tekrarlayan öksürük, balgam çıkarma ve solunum yolu enfeksiyonları ile karakterize kronik bir solunum hastalığıdır[46]. 10 mL/günden az balgam çıkarma hafif bronşektazi, 150 mL/günden fazla olması şiddetli bronşektazi düşündürür[47]. Yorgunluk ve halsizlik birçok hastada en önemli semptom olabilmektedir. Daha az görülen semptomlar ise, plöritik göğüs ağrısı, hemoptizi, kilo kaybı ve bronkospazmdir[48, 49].

Tablo 3: Bronşektazi semptomlarının ortaya çıkma sıklığı[47]

	Semptom	%
Sık görülen	Öksürük	90
	Günlük balgam çıkarma	76
	Dispne	72
	Hemoptizi	50
	Tekrarlayan plöretik ağrı	42
Nadir görülen	Kronik sinüzit	

Bazı hastalar günlük yaşamda semptomsuzdur ve klinik olarak yalnızca alevlenmeler sırasında semptomatik hale gelir. Birçok hasta düzenli alevlenmeler yaşar. Alevlenme sıklığı ortalama yılda 1,5'tir. Alevlenme tablo 4'de listelenen kriterlere göre tanımlanır[50].

Tablo 4: Alevlenme kriterleri

Semptomlar	Süre	Mevcut Olması Gereken Ek Kriterler
Öksürük	Belirtiler en az 48	Hekimin, tedavide değişikliğin gerekli olduğuna karar vermesi.
Balgam hacmi ve / veya kıvamı	saat mevcut	
Balgam pürülansı	olmalıdır	Klinik bozulmanın diğer potansiyel nedenlerinin dışlanması
Nefes darlığı ve / veya egzersiz toleransı		
Yorgunluk ve / veya halsizlik		
Hemoptizi		
Semptomlardan üç veya daha fazlasında bozulma		

Hastaların %50'den fazlasında hava akımı obstrüksiyonu vardır ancak obstrüktif tip, mixtip ventilasyon bozukluğu paterni ve korunmuş akciğer fonksiyonu da sıklıkla gözlenir. Nefes darlığı, hava yolu obstrüksiyonunun etkisinden, bozulmuş gaz transferinden, egzersiz koşullarının bozulmasından ve komorbiditelerin etkisinden kaynaklanmaktadır. Nefes darlığı, mortalitenin en güçlü belirleyicilerinden biridir[51].

2.6. Fizik Muayene Bulguları

Bronşektaziye spesifik fizik muayene bulgusu yoktur. Lokalize raller %70 olguda duyulur. Eğer hava yolu obstrüksiyonu varsa lokalize veya yaygın ronküs duyulabilir. Geçmişte vakaların üçte birinde çomak parmak bildirilmişken günümüzde sadece %3 oranında saptandığı bildirilmektedir[20]. Erişkin bronşektazisinin klinik özelliklerinin sunulduğu önemli bir diğer çalışmada raller %75, ronküs %22 çomak parmak %2 oranında rapor edilmiştir[52]

Tablo 5: Bronşektazide semptom ve bulgular

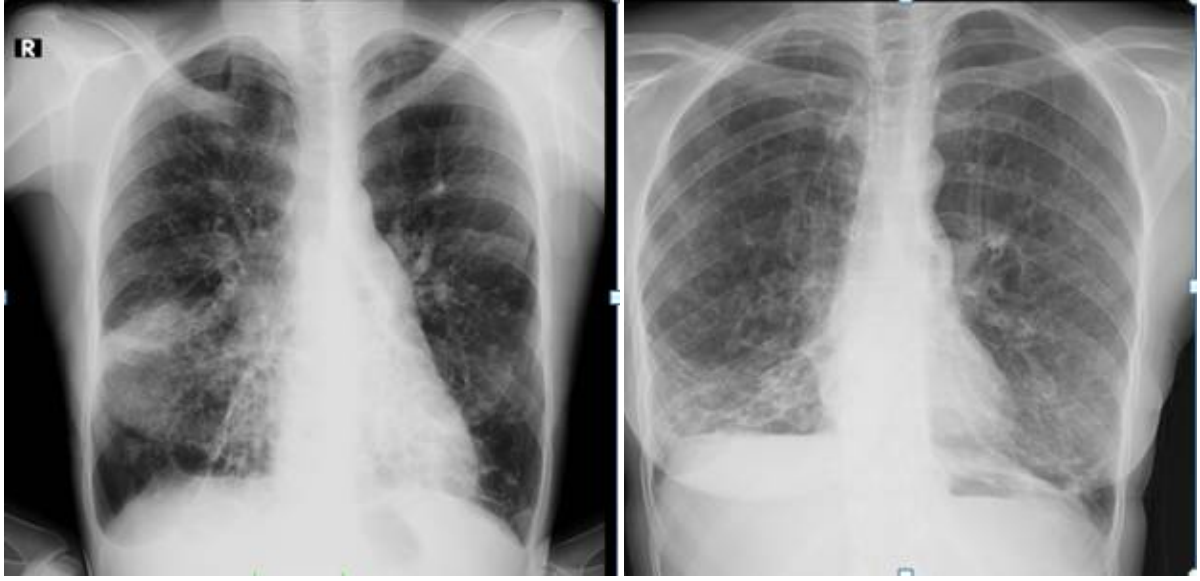
Semptomlar	Bulgular
Öksürük	Ral
Balgam Çıkarma	Ronküs
Göğüs ağrısı	Çomak parmak
Dispne	Göğüs deformitesi
Vizing	Siyanoz
Hemoptizi	
Büyüme geriliği	

2.7. Tanı

Kronik öksürük ve balgam çıkarma şikayeti olan veya sık solunum yolu enfeksiyonu geçiren herhangi bir hastada bronşektaziden şüphelenilmelidir. Tanıyı düşündüren diğer faktörler arasında şunlar yer alır; günlük balgam çıkarma, rinosinüzit, yorgunluk, hemoptizi, tedavisi zor astım, KOAH tanısı konmuş sigara içmeyenler ve balgamlarında *P. aeruginosa* veya *Non Tüberküloz Mikobakteriler* (NTM) olan hastalar. Kronik balgam çıkarma şikayeti tanıyı düşündüren klasik semptom olsa da, hastalarda balgam olmayan kronik bir öksürük de olabilir[31].

2.7.1. Radyoloji

Bronşektazi tanısında kullanılan vazgeçilmez tetkiklerden biri akciğer grafisidir. Akciğer grafisinde yama tarzı düzensiz opasiteler, lineerdansite artışları gibi spesifik olmayan patolojik bulgular görülebilmekle birlikte kalınlaşmış bronş duvarlarını gösteren paralel çizgisel opasiteler (tren rayı görünümü), mukusla dolu bronşları gösteren tubuler opasiteler, bazen içinde hava sıvı seviyesi gözlenen halka veya kistik görünümlü opasiteler daha spesifik bronşektazi bulgularıdır. Mukus tıkaçına bağlı olarak atelektatik alanlar görülebilmektedir. Geri kalan etkilenmemiş akciğer alanlarında kompanzatrif hiperinflasyon da görülebilir[20, 53].



Şekil 3: Bronşektazik akciğer grafileri

Bronşektazi şu anda neredeyse her zaman yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) kullanılarak teşhis edilmektedir. Ana tanısal özellikler; bir bronşun iç çapının, kendisine eşlik eden pulmoner arterden daha geniş olması, santralden periferik doğru bronşların incelmemesi, akciğer alanlarının 1-2 cm dış kısmında bronşların görülebilmesidir[54].

Bronşektaziyi teşhis etmenin en objektif ve tercih edilen yöntemi YÇBT taramalarında bronşektazinin temel özellikleri;

1) Artmış bronko-arteriyel oran; 5 mm yakın çevresinde ve teğetsel olmayan bir düzlemde eşlik eden damarın dış çapına oran olarak hava yolunun iç çapı olarak tanımlanır, taşlı yüzük görünümü görünümü olarak da bilinir.

2) Bronşiyal duvar kalınlaşması,

3) Bronşun seyri boyunca bronşiyal daralma (merkezden çevreye) eksikliği,

4) Akciğer çevresinde bronşiyal yapıların varlığının gözlenebilmesi,

5) Mukus tıkaçı

6)Ekspirasyonda yapılan taramalarda hava hapsini yansıtan mozaik perfüzyon görülmesidir. Akut durumda, tomurcuklanmış ağaç görünümü de görülebilir[55].



Şekil 4: Bronşektazi YÇBT görüntüsü

2.7.2. Solunum Fonksiyon Testleri

Spirometrik olarak bronşektazi, hava akımı obstruksiyonu ile karakterizedir. Bronşektazide hava akımı obstrüksiyonu mekanizması esas olarak küçük hava yollarındaki enflamasyondan kaynaklanabilir. Azalmış zorlu vital kapasite, hava yollarının mukusla tıkanıldığını, zorlu ekspirasyonda kollaps veya akciğerde konsolidasyon olduğunu gösterebilir. Hava yolu obstrüksiyonu orta şiddette olma eğilimindedir. Bilinmeyen (ancak akciğer patojenleri ile ilgili olabilecek) nedenlerle bazı hastalarda solunum fonksiyonunda hızla ilerleyen bir düşüş gelişebilir ve bu nedenle spirometri takibi önerilir[56].

2.7.3. Mikrobiyoloji

Kronik bakteriyel enfeksiyon, bronşektazili birçok hastanın karakteristik bir özelliğidir. Kronik enfeksiyon terimi, kolonizasyona tercih edilir, çünkü ikincisi iyi huylu bir süreci ifade eder, oysa kronik enfeksiyon, mikroorganizmalar ile konakçı arasındaki uzun vadeli etkileşimin ilerleyici doku hasarına yol açmasını daha çok yansıtır. Balgam kültürü, yönetimin önemli bir parçası olmaya devam etmektedir çünkü bazı mikroorganizmaların prognostik sonuçları vardır. Bu bilgi alevlenmelerin tedavisine rehberlik edebilir ve uzun süreli baskılayıcı antibiyotik tedavisinin etkili olabileceği hastaları belirleyebilir[24].

Bronşektazi hastalarında mukus dolu hava yolları çeşitli mikroorganizmaların üremesine zemin hazırlar. King ve arkadaşları, ağırlıklı olarak idiyopatik bronşektazili 89 yetişkin hastayı içeren bir çalışmada balgam bakteri kültürü sonuçlarını prospektif olarak değerlendirmiş ve klinik özellikleri üç ayrı grup balgam kültürü (*P. aeruginosa*, *H. influenzae* ve normal flora veya organizma saptanmamış grup) sonuçlarıyla ilişkilendirmiştir. *P. aeruginosa* hastalarında klinik özellikler, akciğer fonksiyonu ve hastalığın yaygınlığı daha kötüyken *H. influenzae* hastalarında daha az şiddetli hastalık seyri tespit edilmiştir.

P. aeruginosa'nın neden olduğu kronik enfeksiyonu olan hastalar, daha yüksek alevlenme sıklığı, daha kötü sağlık ile ilgili yaşam kalitesi, hastaneye yatış riskinde artış ve artan ölüm oranı dahil olmak üzere artan bir hastalık yüküne sahip bulunmuştur. *P. aeruginosa*, insan solunum yolları ortamında hayatta kalmasına izin veren adaptif davranışlar sergileyebilir; biyofilm üretimi, bakterilerin antibiyotiklere ve fagositlere maruz kalmasını engeller. *P. aeruginosa* ayrıca fagositlerce öldürülmekten kağınmasına ve siliyer atım sıklığını yavaşlatarak varlığını sürdürmesine izin veren virülans faktörleri üretir[24].

Gram negatif bakteriler, bronşektazili hastaların balgamında en sık saptanan mikroorganizmalardır. Gram pozitif organizmalar daha az yaygındır ve *Streptococcus pneumoniae* ve *Staphylococcus aureus*'u içerir. Bronşektazili hastalarda NTM enfeksiyonları da yaygındır ve oranlarının arttığına dair kanıtlar vardır. Mikobakteriyel türler de dahil olmak üzere bronşektazi ile ilgili çoğu bakteri biyofilm oluşturur. Biyofilmler, etkili antimikrobiyal tedaviyi daha zor hale getirir çünkü hidratlı hücre dışı polisakkarit ve protein matriksi, organize bakteri topluluklarını kapatır ve onları konakçı ortamdan korur. Biyofilmler, bakterilerin konakta birkaç farklı yolla hayatta kalma yeteneğini güçlendirir. Biyofilmin içinde, bakterileri antibiyotiklere dirençli hale getirmek için bir uyku hali aşamasına neden olan anoksi, asitik veya besin tükenmesi bölgeleri bulunur. Biyofilmler, antibiyotik penetrasyon oranını geciktirerek bakterilerin çevrelerini algılamasına ve fenotipik olarak yanıt vermesine izin verir. Antibiyotikler, biyofilm içindeki polimerlerin yüküyle inaktive edilebilir, biyofilm içindeki hcesel artıklarla seyreltilebilir veya indüklenebilir, antibiyotiğe özgü efluks pompaları nedeniyle etkisiz hale getirilebilir. Son olarak, biyofilmler bakterileri fagositozdan ve konakçı antikrlardan koruyabilir[31].

2.7.4. Bronkoskopi

Bronşektazili birçok hastada bronşiyal dilatasyon, mukozal enflamasyon, bronkomalazi ve bronkoskopide obliterasyon benzeri lezyonlar görülmesine rağmen bronşektazide bronkoskopi (şekil 4) kullanımı araştırmalarda yeterince vurgulanmamıştır. Bronkoskopi, yeni başlayan hemoptizisi olan hastalarda ve özellikle lokalize bronşektazide iyi huylu bir tümör veya yabancı cisim gibi tıkayıcı bir lezyonu dışlamak için endikedir. Sentrilobular veya tomurcuklanan ağaç gölgelerinin varlığı, atipik mikobakteriyel enfeksiyon, diffüz panbronşiolit ve diğer bronşiyolitleri dışlamak için bir bronkoskopi (BAL veya transbronşiyal biyopsi) gerektirir[26].



Şekil 5:Bronkoskopik görünüm; (a) normal sağ üst lob bronşunu ve (b) bozulmuş yapı ve genişleyen hava yolu lümenini gösteren bronşektazili sağ üst lob bronşu görülmektedir[26].

2.8.Tedavi

Bronşektazide kalıcı hava yolu genişlemesini tersine çevirebilecek kesin veya kanıtlanmış etkili bir tedavi yoktur. Bronşektazi tedavisi, alevlenmelerin sıklığını önlemeyi veya azaltmayı, devam eden enflamasyonu ve buna bağlı akciğer yıkımını durdurmayı veya yavaşlatmayı ve iyi bir yaşam kalitesini sürdürmeyi amaçlar. Ancak, bu hedeflerden herhangi birine ulaştırılabileceği kanıtlanmış bir tedavi yoktur. Bununla birlikte, bronşektazide yaşam beklentisi, muhtemelen antibiyotiklerin geliştirilmesi, fizyoterapi, genel destekleyici önlemler ve cerrahi müdahaledeki ilerlemelere bağlı olarak (30-40yıl önce yayınlanan çalışmalarda bildirilen%49'luk) ölüm oranı büyük ölçüde iyileşmiştir[26]. Çok ciddi etkilenen hastalar, solunum yetmezliği için uzun süreli oksijen tedavisinden ve BiPAP kullanılarak invazif olmayan pozitif basınçlı ventilasyondan fayda görebilir[57]. Mümkünse önce altta yatan hastalık tedavi edilmelidir. Bu öncelikle immün yetmezlik sendromları için geçerlidir. Hipogamaglobulinemide, immünoglobulinlerle ikame tedavisi verilebilir[49].

2.8.1. Havayolu Temizleme Teknikleri

Hava yolu temizliğinin amacı, bronkopulmoner sekresyonları harekete geçirmek ve enflamasyon ve enfeksiyonun kısır döngüsünü kesintiye uğratmaktır[31]. Havayolu temizleme amacıyla kullanılan pek çok teknik bulunmaktadır. Bunlardan; aktif solunum döngüsü teknikleri, manuel teknikler, postüral drenaj, pozitif ekspiratuar basınç(PEP) tedavisi, ossilasyonlu pozitif ekspiratuar basınç, otojenik drenaj ve yüksek frekanslı göğüs duvarı ossilasyonu en yaygın kullanılan ve araştırılan havayolu temizleme teknikleridir. Hava yolu temizleme teknikleri güvenli görünmektedir ve iki küçük çalışma, bunların yaşam kalitesini artırabileceklerini göstermiştir. Hava yolu temizleme teknikleri akciğerlerden daha fazla mukusun temizlenmesine ve akciğer fonksiyonu ölçümlerinde bir miktar iyileşmeye yol

açmıştır. Nefes darlığı, öksürük ve balgam semptomlarında azalma saptanmıştır[58]. Balgam temizlemesinde ek olarak nebülize salin (normal/hipertonik) mukus temizlenmesine yardımcı olur. Mukolitikler (örneğin karbositin) balgam viskozitesini azaltmak için sıklıkla kullanılır, ancak randomize çalışma kanıtları sınırlıdır[47]. Yayınlanmış kılavuzlar, Havayolu temizleme tekniklerinin bronşektazi yönetiminde anahtar bir bileşen olduğu ve bronşektazili tüm hastalara bir solunum fizyoterapisti tarafından öğretilmesi gerektiği konusunda hemfikirler. Uygulamada, havayolu temizleme teknikleri önemli ölçüde yeterince kullanılmamaktadır. Avrupa Bronşektazi Veri Sicilinden (EMBARC) alınan veriler, hastaların yalnızca %45'inin düzenli olarak havayolu temizleme tekniklerini uyguladığını bildirmektedir[59]. Havayolu temizleme tekniği seçimi, hastanın bireysel özelliklerine göre, yani o hasta için kişiselleştirilerek hedeflenmelidir[60]. Kişiye göre yapılacak uyarlamada, fizyoloji, semptomlar, kanıt temeli ve hasta faktörlerinin yanı sıra, çocuk hastaları tedavi ederken anlayış düzeyleri ve ebeveyn-çocuk ilişkisini içeren yaşla ilgili faktörler göz önüne alınmalıdır. Bunların tümü havayolu temizleme tekniğine uyumu etkileyebilir[59].

2.5.2. Bronşektazide Mukoaktif Tedavi

Havayolu temizleme teknikleri etkili değilse mukoaktif tedavi düşünülmelidir[61]. Mukoaktif ilaçlar potansiyel olarak balgam çıkarma ve/veya mukus aşırı salgılanmasını azaltma yeteneğini artırır. Stabil bronşektazili ve mukus aşırı salgılanması olan (> 55 yaş) katılımcıların yer aldığı küçük, plasebo kontrollü olmayan bir çalışmada, erdosteinin 15 günlük süre boyunca fizyoterapi ile birlikte kullanılmasının spirometri ve balgam pürülansını, tek başına fizyoterapiye kıyasla daha etkili bir şekilde iyileştirdiği görülmüştür[62].

2.8.3. Bronşektazide Pulmoner Rehabilitasyon

Bronşektazideki mevcut kılavuzların ve klinik incelemelerin tümü, pulmoner rehabilitasyon (PR) ve/veya egzersiz eğitiminin (EE) tedavi protokollerine dahil edilmesini önermektedir[59]. Bronşektazide PR ve EE'nin fizyolojik mantığı, kas güçsüzlüğünün ve fiziksel hareketsizliğin hastalığın ilerlemesinde rol oynayabileceği ve ayrıca sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini, enfeksiyöz alevlenmelerin sıklığı ve sekresyonları harekete geçirme kabiliyetini etkileyebilmesidir[63].

Bronşektazili 41 hastadan oluşan gözlemsel bir çalışma, 36 seans PR'nin zorlu vital kapasiteyi ve rezidüel hacim ölçümlerini önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermiştir[64]. Avustralya'dan 6-8 hafta PR uygulanan retrospektif bir çalışmada, 6 dakikalık yürüme mesafesinde ve kronik solunum hastalıkları anketi ile ölçülen HRQoL'de (sağlıkla ilgili yaşam kalitesi) iyileşme görüldüğü bildirilmiştir[65].

2.8.4. Antibiyotikler

Antibiyotikler, klinik iyileşmeye yol açan balgam hacmini ve pürülansı azaltarak akut enfektif alevlenmelerin tedavisinde etkilidir[66]. Antibiyotik tedavisi balgam mikrobiyal yükünü, nötrofil elastazı ve albümin seviyesini ve hava yolu tepkisini sadece geçici olarak da olsa azaltır [66-68]. Hastada solunum patojenleri ile kronik kolonizasyon olduğu biliniyorsa, son antibiyogram dikkate alınarak hedefe yönelik tedaviye başlanmalıdır. Mikrobiyolojik sonuç yoksa ilk tedavi için geniş spektrumlu bir antibiyotik seçilmelidir.

Seçilecek antibiyotik özellikle ağır hastalardaki patojenler arasında yer aldığından ve prognozu belirlediğinden, *pseudomonas* suşlarına etkili olmalıdır[49]. Makrolidlerin antibiyotik etkilerine ek olarak anti-enflamatuvar etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Üç yüksek kaliteli klinik çalışma, makrolidlerin kullanımıyla azalmış alevlenmeler, semptomlarda ve akciğer fonksiyonunda iyileşme ile daha iyi sonuçlar ortaya koymuştur[69]. Alevlenmeler dışında antibiyotik tedavisinin önemi tartışma konusudur. Şimdiye kadar, uzun süreli oral antibiyotik tedavisi yoluyla patojenlerin miktarını azaltma ve alevlenme oranını azaltma girişimleri başarısız kalmıştır. Uzun süreli tedavi gören hastalarda direnç paternlerinin gelişimi bu bağlamda önemli olabilir[49]. İnhalasyon antibiyotikleri, KF dışı bronşektazili hastaların %25'i *P. aeruginosa* ile kolonize olduğundan, bu hastalarda bir avantaj sağlayabilir. Bazı çalışmalar, inhalasyon antibiyotiklerinin KF olmayan bronşektazilerdeki önemini göstermiştir. Patojen yoğunluğunun azalması ve vakaların %35'ine varan *P. aeruginosa'nın* ortadan kaldırılmasıyla önemli klinik iyileşme gösterilmiştir[70]. İnhalasyon tobramisin ile tedavi gören hastalar daha az semptom ve daha iyi yaşam kalitesine sahip bulunmuştur[71]. İnhalasyon kolistin akciğer fonksiyonunda ve yaşam kalitesinde iyileşmeye yol açmıştır[72]. Ayrıca yatan hasta kabullerinde ve alevlenmelerde bir azalma bildirilmiştir[73]. Randomize kontrollü bir çalışmada, inhalasyon gentamisin, vakaların %30.8'inde *P. aeruginosa'nın* eradikasyonuna yol açmış ve bir sonraki alevlenmeye kadar geçen süreyi uzatmıştır[74]. İnhalasyon gentamisin ile ilgili başka bir çalışma, alevlenme oranının azaldığını ve yaşam kalitesini iyileştirdiğini bulmuştur[75]. Uzun süreli yoğun antibiyotik tedavisine rağmen hava yolu bakterilerinin tamamen ortadan kaldırılmasına nadiren ulaşılır ve tedavinin amacı toplam mikrobiyal yükü azaltmak olmalıdır. Mikrobiyal yükteki bu azalma faydalıdır ve ayrıca zararlı hava yolu enflamasyonunu da azaltabilir[42].

2.8.5. Bronkodilatör Tedavi

Hava akımı tıkanıklığına dair kanıt varsa bronkodilatörler verilebilir. İnhalasyon kortikosteroidler yalnızca birlikte astım varsa endikedir[47].

2.8.6. Aşı

Son kılavuzlar, bronşektazili hastaların yönetiminde, özellikle influenza ve pnömokok aşılarının kullanılmasının önemini vurgulamıştır. Bronşektazide bağışıklık tepkisinin daha iyi

anlaşılması, aşıların geliştirilmesinde önemli rol oynayacaktır[76]. Polisakkarit pnömokok aşısı, bronşektazi gibi kronik akciğer hastalıkları olanlar da dahil olmak üzere, 2 ila 64 yaş arasındaki komplike pnömokok hastalığı riski artmış kişilere [77] ve 65 yaşın üzerindeki kişilere önerilir. Pnömokok kökenli pnömونيي önlemede etkilidir. Hem influenza A hem de B virüsü, bronşektazi gibi altta yatan akciğer hastalığı olan hastalarda yüksek komplikasyon oranlarıyla akut solunum yolu hastalığına yol açar. Yaşlıların aşılınması komplikasyonları veya ölümleri %70-85 oranında azaltabilir. Bu nedenle, grip aşısı bronşektazili hastalar için önerilir[78].

2.8.7.Girişimsel Teknikler

Fizyoterapi başarısız olursa, bronkoskopi mukus çıkarmak için kullanılabilir. Bronşiyal arter embolizasyonu şiddetli hemoptiziye kontrol etmek için kullanılabilir. Cerrahi, semptomatik lokal hastalık için kullanılabilir ancak bunu yapmadan önce, kalan akciğeri etkileyerek bronşektazi ile sonuçlanabilecek sistemik bir hastalığı, örneğin immün yetmezlik veya tekrarlayan aspirasyonu dışlamak önemlidir.

Akciğer transplantasyonu bronşektazide uygulanabilir bir terapötik seçenektir ve son dönem hastalık için bu tedavi stratejisi hakkında sadece birkaç yayın bildirilmiştir[79]. Veriler, bronşektazi için akciğer transplantasyonunun yararlı olduğunu, iyi akciğer fonksiyonu ve daha da önemlisi hayatta kalma ile ilişkili olduğunu göstermektedir [80].

2.9. İnflamatuvar Belirteçler

Bronşektatik hava yolundaki enflamasyonun rolü artık giderek daha fazla anlaşılmaktadır. İnsan bronşektazisinde bronşiyal mukozada epitelde, lamina propriada ve submukozal tabakalarda artmış aktive CD8+ T lenfositleri, nötrofiller ve makrofajlar vardır[37, 81]. Solunum yollarındaki enflamasyon, mukozal bariyerin bütünlüğünde daha fazla hasara yol açarak bakteriyel invazyonu ve kalıcılığı kolaylaştırır[82]. Havayolu enflamasyonunun küçük hava yolu tahribatı ve daralmasıyla ilişkili olduğu astım ve KOAH'ın aksine, bronşektazi, hava yolu enflamasyonu ile birlikte progresif hava yolu genişlemesi gösterir. Bronşların kalıcı ve patolojik dilatasyonu, hava yolu lümen bağ dokularının tahribatı, onarım sürecini aşarsa meydana gelebilir. Aktive edilmiş hava yolu nötrofilleri, hava yolu duvar matriksini sindirebilen elastaz ve matriks metaloproteinazlar (MMP) gibi litik enzimler salgılar[83]. Nötrofiller akciğerlerdeki enfeksiyon bölgelerine göç ettiklerinde, kemotaktik bir gradyan (örn. IL-8, lökotrien B4, tümör nekroz faktörü(TNF) ve IL-1 β) boyunca hareket ederler ve antimikrobiyal işlevlerine geçerler[84]. Bronşektazide hava yolunda, lökotrien B4, IL-1 β , TNF- α ve IL-8 gibi proenflamatuvar mediyatörlerin aracılık ettiği yoğun nötrofil infiltrasyonu ortaya çıkar. Bu araçların, bronşektazili hastaların hem hava yollarında hem de sistemik olarak apregüle edildiği de gösterilmiştir[37-39].

2.9.1. Nötrofil Elastaz

İnsan nötrofil elastazı (NE), serin proteinazların kimotripsin benzeri ailesine ait bir proteolitik enzimdir. NE, nötrofil granüositlerdeki sitoplazmatik azurofilik granüller içinde paketlenmiş 218 aminoasit uzunluğunda bir proteindir[85]. NE, hücre dışı matrikse saldıran ve enflamasyonu ve doku yeniden şekillenmesini modüle eden yıkıcı bir elastazdır[86]. NE, IL-8 ve MMP-9 gibi çeşitli enflamatuar kemokinlerin güçlü bir apregülatörüdür ve çeşitli zararlı etkilere sahip kendi kendine devam eden bir nötrofilik enflamasyon döngüsüne yol açar [87]. NE esas olarak bakterilere karşı yanıtta rol oynasa da, hücre dışı matriks yıkımı, mukus bezi hiperplazisi ve artmış mukus üretimi, siliyer salınım hızında azalma ve hava yolu epitelinde doğrudan hasar gibi çeşitli zararlı etkilere neden olabilir[88-90]. Nötrofil elastaz aracılı akciğer hastalıkları olan hastalarda alt solunum yolları, doku harabiyeti ve akciğer fonksiyonunun azalmasıyla karakterize edilir. Alfa-1 antitripsin (A1AT), akciğerde en bol bulunan anti-proteazdır ve ana NE inhibitörüdür. A1AT, kromozom 14'ün uzun kolunda bulunan SERPINA1 geni tarafından kodlanır ve esas olarak hepatositler tarafından ve daha az ölçüde alveolar makrofajlar tarafından üretilir[91]. Elafin ve sekretuar lökosit proteaz inhibitörü gibi bir dizi NE inhibitörü, doku hasarı bölgelerinde veya karaciğer tarafından fizyolojik olarak üretilir ve bunların üretimi, enflamatuar uyaranlara yanıt olarak apregüle edilir. Nötrofiller, makrofajlar ve epitel hücreleri tarafından üretilirler[92]. Nötrofil aktivasyonu sırasında, NE içeren granüller sitoplazmadan, histonları bölerek kromatinin degradasyonunda rol oynadığı çekirdeğe doğru yer değiştirir. Daha sonra, nötrofiller parçalanır ve nötrofil hücre dışı tuzakları (NET'ler) serbest bırakılır. Bu tartışmalı veya tamamen keşfedilmemiş bir alan olarak kalsa da, bu sürecin bakteriler, mantarlar ve protozoa dahil olmak üzere patojenlerin nötralizasyonunu kolaylaştırdığı varsayılmaktadır. NET'ler, histon proteinlerine ve nötrofil proteinazlara bağlanan DNA'dan oluşan hücre dışı lif ağlarıdır. NE, NET'lerdeki en yaygın histon olmayan proteindir[93]. Proteazların inhibisyonu, bronşektazi patogenezinde rol oynayan birincil aracı olduğu için büyük ilgi görmüştür. Araştırma nötrofil elastaz üzerinde yoğunlaşmıştır ve bu konu yakın zamanda Polverino ve arkadaşları tarafından gözden geçirilmiştir[92]. Önceki kanıtlar daha yüksek NE seviyelerinin, bronşektazide akciğer fonksiyonunun azalması, gelecekteki alevlenme riski ve tüm nedenlere bağlı ölüm gibi ilgili klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermiştir [11, 94].

Balgamdaki NE'nin ölçülmesi kolaydır ve hastalığın şiddetini sınıflandırmak, alevlenmeleri tahmin etmek ve bronşektazide uzun vadeli klinik sonuçları tanımlamak için umut verici bir biyobelirteç gibi görünmektedir. Hem stabil durumda hem de alevlenmeler sırasında bronşektazili hastaların klinik yönetiminde yararlı bir biyobelirteç olduğu öne sürülmüştür[12]. Dente ve arkadaşları tarafından yapılan yakın tarihli bir çalışma, bronşektazi hastalarında artmış balgam nötrofillerinin daha kötü pulmoner fonksiyon, bakteriyel kolonizasyon ve şiddetli hastalık ile ilişkili olduğunu göstermiştir[3]. Tsang ve arkadaşları, 30

bronşektazi hastasından oluşan bir örnekte balgam nötrofil elastazı, radyolojik tutulum ve fonksiyonel belirteçler arasında bir korelasyon gösterdi[42]. Bu bağlamda NE'nin, doku hasarının önemli bir belirleyicisi, hem hastalık şiddeti hem de aktivitesinin potansiyel bir belirteci, uzun vadeli klinik sonuçların bir öngörücüsü ve bir tedavi hedefi olduğu rapor edildi. Balgam NE'nin hem stabil durumdaki bronşektazide hem de alevlenmelerde ve lokal veya sistemik antibiyotik tedavisinde enflamatuvar bir belirteç olarak yararlı olduğu gösterilmiştir. NE ayrıca alevlenme riski, bir sonraki alevlenmeye kadar geçen süre ve tüm nedenlere bağlı ölüm oranı ile de ilişkilendirilmiştir. Bronşektazide spesifik bir tedavi hedefi olarak NE'nin inhibisyonu çok erken bir aşamadır[41]. Lokal veya sistemik antibiyotik tedavisi ve buna bağlı olarak bakteri yükünün azalmasının balgam NE seviyelerini düşürdüğü varsayılmıştır. Önceki bulgular, kısa oral antibiyotik tedavisinin balgamdaki NE aktivitesini azaltmada etkili olduğunu düşündürmektedir[89, 95, 96]. Chalmers ve Murray, uzun süreli nebülize gentamisin, balgamdaki serbest elastaz aktivitesini ve bakteri yükünü önemli ölçüde azalttığını kanıtladı[74, 95]. Gramegna ve arkadaşları çalışmasında balgam NE'nin hem stabil durumdaki bronşektazide hem de alevlenmelerde ve lokal veya sistemik antibiyotik tedavisinde enflamatuvar bir belirteç olarak yararlı olduğu göstermiştir[41].

2.9.2. İnterlökin-8

IL-8 bronşektatik hava yollarındaki nötrofilleri degranüle eden en güçlü kemoatraktanlardan biridir. Lökotrien B4, nötrofil göçünü ve degranülasyonu destekler, IL-1 β , hava yolu enflamasyonuna ve fibroze aracılık eder, tümör nekroz faktörü akciğer protoglikanlarının elastolitik bozunmasına aracılık eder ve prostaglandin indüksiyonunda IL-1 ile sinerjik olarak etkileşime girer[38]. IL-10, IL-8 ve TNF- α gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin etkisini inhibe eden bir anti-enflamatuvar sitokindir. Aynı zamanda IL-10, T lenfositlerinden ve makrofajlardan sitokin sentezini ve salgılanmasını önler[97]. IL-10 seviyesi düşük olduğunda, inhibe edici etkisi ortadan kalktığından, IL-8 ve TNF- α seviyelerinin yüksek olması beklenir. IL-8'in uzun süreli akciğer ekspresyonu, kronik obstrüktif pulmoner hastalık, bronşektazi ve kistik fibroz dahil olmak üzere çeşitli akciğer hastalıklarında enflamatuvar cevabın iki ucu keskin kılıcına katkıda bulunur. Akciğer hedefli IL-8, akciğerde bakteriyel enfeksiyona karşı gelişmiş koruma sağlar ve enflamasyon, mukus hipersekresyonu, pulmoner remodelling ve fibrozis, hasarlı ve azalmış akciğer fonksiyonu değişikliklerine öncülük eder. Bu nedenle, IL-8 aracılı gelişmiş mikrobiyal bağışıklık, yüksek bir progresif akciğer hasarı ve azalmış akciğer bütünlüğüyle karşımıza çıkar[98].

2.9.3. İnterlökin-1 β

Son zamanlarda, bir adenoviral vektör kullanılarak IL-1 β 'nin geçici ekspresyonunun, IL-1 β seviyeleri düştükten ve akut enflamatuvar yanıt sona erdikten çok sonra progresif fibroza yol açabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmada, proenflamatuvar sitokinler IL-6, TNF ve profibrotik

sitokin PDGF düzeylerinde erken bir artış ve transforming growth faktörü beta-1 (TGF- β 1) düzeylerinde sürekli bir artış, IL-1 β 'in, kendi kendine devam eden bir fibrotik yanıtı yol açan ilk yaralanmada önemli bir role sahip olduğu öne sürülmektedir[99]. Hayvan fibroz modellerinin başlangıcında IL-1 β 'nin inhibisyonunun, hastalığın gerilemesine neden olduğu bildirilmiştir[100]. IL-1 gibi akut enflamasyon fazında rol oynayan sitokinler ile kronik enflamasyona ve fibroza dönüşüm arasında nedensel bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir. Bu veriler, IL-1 β 'nin akut ve kronik enflamasyonun indüksiyonunda acil ve doğrudan bir rol oynadığını ve idiyopatik pulmoner fibroz, astım, karaciğer sirozu gibi fibrozis ve doku yeniden şekillenmesi ile ilişkili hastalıklarda terapötik müdahale için geçerli bir hedef olarak kabul edilmesi gerektiğini düşündürmektedir[99].

2.9.4.Desmozin

Elastin, arterler ve akciğerler gibi dinamik dokulara esneklik sağlayan benzersiz bir proteindir. Dolaşım ve solunum için mutlak bir temel gerekliliktir. Elastin kalsifikasyonu ve elastin yıkımı, elastinin işleyişini bozan iki patolojik süreçtir. Desmosin, alfa-1 antitripsin eksikliği, bronşektazi, KOAH ve kistik fibrozis gibi hızlandırılmış elastin yıkımı ile karakterize edilen her bir akciğer hastalığının yönetiminde önemlidir[101]. Desmosin, olgun elastin parçalandığında spesifik olarak dolaşıma salınan yapısal bir amino asittir[102]. Desmozin ve izodesmozin, elastin çapraz bağlanmasında rol oynayan iki sıra dışı, dört işlevli, piridinyum halka içeren amino asitlerdir. Olgun, çapraz bağlı elastine özgü amino asitler olarak, elastin parçalanmasından türetilen peptitleri öncü elastin peptitlerinden ayırmak için faydalıdır. Bu özelliklere göre, desmozin ve izodesmozin, yüksek akciğer elastik lif döngüsünün potansiyel olarak ilgi çekici göstergeleri ve elastin parçalanmasını azaltma potansiyeline sahip ajanların etkililiğinin belirteçleri olarak kapsamlı bir şekilde araştırılmaktadır[103]. Eşsiz elastin degradasyon ürünleri desmozin ve izodesmozin, vücut sıvılarında akciğer hasarının göstergeleri olarak saptanabilen stabil çapraz bağlanan amino asitlerdir ve akciğer hastalığı şiddeti için biyolojik belirteçler olarak önerilmektedir[104].

3. ARAÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde takipli bronşektazili son 5 yıllık takiplerine (PA akciğer grafi, HRCT) ulaşılabilen 18-90 yaş arası 46 hasta alındı. Hastaların alevlenme sıklığı, öksürük, balgam çıkarma, nefes darlığı, göğüs ağrısı ve hemoptizi öyküleri sorgulandı. Hastaların balgamında NE düzeyi, serumunda NE, desmosin, IL-8 ve IL-1 β düzeyleri ölçülerek bu biyobelirteçlerin hastalık süresi, semptomlar, hastalığın yaygınlığı (radyolojik olarak tutulan lob ve segment sayısı), bronşektazi tipi, alevlenme sıklığı, hastaneye yatış sıklığı, ek hastalıkları, sigara kullanım öyküleri ve balgam hücre sayımı ve kültüründe üreyen bakteriler ile olan ilişkileri ve biyobelirteçlerin kendi aralarındaki korelasyonlar araştırıldı. Kontrol grubu olarak bronşektazi

hastalığı dışında başka sebeple göğüs hastalıkları polikliniğine başvuru yapmış herhangi bir kardiyopulmoner, metabolik, kanser, akut yada kronik enflamatuvar bir hastalığı olmayan 45 hasta çalışmaya dahil edildi. Rutin kan örneklerinden kalan kısmı kullanılarak NE, desmosin, IL-8, IL-1beta düzeyleri çalışıldı.

Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında nötrofil elastaz, desmozin, IL-8 ve IL-1beta, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında hastaların balgam hücre sayımı ve balgam kültürü incelemeleri yapıldı.

3.1. Çalışma planı

1. Çalışılacak biyoamarkerlerin hastalığın radyolojik yaygınlığı ve alevlenme sıklığı ile olan korelasyonunu araştırmak için hastaların geriye dönük 5 yıllık takiplerindeki rutin laboratuvar tetkikleri (hemogram ve CRP), toraks BT ve/veya yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografileri (YRBT) incelendi, raporları hastane bilgi sisteminden taranarak kaydedildi. Hastalardan, hastalık süreleri, sigara kullanım öyküleri, semptomları, alevlenme ve hastaneye yatış sıklıkları ve ek hastalıkları sorgulanarak kaydedildi.

2. Hastalardan rutin tetkikler için alınan kanların artan serum örnekleri kullanıldı, biyokimya tüplerine alınan kanlar santrifüj edildi ve serum örnekleri ayrıldı. Eş zamanlı olarak balgam çıkaran hastalardan balgam örnekleri alındı ve serum örnekleri ile birlikte analiz gününe kadar -80 °C de saklandı.

3. Bu çalışmada enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile balgam nötrofil elastaz, serum nötrofil elastaz, desmosin, IL-8 ve IL-1 beta düzeyleri Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında analiz edildi.

4. Balgam örneklerinden yapılan gram boyalı preparatlar mikroskopta incelendiğinde 100'lük büyütmede her alanda 10'un altında epitel hücresi ve 25'in üzerinde lökosit içeren örnekler uygun balgam örneği olarak kabul edildi.

Balgam örneklerinin kültür çalışması için balgam örneklerinin mümkün olduğunca en pürülan veya kanlı kısmı seçilecek ve besiyerine ekildi.

Besiyeri: Eozin metilen mavisi (EMB), çikolatalı agar ve koyun kanlı agar besiyeri kullanıldı.

Ekim Tekniği: Balgam örnekleri kalitatif olarak tek koloni ekim tekniği (azaltma yöntemi) ile ekildi.

İnkübasyon: Plaklar 18-24 saat 35 C'de %5-10 CO2'li ortamda inkübe edildi. Üreme olmayan veya zayıf üreme olan kültürlerde inkübasyon 48 saate uzatıldı.

Kültür sonuçlarının değerlendirilmesi: Etken olabileceği düşünülen mikroorganizmaların tanımlanmaları konvansiyonel yöntemlerle gerekli görülen durumlarda otomatize sistemlerle yapıldı.

3.2.Kan Örneklerinin Toplanması

Çalışmaya katılan tüm bireylerden, venöz kan örnekleri rutin biyokimya tüplerine alındı. Alınan kan örnekleri Hettich Rotina 46R (Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Almanya) marka soğutmalı santrifüj cihazında 4 °C, 1.000 g hızda ve 10 dakika süreyle santrifüj edilerek serum örnekleri ayrıldı.

Serumda IL-1 beta, IL-8, desmozin ve nötrofil elastaz düzeyleri çalışılınca kadar serum örnekleri -80 °C' de New Brunswick U570 (New Brunswick Scientific, New Jersey, USA) buzdolabında saklandı.

3.3. Balgam örneklerinin toplanması

Balgamda nötrofil elastaz düzeyleri çalışılınca kadar balgam örnekleri -80 °C'de New Brunswick U570 (New Brunswick Scientific, New Jersey, USA) buzdolabında saklandı.

3.4. Laboratuvar analizleri

Çalışmaya katılanların serum IL-1 beta, IL-8, desmozin, nötrofil elastaz ve balgam nötrofil elastaz düzeyleri Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yöntemi kullanılarak Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya araştırma laboratuvarında ölçüldü.

3.4.1.Serum Nötrofil Elastaz Düzeyinin Ölçümü

Serum nötrofil elastaz düzeyinin ölçümü için BT-Lab (E0890Hu, Bioassay Technology Laboratory Inc., Shanghai, Çin) kiti kullanıldı. Kit üretici talimatlarına uygun olarak çalışıldı. Bio-rad mikropate absorbans okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, Kalifornia, ABD) sistemi kullanılarak absorbans-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre nötrofil elastaz sonuçları "ng/mL" olarak hesaplandı.

3.4.2. Balgam Nötrofil Elastaz Düzeyinin Ölçümü

Balgam örneği tartılarak üzerine dört katı (w/v) % 0,1 dithiothreitol eklenerek vortekslendi. Tartılan balgam örneğinin dört katı (w/v) % 0,9 NaCl eklenerek vortekslendi (Balgam/ DTT/ SF oranı w/v/v olarak 1/4/4, dilüsyon faktörü 9). Karışım Hettich Rotina 46R cihazında 4 °C, 10.000 g hızda ve 10 dakika süreyle santrifüj edildi. Süprenatan nötrofil elastaz düzeyinin ölçümü için kullanıldı. Dithiothreitol ve % 0,9 NaCl ile örneklere uygulanan aynı işlem standart örneklerine de uygulanarak kontrol örneği olarak kullanıldı[105, 106]. Balgam nötrofil elastaz düzeyinin ölçümü için BT-Lab (E0890Hu, Bioassay Technology Laboratory Inc., Shanghai, Çin) kiti kullanıldı. Kit üretici talimatlarına uygun olarak çalışıldı. Bio-rad mikropate absorbans okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, Kalifornia, ABD) sistemi kullanılarak absorbans-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre nötrofil elastaz sonuçları "ng/mL" olarak hesaplandı.

3.4.3.Serum IL-1 beta Düzeyinin Ölçümü

Serum IL-1 β düzeyinin ölçümü için AndyGene (AD10775Hu, AndyGene Biotechnology, Pekin, Çin) kiti kullanıldı. Kit üretici talimatlarına uygun olarak çalışıldı. Bio-rad mikropate absorbans okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, Kalifornia, ABD) sistemi kullanarak absorbans-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre IL-1 beta sonuçları “pg/mL” olarak hesaplandı.

3.4.4. Serum IL-8 Düzeyinin Ölçümü

Serum IL-8 düzeyinin ölçümü için USCN (SEA080Hu, USCN Life Science. Inc., Wuhan, Çin))kiti kullanıldı. Kit üretici talimatlarına uygun olarak çalışıldı. Bio-rad mikropate absorbans okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, Kalifornia, ABD) sistemi kullanarak absorbans-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre IL-8 sonuçları “pg/mL” olarak hesaplandı.

3.4.5. Serum Desmozin Düzeyinin Ölçümü

Serum desmozin düzeyinin ölçümü için MyBioSource (MBS771228, MyBioSource Inc, Kalifornia, ABD)kiti kullanıldı. Kit üretici talimatlarına uygun olarak çalışıldı. Bio-rad mikropate absorbans okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, Kalifornia, ABD) sistemi kullanarak absorbans-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre desmozin sonuçları “ng/mL” olarak hesaplandı.

3.5. Dışlanma kriterleri

- a) Gebeler,
- b) Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar,
- c) Bronşektazi dışında akut yada kronik enfeksiyon yada enflamasyonu olan hastalar

3.6.İstatistiksel Analiz

Çalışmamızın sonuçları SPSS (The Package for Social Sciences) 19.0 programı ile analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Sayısal verilerin değerlendirilmesinde aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maximum değerleri; kategorik verilerin özetlenmesinde frekans dağılımları ve yüzdelikler kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare(χ^2) testi kullanıldı. Normal dağılan sayısal verilerle kategorik veriler arasındaki ilişki bağımsız gruplarda T testi ile, normal dağılmayan sayısal verilerle kategorik veriler arasındaki ilişki Man-Whitney U testi ile değerlendirildi. Normal dağılmayan sayısal değişkenlerin korelasyonları Spearman korelasyon katsayısı ile analiz edildi. IL-1 β , IL 8, Desmozin ve kan nötrofil/elastaz seviyelerinin hastalığı öngörmedeki tanısal karar verdirici özellikleri ROC (Receiver Operating Characteristics) eğrisi analizi ile incelendi. Anlamlı sınır değerlerinin varlığında bu

sınırların sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleri hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık için tip-1 hata düzeyi %5 olarak kabul edildi. Spearman korelasyon katsayılarının değerlendirilmesinde 0.05-0.30 arası düşük veya önemsiz düzeyde ilişki, 0.30-0.40 arası düşük orta derecede ilişki, 0.40-0.60 arası orta düzeyde ilişki, 0.60-0.70 iyi derecede ilişki, 0.70-0.75 arası çok iyi derecede ilişki ve 0.75-1.00 arası mükemmel ilişki olarak kabul edildi. Pozitif işaretli korelasyon katsayıları değişkenlerin birlikte artıp azaldığına, negatif işaretli korelasyon katsayıları ise değişkenlerden biri artarken diğ erinin azaldığına veya tam tersine işaret etmektedir[107].

4. BULGULAR

Çalışmamızda 46 bronşektazi hastasının 19'u kadın (%41,3), 27'si erkek (%58,7), kontrol grubunda 45 hastanın 18'i kadın (%40), 27' si erkek (%60) idi. Bronşektazili hastaların yaş ortalaması 50.56±15.31, kontrol grubunun yaş ortalaması 31.20±8.97 idi.

Bronşektazili hastaların 44'ünde (%95.7) aktif semptom vardı. Nefes darlığı 31'inde (%67.4), öksürük 31'inde (%67.4), balgam çıkarma 37'sinde (%80.4) ve hemoptizi 2'sinde (%4.3) mevcuttu.

Bronşektazi hastalarının 23'ünde (%50) kistik bronşektazi, 22'sinde tübüler bronşektazi (%47,8), 1 tanesinde variköz bronşektazi (%2,2) tipi saptandı.

Bronşektazili 46 hastasının 37'si (%80,4) balgam verebildi. İncelenen balgamların 9'unda (%24,3) kültürde üreme oldu. Dört hastada (%44.4) *P. aeruginosa*, 3'ünde *enterobactericea* (%33.3), 1'inde (%11.1), *acinetobacter baumannii* ve 1'inde (%11.1) *klebsiella* üredi. Balgamin mikroskopik incelemesinde numunelerin hepsinde nötrofil hakimiyeti görüldü.

Etyolojileri incelendiğinde, etyolojisi bilinmeyen (idiyopatik) 21 (%45,7), çocukluk döneminde alt solunumyolu enfeksiyonu geçiren 14(%30,4), geçirilmiş pnömoni 6 (%13) çocukluk döneminde kızamık enfeksiyonu geçiren 3 (%6,5) ve geçirilmiş tüberküloz 2 (%4,3), olarak bulundu (Tablo 6).

Tablo 6. Bronşektazili hastaların semptom, sigara öyküsü, balgam incelemeleri ve bronşektazi tipleri

Değişkenler		n	%
Aktif semptom		44	95.7
Nefes darlığı		31	67.4
Öksürük		31	67.4
Balgam		37	80.4
Hemoptizi		2	4.3
Göğüs ağrısı		2	4.3
Sigara kullanma durumu	Kullanıyor	6	13.0
	Bırakmış	14	30.4
	Yok	26	56.5
Balgam örneği (n:46)	Var	37	80.4
Balgam kültüründe üreme	Var	9	24.3

(n:37)			
Balgamda üreyen bakteri tipi(n:9)	Pseudomonas Aeruginosa	4	44.4
	Enterobacteriaceae	3	33.3
	Acinetobacter Baumannii	1	11.1
	Klebsiella	1	11.1
Balgamda Hücre hakimiyeti (n:37)	Nötrofil	37	100
Bronşektazi tipi (n:46)	Kistik	23	50.0
	Tübüler	22	47.8
	Variköz	1	2.2
	İdiyopatik	21	45.7
Etiyoloji (n:46)	Çocuklukta Alt SYE	14	30.4
	Geçirilmiş Pnomoni	6	13.0
	Çocuklukta Kızamık	3	6.5
	Geçirilmiş Tüberküloz	2	4.3

n:Sayı

Çalışmamızda bronşektazi hastaları ile kontrol grubu arasında kan NE, IL-1 β , IL8, desmozin, CRP, WBC (beyaz kan hücresi), kan nötrofil ve lenfosit sayısı karşılaştırıldı. Çalışılan biyobelirteçlerden IL-1 β (4.82 ± 3.09 - 2.03 ± 1.39 , $p < 0.001$), desmozin (0.71 ± 0.54 - 0.45 ± 0.12 , $p < 0.001$), kanda nötrofil elastaz (17.93 ± 8.11 - 10.29 ± 2.98 , $p < 0.001$), CRP (21.53 ± 43.25 - 2.88 ± 4.20 , $p = 0.003$) ve kan nötrofil sayısı (5.59 ± 2.52 - 4.47 ± 1.71 , $p = 0.026$) bronşektazi hasta grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti. Kan lenfosit sayısı (1.99 ± 1.04 - 2.76 ± 0.93 , $p < 0.001$) bronşektazi hasta grubunda istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük tespit edildi. IL8, WBC değerlerinde bronşektazi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 7). Hasta grubunda 37 hasta balgam örneği verebildi ortalama değeri 31.68 ± 17.00 ng/mL olarak saptandı. Kontrol grubunda balgam çıkarma şikayeti olmadığından kontrol grubunda balgam NE'ı çalışılmadı ve karşılaştırma yapılmadı.

Tablo 7: Bronşektazili hasta ve kontrol grupları arasında, biyobelirteçlerin, CRP ve hematolojik parametrelerin karşılaştırılması

	Bronşektazili Hastalar n:46		Kontrol Grubu n:45		p
	Ortalama $\pm$ Ss	Min-max	Ortalama $\pm$ Ss	Min-max	
IL-1β (pg/mL)	4.82 ± 3.09	1.94-14.86	2.03 ± 1.39	0.57-5.36	0.000*
IL-8 (pg/mL)	173.58 ± 187.13	8.80-662.5	116.95 ± 101.44	13.50-289.20	0.284*
Desmozin (ng/mL)	0.71 ± 0.54	0.33-3.29	0.45 ± 0.12	0.18-0.67	0.000*
Kan NE (ng/mL)	17.93 ± 8.11	5.60-34.40	10.29 ± 2.98	4.90-15.90	0.000**
CRP	21.53 ± 43.25	0.00-235.0	2.88 ± 4.20	0.00-23.00	0.003*
WBC	8.39 ± 2.87	3.14-16.82	7.95 ± 2.29	4.76-14.01	0.531*
Kan Nötrofil	5.59 ± 2.52	2.25-12.87	4.47 ± 1.71	2.43-10.30	0.026*
Kan Lenfosit	1.99 ± 1.04	0.38-5.03	2.76 ± 0.93	0.88-4.56	0.000*
Balgam NE (ng/mL) (n:37)	31.68 ± 17.00	10.46-73.68			

IL-1 β : İnterlökin 1beta, IL-8: İnterlökin-8, NE: Nötrofil elastaz, n: Hasta sayısı, *=Mann whitney-U testi, **=independet samples t-testi

Bronşektazi dışında ek hastalığı olanlarla (6 hipertansiyon, 2 akciğer malignitesi, 5 KOAH, 2 astım, 2 kronik kor pulmonale, 4 DM) ek hastalığı olmayanların biyobelirteç değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark çıkmadı (Tablo 8).

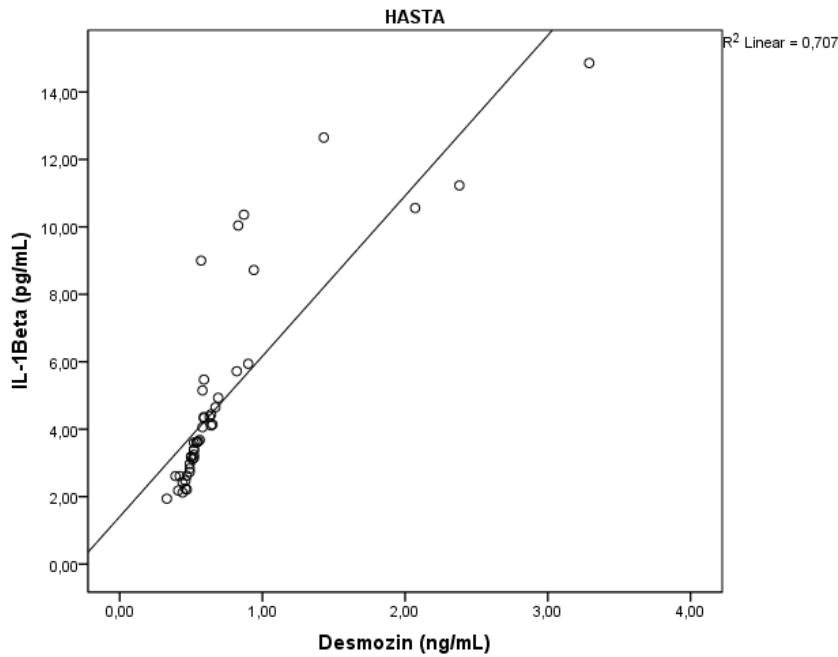
Tablo 8: Ek hastalığı olanlarla olmayanlar arasında biyobelirteçlerin karşılaştırılması

	Ek Hastalık Var n: 27	Ek Hastalık Yok n: 19	p
	Ortalama± Ss	Ortalama± Ss	
IL-1β pg/mL)	4,35±2,89	5,48±3,31	0,415
IL-8 (pg/mL)	178,40±203,17	166,73±166,86	0,600
Desmozin (ng/mL)	0,68±0,55	0,75±0,54	0,532
Kan NE (ng/mL)	17,51±7,83	18,52±8,68	0,680
Balgam NE (ng/mL)	31,57±16,29	31,84±18,58	0,938

IL-1β: İnterlökin 1beta, IL-8: İnterlökin-8, NE: Nötrofil elastaz, n: Hasta sayısı

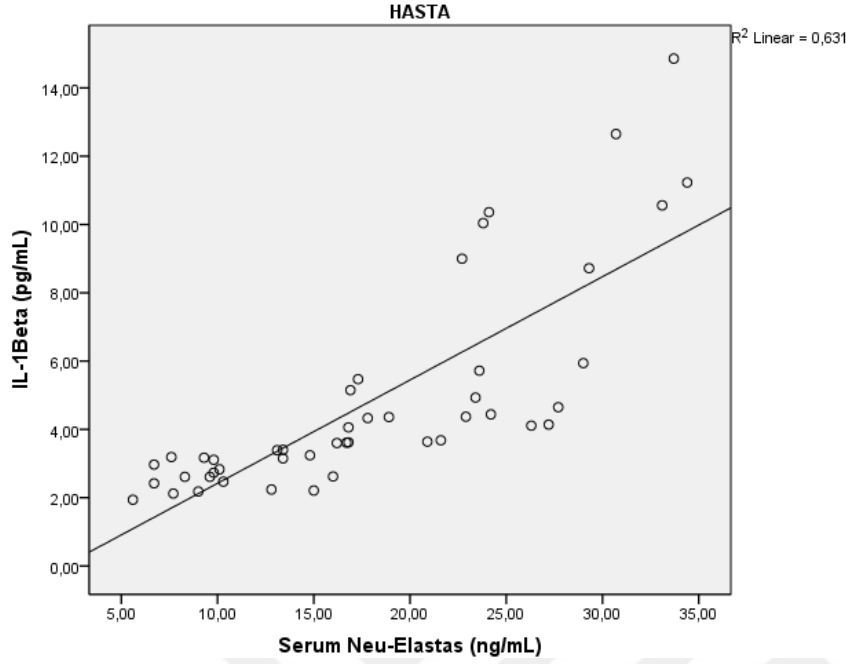
Bronşektazili hastalarda hastalık süresi ile etkilenen lob sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde düşük orta düzeyde korelasyon ($p= 0.028$, $r= 0.324$) saptandı. Hastalık süresi ile etkilenen segment sayısı arasında da istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde düşük orta düzeyde korelasyon ($p=0.010$, $r=0.377$), hastalık süresi ile alevlenme sayısı arasında da istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde çok iyi derecede korelasyon ($p<0.001$, $r=0.770$), hastalık süresi ile hastanede yatış sıklığı arasında da istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde düşük orta düzeyde korelasyon($p=0.006$, $r= 0.399$) tespit edildi.

IL1-β ile desmozin arasında da istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde mükemmel düzeyde korelasyon ($p<0.001$, $r=0.964$) saptandı.



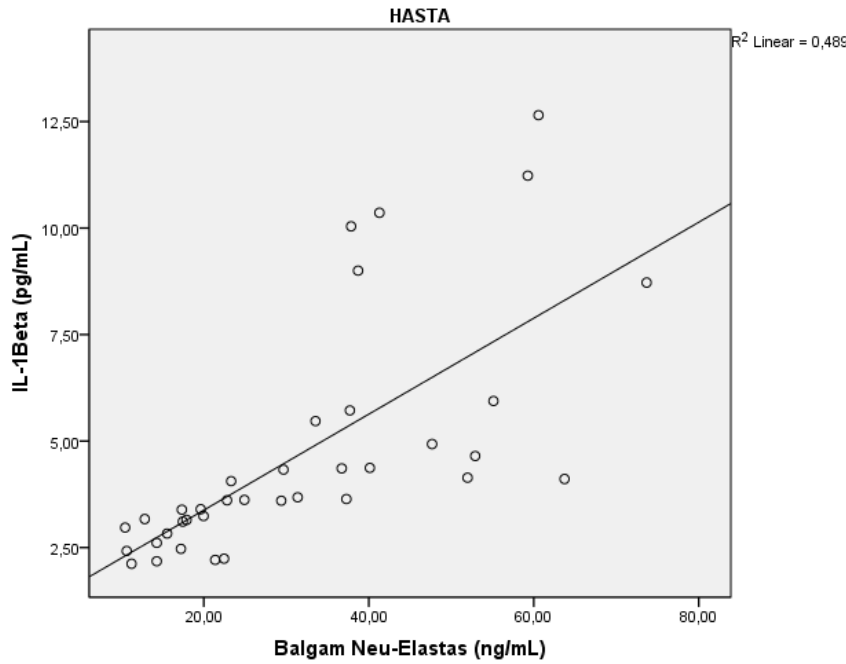
Şekil 6. Bronşektazi hastalarında IL1-beta ile desmozin korelasyon grafiği

IL1- β ile kan nötrofil elastaz düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde m kemm l düzeyde korelasyon($p<0.001$, $r=0.899$) tespit edildi.



Şekil 7. Bronşektazi hastalarında IL1-beta ile kan nötrofil elastaz korelasyon grafiği

IL1- β ile alevlenme sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde düşük orta düzeyde korelasyon saptandı ($p=0.036$, $r=0.310$). IL1- β ile balgam nötrofil elastaz düzeyi arasında da istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde m kemm l düzeyde korelasyon bulundu ($p<0.001$, $r=0.876$).



Şekil 8. Bronşektazi hastalarında IL1-beta ile balgam nötrofil elastaz korelasyon grafiği

Desmozin düzeyi ile kan nötrofil elastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde mükemmel düzeyde korelasyon ($p<0.001$, $r=0.944$), desmozin düzeyi ile alevlenme sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde düşük orta düzeyde korelasyon ($p=0.026$, $r=0.328$), desmozin ile balgam nötrofil elastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde mükemmel düzeyde korelasyon ($p<0.001$, $r=0.922$) tespit edildi.

Kan NE düzeyi ile alevlenme sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde düşük orta düzeyde korelasyon ($p=0.032$, $r=0.316$), kan NE ile balgam NE arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde mükemmel düzeyde korelasyon ($p<0.001$, $r=0.0982$) saptandı.

CRP düzeyi ile WBC sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde düşük orta düzeyde korelasyon ($p=0.007$, $r=0.394$), CRP ile kan nötrofil sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta düzeyde korelasyon ($p<0.001$, $r=0.556$), CRP ile kan lenfosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde orta düzeyde korelasyon ($p=0.003$, $r=-0.433$), CRP ile alevlenme sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde düşük orta düzeyde korelasyon ($p=0.028$, $r=0.324$), CRP ile hasyaneye yatış sayısı arasında da istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta düzeyde korelasyon ($p=0.002$, $r=0.447$) tespit edildi.

WBC ile kan nötrofil sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde mükemmel düzeyde korelasyon ($p<0.001$, $r=0.895$), WBC sayısı ile alevlenme sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde düşük orta düzeyde korelasyon ($p=0.024$, $r=0.332$) bulundu.

Kan nötrofil sayısı ile sigara kullanımı (paket-yıl) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta düzeyde korelasyon ($p=0.045$, $r=0.452$) görüldü.

Etkilenen lob sayısı ile alevlenme sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta düzeyde korelasyon ($p=0.000$, $r=0.509$), etkilenen lob sayısı ile hastaneye yatış sayısı arasında da istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta düzeyde korelasyon ($p=0.000$, $r=0.547$), etkilenen segment sayısı ile alevlenme sayısı arasından da istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta düzeyde korelasyon ($p=0.000$, $r=0.511$), etkilenen segment sayısı ile hastanede yatış sayısı arasında da istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta düzeyde korelasyon ($p=0.003$, $r=0.433$) saptandı.

Alevlenme sayısı ile hastanede yatış sayısı arasında da istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde iyi düzeyde korelasyon saptandı ($p=0.000$, $r=0.692$).

Bronşektazi hastalarının etyolojilerine göre IL1- β , IL-8, desmozin, kan NE, balgam NE düzeyleri istatistik olarak anlamlı fark saptanmadı. Veriler Tablo 9'da gösterildi.

Tablo 9. Bronşektazili hastaların CRP, WBC, nötrofil, lenfosit, sayıları, radyolojik tutulum dereceleri, alevlenme sıklıkları, hastaneye yatış sayıları ve sigara öykülerinin biyobelirteçlerle korelasyonları.

	IL-1β	IL 8	Dezm ozin	Kan NE	CRP	WBC	Kan Nötro fil	Kan Lenfos it	Etkile nen Lob	Etkile nen Segm	Alevle nme	Hasta ne Yatışı	Sigara Öyküs ü	Balga m NE
Hastalık süresi	0.188	-0.172	0.225	0.253	0.252	0.244	0.204	0.048	0.324*	0.377**	0.770**	0.399**	-0.145	0.146
p	0.212	0.253	0.133	0.090	0.091	0.102	0.173	0.751	0.028	0.010	0.000	0.006	0.543	0.387
IL-1β		0.033	0.964**	0.899**	-0.071	-0.040	-0.074	-0.033	0.201	0.275	0.310*	0.050	-0.072	0.876**
p		0.827	0.000	0.000	0.640	0.790	0.626	0.828	0.181	0.064	0.036	0.739	0.763	0.000
IL 8			-0.053	-0.061	-0.059	0.074	-0.004	0.079	-0.098	-0.045	-0.021	-0.091	-0.079	0.042
p			0.727	0.687	0.696	0.626	0.977	0.603	0.516	0.766	0.890	0.548	0.739	0.807
Dezm ozi n				0.944**	-0.113	-0.057	-0.083	-0.046	0.244	0.278	0.328*	0.096	-0.030	0.922**
p				0.000	0.453	0.705	0.583	0.764	0.102	0.061	0.026	0.525	0.900	0.000
Kan NE					-0.224	-0.047	-0.091	0.000	0.146	0.222	0.316*	0.032	0.088	0.982**
p					0.135	0.756	0.547	0.998	0.334	0.139	0.032	0.835	0.711	0.000
CRP						0.394**	0.556**	-0.433**	0.277	0.086	0.324*	0.447**	-0.094	-0.275
p						0.007	0.000	0.003	0.062	0.568	0.028	0.002	0.693	0.100
WBC							0.895**	0.273	0.196	0.108	0.332*	0.207	0.361	-0.002
p							0.000	0.067	0.192	0.473	0.024	0.167	0.118	0.989
Kan Nötrofil								-0.090	0.252	0.106	0.287	0.242	0.452*	-0.084
p								0.551	0.091	0.484	0.053	0.105	0.045	0.620
Kan Lenfosit									-0.102	0.020	0.014	-0.191	-0.098	0.155
p									0.502	0.897	0.926	0.204	0.680	0.360
Etkilenen Lob										0.724**	0.509**	0.547**	-0.010	0.048
p										0.000	0.000	0.000	0.965	0.777
Etkilenen Segment											0.511**	0.433**	-0.258	0.163
p											0.000	0.003	0.272	0.335
Alevlenme												0.692**	0.063	0.246
p												0.000	0.791	0.143
Hastane yatışı													0.067	-0.044
p													0.780	0.796
Sigara öyküsü														-0.133
p														0.636

IL-1β: İnterlökin 1beta, IL-8: İnterlökin-8, NE: Nötrofil elastaz, * p <0,05, **p <0,01

Bronşektazi etyolojislerine göre IL-1 β , IL-8, desmozin, kan NE, balgam NE değerlerinin değişip değişmediğini belirlemek için aralarında karşılaştırma yapıldı; anlamlı fark çıkmadı (Tablo 10).

Tablo 10. Bronşektazi hastalarının etyolojisine göre biyobelirteçlerin karşılaştırması

Biyobelirteçler	İdiyopatik n:21 Ortalama $\pm$ Ss	Pnömoni ve Alt Solunum Yolu enf n:20 Ortalama $\pm$ Ss	Tüberküloz n:2 Ortalama $\pm$ Ss	Kızamık n:3 Ortalama $\pm$ Ss	p
IL-1 β (pg/mL)	4,33 $\pm$ 2,55	5,78 $\pm$ 3,67	3,14 $\pm$ 1,36	2,97 $\pm$,078	0,119
IL-8 (pg/mL)	201,75 $\pm$ 221,32	140,91 $\pm$ 156,26	87,20 $\pm$ 90,36	251,80 $\pm$ 162,47	0,552
Desmozin (ng/mL)	0,64 $\pm$ 0,42	0,84 $\pm$ 0,69	0,52 $\pm$ 0,16	0,50 $\pm$ 0,06	0,193
Kan NE (ng/mL)	17,071 $\pm$ 8,38	19,60 $\pm$ 7,79	17,65 $\pm$ 12,23	13,03 $\pm$ 7,49	0,488
Balgam NE (ng/mL)	33,17 $\pm$ 18,25	31,34 $\pm$ 14,86	39,01 $\pm$ 34,95	20,02 $\pm$ 10,31	0,644

IL-1 β : İnterlökin 1beta, IL-8: İnterlökin-8, NE: Nötrofil elastaz, n: Hasta sayısı, Ss: Standart sapma

Bronşektazi hastalarında semptomu olanlar ile olmayanlar arasında IL-1 β , IL-8, desmozin, kan NE, balgam nötrofil elastaz değerlerinde fark olup olmadığı araştırıldı. Anlamlı istatistiki fark saptanmadı. Balgam NE değeri balgam semptomu olmayanda olmadığından bu değerde karşılaştırma yapılmadı (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların semptom varlığına göre biyobelirteç seviyelerinin karşılaştırılması

	Nefes Darlığı			Öksürük			Balgam		
	Var n:31 Ort. $\pm$ Ss	Yok n:15 Ort. $\pm$ Ss	P	Var n:31 Ort. $\pm$ Ss	Yok n:15 Ort. $\pm$ Ss	P	Var n:37 Ort. $\pm$ Ss	Yok n:0	P
IL-1 β (pg/mL)	5,45 $\pm$ 3,50	3,51 $\pm$ 1,29	0.062	4,60 $\pm$ 2,56	5,28 $\pm$ 4,04	0.963	4,70 $\pm$ 2,74		0.825
IL-8 (pg/mL)	146,30 $\pm$ 159,33	229,96 $\pm$ 230,45	0.193	165,80 $\pm$ 179,28	189,66 $\pm$ 208,02	0.879	179,85 $\pm$ 191,29		0.589
Desmozin (ng/mL)	0,79 $\pm$ 0,64	0,55 $\pm$ 0,13	0.103	0,63 $\pm$ 0,35	0,87 $\pm$ 0,80	0.953	0,65 $\pm$ 0,35		0.729
Kan NE (ng/mL)	19,36 $\pm$ 8,46	14,98 $\pm$ 6,67	0.079	17,55 $\pm$ 7,80	18,72 $\pm$ 8,96	0.734	17,70 $\pm$ 7,64		0.890
Balgam NE (ng/mL)	35,17 $\pm$ 18,31 n:23	25,94 $\pm$ 13,28 n:14	0.121	32,38 $\pm$ 17,78 n:28	29,51 $\pm$ 15,07 n:9	0.763	31,50 $\pm$ 17,43 n:35		

IL-1 β : İnterlökin 1beta, IL-8: İnterlökin-8, NE: Nötrofil elastaz, n: Hasta sayısı, Ss: Standart sapma

Sigara hiç kulanmayanlar ile sigara kullanan ve kullanıp bırakmış bronşektazi hastaları arasında biyobelirteçlerin karşılaştırılmasında anlamlı istatistiki fark saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 12. Sigara kullanmamış olanlar ile sigara kullananlar ve bırakmışlar arasında biyobelirteçlerin karşılaştırılması

	Sigara kullanmamış olanlar n:26, Ort. $\pm$ Ss	Sigara kullananlar ve bırakmış olanlar n:20, Ort. $\pm$ Ss	p
IL-1 β (pg/mL)	4,99 $\pm$ 3,25	4,60 $\pm$ 2,93	0.782
IL-8 (pg/mL)	173,27 $\pm$ 197,37	173,99 $\pm$ 177,99	0.756
Desmozin (ng/mL)	0,74 $\pm$ 0,61	0,68 $\pm$ 0,46	0.816
Kan NE (ng/mL)	17,80 $\pm$ 7,87	18,11 $\pm$ 8,62	0.877
Balgam NE (ng/mL)	27,49 $\pm$ 12,74	37,83 $\pm$ 20,79	0.194

IL-1 β : İnterlökin 1beta, IL-8: İnterlökin-8, NE: Nötrofil elastaz, n: Hasta sayısı, Ss: Standart sapma

Yine bronşektazili hastalarda sigara kullananlar ile sigara kullanmayı bırakanlar ve hiç kullanmamış olanlar arasındaki biyobelirteçler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmadı (Tablo 13).

Tablo 13. Bronşektazili hastalarda sigara kullananlar ile sigara kullanmayanlar ve bırakmışlar arasında biyobelirteç düzeylerinin karşılaştırılması

	Sigara kullanan n:6, Ort.±Ss	Sigara kullanmayan ve bırakmış olanlar n: 40, Ort.±Ss	p
IL-1β (pg/mL)	3,51±1,49	5,01±3,23	0.282
IL-8 (pg/mL)	269,41±225,32	159,21±179,65	0.117
Desmozin (ng/mL)	0,49±0,09	0,75±0,57	0.156
Kan NE (ng/mL)	11,93±5,03	18,83±8,15	0.058
Balgam NE (ng/mL)	19,39±10,16	33,17±17,16	0.096

IL-1β: İnterlökin 1beta, IL-8: İnterlökin-8, NE: Nötrofil elastaz, n: Hasta sayısı, Ss: Standart sapma

Bronşektazili hastalarda biyobelirteçler, balgamında üreme olan hastalarla üreme olmayan hastalar arasında karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 14).

Tablo 14. Balgam kültüründe üreme olan ve olmayan bronşektazili hastaların biyobelirteç düzeylerinin karşılaştırılması

	Balgam Kültüründe Üreme Var n:9, Ort.±Ss	Balgam Kültüründe Üreme Yok n:28, Ort.±Ss	p
IL-1β (pg/mL)	4,80±3,16	4,66±2,65	0,620
IL-8 (pg/mL)	221,83±212,90	172,07±198,90	0,777
Desmozin (ng/mL)	0,74±0,62	0,62±0,21	0,547
Kan NE (ng/mL)	17,11±9,8	18,42±6,77	0,457
Balgam NE (ng/mL)	31,19±21,37	31,84±15,82	0,633

IL-1β: İnterlökin 1beta, IL-8: İnterlökin-8, NE: Nötrofil elastaz, n: Hasta sayısı, Ss: Standart sapma

Hastaların bronşektazi tipine göre IL-1β, IL-8, desmozin, kan NE, balgam NE düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 15: Bronşektazi tipine göre biyobelirteç düzeylerinin karşılaştırılması

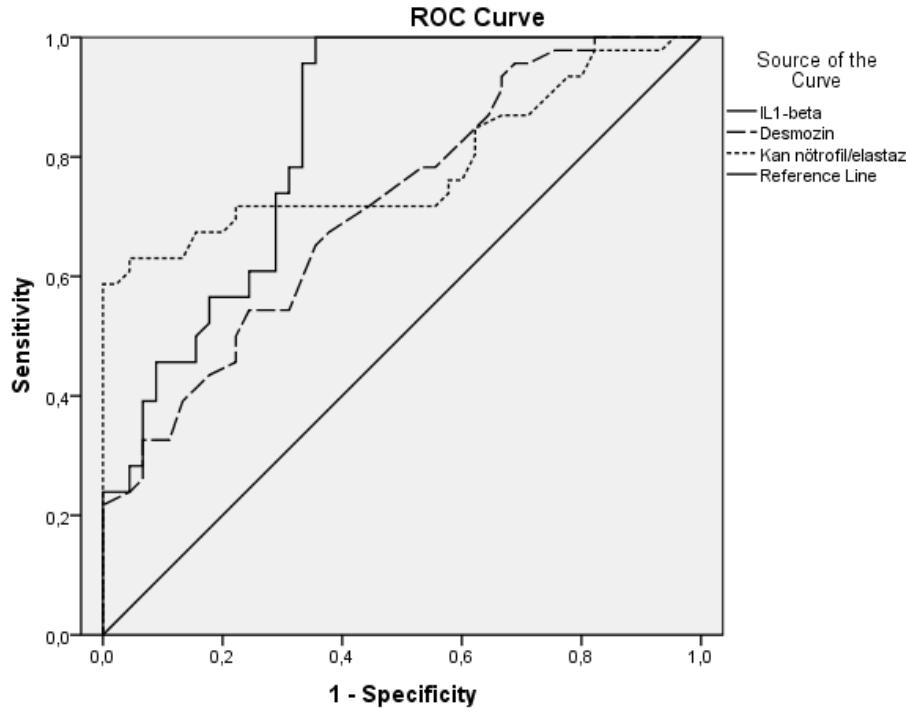
	Kistik n:23	Tubuler n:22	Variköz n:1	p
IL-1β (pg/mL)	5.50±3.60	3.84±1.94	10.56	0,112
IL-8 (pg/mL)	184.69±193.82	165.16±187.72	103.30	0,991
Desmozin (ng/mL)	0.75±0.59	0.61±0.40	2.07	0,090
Kan NE (ng/mL)	19.26±8.63	15.85±6.76	33.10	0,127
Balgam NE (ng/mL) n:19	37.52±18.86	26.14±13.26		0,054

IL-1β: İnterlökin 1beta, IL-8: İnterlökin-8, NE: Nötrofil elastaz, n: Hasta sayısı, Ss: Standart sapma

IL-1 β , IL-8, desmozin ve kan NE'in tanısal değeri, sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değerlerini belirlemek için ROC analizi yapıldı (Tablo 16). IL-8 için AUC(Eğri altında kalan alan) değeri anlamsız bulunduğundan cut-off değeri hesaplanmadı.

Tablo 16: Bronşektazili hastalarda IL-1 β , IL-8, desmozin ve kan NE'in ROC analizi parametreleri

Biyobelirteçler	AUC (Eğri altında kalan alan)	%95 güven aralığı	p
IL 1 β	0.832	0.747-0.916	0.000
Desmozin	0.717	0.514-0.821	0.000
Kan NE	0.786	0.688-0.884	0.000
IL 8	0.565	0.446-0.685	0.284



Şekil 9.IL-1 β , desmozin ve kan NE için ROC eğrileri

Bronşektazi tanısında IL-1 β için cut-off değeri 2.935 pg/mL alındığında sensitivitesi %73.9, spesifisitesi %71.1, pozitif prediktif değeri (PPD) %72.3, negatif prediktif değeri (NPD) %72.7 olarak bulundu.

Desmozin için cut-off değeri 0.505 ng/mL alındığında sensitivite %67.4, spesifisite %62.2, PPD %64.6, NPD %65.1 olarak tespit edildi.

Kan NE için cut-off değeri 12.70 ng/mL alındığında sensitivite %71.7, spesifisite %77.8, PPD %76.7, NPD %72.9 olarak saptandı (Tablo 17).

Çalışılan parametrelerden IL-8 düzeyi için sensitivite ve spesifitesi yüksek anlamlı cut-off değeri bulunmadı.

Tablo 17. IL-1 β , desmozin ve kan NE için cut-off değerleri, sensitivite, spesifite, PPD ve NPD'ler

Biyobelirteçler	Cut-off değeri	Sensitivite %	Spesifite %	Pozitif prediktif değer %	Negatif prediktif değer %
IL-1 β	2.935 pg/mL	73.9	71.1	72.3	72.7
Kan NE	12.70 ng/mL	71.7	77.8	76.7	72.9
Desmozin	0.505 ng/mL	67.4	62.2	64.6	65.1

IL-1 β :İnterlökin 1 β , NE: Nötrofil elastaz

5.TARTIŞMA

Bronşektazi tekrarlayan veya kronik enfeksiyonların neden olduğu bronşiyal enflamasyonun bir sonucu olarak bronş duvarının yapısal bileşenlerinin harabiyetine bağlı kalıcı olarak genişlemiş hava yolları ile karakterize bir hastalıktır[108]. Bronşektazinin klinik ve fonksiyonel özellikleri kronik öksürük, bozulmuş mukus klirensi nedeniyle artmış balgam üretimi, dispne, bazen hemoptizi ve sık bakteri kolonizasyonudur[34]. Bizim hastalarımızın %95.7'sinde aktif semptom vardı. Balgam çıkarma %80.4, nefes darlığı ve öksürük %67.4, hemoptizi %4.3 oranlarında görüldü.

Nötrofiller, bronşektazinin gelişmesinde ve ilerlemesinde anahtar rol oynar. Bronşektazili hastalarda bronşiyal biyopsiler doku nötrofilisi, esas olarak CD4+ T hücreleri ve CD68+ makrofajlardan oluşan bir mononükleer hücre infiltrasyonu ve artmış IL-8 ve diğer bazı kemokin ekspresyonlarını göstermiştir[109]. Enfektif veya enflamatuar tetikleyicilere yanıt olarak hava yollarına yoğun nötrofil göçü, NE ve matriks metalloproteinaz (MMP) gibi proteolitik enzimlerin salınımıyla sonuçlanarak havayolu matriks yıkımına yol açar[110]. Klinik olarak stabil bronşektazili hastalarda da, solunum yollarında kalıcı bir nötrofilik aktivasyon sergilenir ve hava yollarında sağlıklı deneklere göre daha yüksek balgam NE seviyeleri ve diğer enflamatuar mediyatörler bulunur[41]. Çalışmamızda 46 bronşektazili hastanın 37'sinde (%80.4) aktif balgam çıkarma şikayeti vardı ve balgam örneklerinin incelemesinde tamamında (%100) nötrofil hakimiyeti saptandı. Ek olarak kan nötrofil sayısı (p=0.026) ve CRP değeri (p=0.003) bronşektazili hastalarda kontrol grubundan istatistiksel anlamlı daha yüksek, kan lenfosit sayısı (p<0.001) anlamlı olarak daha düşük bulundu. Ek olarak kan nötrofil sayısı ile sigara kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde korelasyon saptandı.

Epitel tabakasının hasarı, mukosiliyer klirensin azalmasından sorumludur. Bu da bakteriyel kolonizasyona yol açar ve "bakteriyel yük-enflamasyon-hava yolu hasarı" kısır döngüsünü devam ettirir. Çalışmamızda balgam çıkarma şikayeti olan ve balgam örneği

verebilen 37 hastanın 9'unda (%24.3) balgam kültüründe üreme tespit edildi. *P. Aeruginosa* %44.4, *enterobactericea* %33.3, *acinetobacter baumannii* %11.1 ve *klebsiella* %11.1 oranlarında görüldü.

Nötrofilik enflamasyonun hastalığın ilerlemesinde önemli role sahip olduğuna inanılmasına rağmen bronşektazili hastalarda balgam enflamatuar biyobelirteçleri ile klinik veya fonksiyonel bulgular arasındaki ilişkiyi değerlendiren az sayıda çalışma vardır[34]. Hastalığın şiddetini değerlendirmek, ilerlemeyi ve sonuçları tahmin etmek için biyobelirteçlerin belirlenmesi, bronşektazide hala karşılanmamış bir ihtiyaçtır[111]. Literatür incelememize göre, NE serum düzeyi ile ilgili daha önce yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur. Yayınların çoğunda balgam nötrofil elastazı ile ilgili araştırmalar yapılmıştır. Bizim çalışmamız, bronşektazili hastalarda serum NE, balgam NE, IL-1 β , IL-8 ve desmosin ile yapılmış, hastalık süresi, alevlenme sıklığı, hastanede yatış sıklığı, CRP düzeyleri, WBC, nötrofil, lenfosit sayılarıyla ilişkilerini, etkilenen lob ve segment sayılarına ve bronşektazi tiplerine göre değişiklik gösterip göstermediklerini, etyolojilerine göre farklılık gösterip göstermediklerini, sigara öyküsünden etkilenip etkilenmediklerini, balgamda üreyen bakterilere göre değişiklik gösterip göstermediklerini, ek hastalığı olanlarda değişiklik gösterip göstermediğini ve bu biyobelirteçlerin birbiriyle olan korelasyonlarını, hep birlikte araştıran en kapsamlı çalışmadır.

Fujita ve Chan farklı çalışmalarda bronşektazili hastalarda serum NE-A1AT kompleksi düzeylerinin sağlıklı deneklerle kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiş, bunun da akciğer hasarının esas olarak anti-proteinaz sistem eksikliğinden çok NE aşırı ekspresyonuna bağlı olduğunu düşündüğünü bildirmiştir[41]. Bizim çalışmamızda da serum NE düzeyi bronşektazili hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulundu ($p < 0,001$). Kan NE düzeyinin bronşektazi hastalığını öngörmedeki tanısal değeri ROC analizi ile incelendi. Cut-off değeri 12,70 ng/mL olarak alındığında; yüksek sensivite (%71,7), spesifisite (%77,8), pozitif prediktif değer (%76.7) ve negatif prediktif değerlere (%72.9) sahip olduğu görüldü. Kan NE düzeyi ile bronşektazi hastalarının alevlenme sayısı arasında istatistiki olarak anlamlı pozitif yönlü korelasyon saptandı ($p = 0,032$, $r = 0,316$). Kan NE düzeyi ile balgam NE düzeyi arasında da istatistik olarak anlamlı mükemmel dereceli pozitif yönlü korelasyon tespit edildi ($p = 0,000$, $r = 0,982$). Balgam kültüründe üreme olanlar ile olmayanlar arasında kan nötrofil elastaz düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı.

IL-1 β , nötrofillerin enflamatuar bölgelere hızlı bir şekilde toplanması, sitokinlerin ve kemokinlerin indüksiyonu ve adaptif immünitenin aktivasyonu dahil olmak üzere birçok enflamatuar yolu aktive eden proinflatuvar bir sitokindir. Monositler, makrofajlar ve epitel hücreleri tarafından IL-1 β üretimi, *H. influenzae* dahil olmak üzere bakteriyel enfeksiyonlar tarafından uyarılabilir. IL-1 β 'nın bazı çocuklarda bronşektazinin habercisi olan uzun süreli

bakteriyel bronşitli (USBB) ve bronşektazili çocuklarda, kontrol grubuna göre hava yollarında çok daha fazla eksprese edildiği ve bunun klinik sonuçlarla önemli ölçüde ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu gözlem sadece çocuklarda değil, aynı zamanda yüksek IL-1 β 'nin zayıf akciğer fonksiyonu ve KF dışı bronşektazide patojenik bakteri varlığı ile bağlantılı olduğu kronik solunum hastalığı olan yetişkinlerde de bulunmuştur [112]. Diğer bir çalışmada hayvanlar, adenoviral gen transferi kullanılarak 7-10 günlük bir süre boyunca akciğerde IL-1 β 'ya maruz bırakıldı ve akciğerlerde şiddetli bir akut enflamatuar reaksiyonla yanıt verdi. Bu süreçte yer alan baskın enflamatuar hücre tipleri, önceki çalışmalardan beklendiği gibi nötrofiller ve makrofajlardı. Bazı pulmoner bölgelerde, enflamasyona doku harabiyeti ve alveolar yapının bozulmasının eşlik ettiği de rapor edildi [99]. Chen ve ark. tarafından yüksek IL-1 β konsantrasyonunun semptom şiddeti, hastalık nüksü ve hava yolu enflamasyonunun yoğunluğu ile yüksek oranda ilişkili olduğu göz önüne alındığında, IL-1 β bu koşullarda terapötik bir hedef olabileceği bildirildi [113]. Çalışmamızda da IL-1 β düzeyi, bronşektazili hastalarda kontrol grubundan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p < 0,002$). Önceki klinik çalışmalara benzer şekilde IL-1 β ile alevlenme sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde korelasyon saptandı ($p = 0.036$, $r = 0.310$). Kanda IL-1 β düzeyinin bronşektazi hastalığını öngörmedeki tanısal değerini belirlemek için ROC analizi yapıldı. Anlamlı sınır değeri 2,935 pg/mL alındığında NE ile benzer şekilde yüksek sensitivite (%73,9), spesifisite (%71,1), pozitif prediktif değer (%72,3) ve negatif prediktif değerler (%72,7) bulundu. Ayrıca IL-1 β ile kan nötrofil elastaz düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde mükemmel düzeyde korelasyon ($p = 0.000$ $r = 0.899$) tespit edildi. IL-1 β ile balgam nötrofil elastaz düzeyi arasında da istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde mükemmel düzeyde korelasyon saptandı ($p = 0.000$, $r = 0.876$).

Hücre dışı matriks bileşenlerinin bozulması, kronik destrüktif akciğer hastalıklarının birçok patolojik özelliğinin merkezinde yer alır. Aşırı akciğer elastin degradasyonu, desmozin ve izodesmozin gibi elastinden türetilmiş peptitlerin kan düzeylerinin ve idrarda atılmasının artmasına neden olur [114]. Desmosin, olgun elastin parçalandığında spesifik olarak dolaşıma salınan yapısal bir amino asittir [102]. Desmozin ve izodesmozin elastin çapraz bağlanmasında rol oynayan piridinyum halka içeren amino asitlerdir [103]. Çalışmamızda kan desmozin düzeyi bronşektazili hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p < 0,001$). ROC analizi ile yapılan analizde cut-off değeri 0,505 ng/mL alındığında; sensitivite %67,4, spesifisite %62,2, pozitif prediktif değer %64,6, negatif prediktif değer %65,1 olarak hesaplandı.

Chalmers ve ark. Çalışmasında, serum desmozin düzeyini güçlü şekilde yaşla ilişkilendirildi ($p < 0,0001$, $r = 0,480$) [11]. Çalışmamızda da benzer şekilde yaş ile kan desmozin düzeyi arasında istatistik olarak anlamlı korelasyon saptandı ($p < 0,001$, $r = 0,361$). Aynı çalışmada *P. aeruginosa* saptanan hastalarda desmozin anlamlı olarak daha yüksek bulundu

($p < 0.001$). Desmozin, balgam elastazı ($r = 0.42$; $P < 0.0001$) ile korele idi ve uzunlmasına klinik sonuçların analizinde, desmozin ile şiddetli alevlenmeler arasında güçlü bir ilişki tespit edildi[11]. Polverino ve ark. alevlenmeler bronşektazinin çok önemli bir prognostik faktörü olduğundan, desmozin, antielastaz tedavisinden fayda görebilecek, sık alevlenmeleri olan hastaları seçmek için kullanılabileceğini rapor etti[92]. Bizim çalışmamızda da desmozin düzeyi ile alevlenme sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde korelasyon ($p = 0.026$, $r = 0.328$) tespit edildi.

Chalmers ve ark. çalışmasında kan desmozinin balgam elastaz aktivitesinin iyi bir belirteci olduğu ve şiddetli bronşektazi alevlenmeleri ile ilişkili olduğunun doğrulandığını da bildirildi[11]. Bizim çalışmamızda da kan desmozin düzeyi ile balgam nötrofil elastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde mükemmel düzeyde korelasyon ($p < 0.001$, $r = 0.922$) ek olarak desmozin ile kan nötrofil elastaz arasında da istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde mükemmel düzeyde korelasyon ($p < 0.001$, $r = 0.944$) tespit edildi.

IL-8'e bağlı inflamasyon, bakteriyel patojenlere karşı konakçı akciğerin doğuştan bağışıklığının bir ayırt edici özelliğidir, ancak KOAH, bronşektazi ve pulmoner fibrozis dahil olmak üzere birçok insan akciğer hastalığında, akciğerde yükselmiş IL-8 seviyeleri progresif, geri dönüşümsüz patolojik değişikliklerle ilişkili bulunmuştur. Bronşiyal epitelyumdaki aşırı IL-8 ekspresyonunun, bakteriyel enfeksiyona karşı akciğer bağışıklığına fayda sağladığı, ancak spesifik olarak, kalıcı enflamasyon, akciğer remodellingi ve hasarlı sıkı bağ dokuları yoluyla akciğer hasarına yol açarak akciğer fonksiyonlarının bozulmasına yol açtığı gösterilmiştir[98]. Ayhan ve arkadaşlarının çalışmasında, stabil bronşektazili hastalarda hasta grubunun serum IL-8 düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($P = 0.001$). Bu çalışmada, enflamatuar bir sitokin olan IL-8'in hem serum hem de BAL'da korele olarak yüksek bulunduğu bildirildi. Bu anlamlı bulgular ve korelasyon alevlenme döneminde olmayan hastalarda da bronşiyal enflamasyonun devam ettiğini düşündürmüştür. Bu durum, enflamasyon devam ettiği sürece bronşiyal doku hasarının da farklı lokalizasyonlarda ve farklı yoğunluklarda devam ettiği düşüncesine yol açmıştır. Bronşektazi vakalarının stabil dönemindeki yüksek IL-8 düzeylerinin fizyolojik önemi tam olarak bilinmemekle birlikte, enflamasyonun devam ettiği ve hatta stabil dönemlerde bile sistemik hücresel yanıtın aktif olduğu gerçeğini desteklemekte olduğu rapor edilmiştir[115]. Bergin ve ark. kistik fibrozis olmayan bronşektazili hastalardan alınan hava yolu örneklerinde yüksek seviyelerde IL-8 düzeyi saptamıştır. Yüksek IL-8 seviyelerinin bulunmasının, uygun anti-enflamatuar tedavilerin kullanımını desteklemekte olduğu ifade edilmiştir[116]. Bizim çalışmamızda bronşektazili hastalarda kan IL-8 düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek ölçüldü (173.58 ± 187.13 - 116.95 ± 101.44 , $p = 0.284$) fakat istatistik olarak anlamlı fark saptanmadı. IL-8 düzeyi ile hastalık süresi, alevlenme sıklığı, hastanede yatış sıklığı, CRP düzeyleri, WBC, nötrofil, lenfosit sayıları, etkilenen lob ve segment sayıları, bronşektazi

tipleri, etyolojileri, sigara öyküleri, balgamda üreyen bakteri tipleri, ek hastalıkları ve diğer biyobelirteçlerle ilişkileri araştırıldı ancak anlamlı bulgu saptanmadı.

Angrill ve ark. bronşektazili hastalarda havayolu enflamasyonunun kalıcı olduğunu ve sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığında bakteriyel kolonizasyon yokluğunda bile 23 hastanın bronkoalveoler lavajında (BAL) NE ve diğer enflamatuar mediyatörlerin daha yüksek olduğunu gösterdi[117]. Önceki çalışmalar, pürülan balgamın NE konsantrasyonu ile ilişkili olduğunu ve proteolitik ve enflamatuar aktivite için bir belirteç olarak düşünülebileceğini bildirmiştir. Dahası, NE'nin balgamdaki artan bakteri yükü ile giderek arttığı gösterilmiştir. Chalmers ayrıca, 434 bronşektazi hastasından oluşan bir kohortta balgam bakteri yükü ile bir dizi enflamatuar mediyatör arasında güçlü bir ilişki olduğunu bildirmiştir [41]. Tsang ve arkadaşları, 30 bronşektazi hastasından oluşan bir örnekte balgam elastazı, radyolojik tutulum ve fonksiyonel belirteçler arasında anlamlı korelasyon olduğunu göstermiştir [42]. Balgam NE'nin hem stabil durumdaki bronşektazide hem de alevlenmelerde, lokal veya sistemik antibiyotik tedavisinin cevabının takibinde, enflamatuar bir belirteç olarak yararlı olduğu gösterilmiştir. NE ayrıca alevlenme riski, bir sonraki alevlenmeye kadar geçen süre ve tüm nedenlere bağlı ölüm oranı ile de ilişkilendirilmiştir[41]. Finch ve ark. NE aktivitesi ile bakteri yükü arasında güçlü ilişkiler gözlemlendiğini, NE aktivitesinin *P. aeruginosa* enfeksiyonu olan hastalarda en yüksek seviyede olduğunu bildirdi. Bu sonuç, bakterilerin ve özellikle *P. aeruginosa*'nın hava yolu nötrofilik enflamasyonunun anahtar faktörleri olduğunu gösteren bronşektazi ile ilgili önceki çalışmalarla tutarlıydı. *P. aeruginosa* enfeksiyonunun, erken mortalite, daha sık alevlenmeler ve daha kötü yaşam kalitesi ile ilişkili farklı bir klinik fenotipi temsil ettiği rapor edildi [118]. Bronşektazili 385 hasta üzerinde yapılan en büyük ölçekli çalışmada, kinetik bir analiz kullanılarak ölçülen balgam NE aktivitesinin, bakteri yükü, *P. aeruginosa* enfeksiyonu, radyolojik şiddet ve akciğer fonksiyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışma, NE aktivitesinin bağımsız olarak 3 yıl boyunca akciğer fonksiyonundaki düşüş ile ilişkili olduğunu göstermiş ve elastazı bronşektazide hastalığın ilerlemesi ile ilişkili ilk biyobelirteç olarak tanımlamıştır. Ek olarak, elastaz bağımsız olarak gelecekteki alevlenmelerle ilişkilendirilmiştir[11]. Tsang ve arkadaşları da 30 bronşektazi hastasından oluşan bir örnekte, balgam elastazı ile radyolojik tutulum ve fonksiyonel belirteçler arasında anlamlı korelasyon saptandığını bildirmiştir[42]. Bizim çalışmamızda bronşektazi hastalarının 37'sinde aktif balgam çıkarma şikayeti vardı ve bu 37 hastanın balgam örneğinde NE ortalama değeri 31.68 ± 17.00 ng/mL olarak ölçüldü. Balgam nötrofil elastaz düzeyi ile incelenen diğer biyobelirteçler; kan NE, desmozin ve IL-1 beta arasında istatistik olarak anlamlı mükemmel düzeyde pozitif yönlü korelasyon saptandı. Muhtemelen balgam örneği verebilen hasta sayımızın ve balgamda üreyen bakteri sayısının az olması nedeniyle balgam NE ile bakteri yükü ve tipi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Semptom varlığı ile balgam NE

düzeyleri arasında ilişki araştırıldığında nefes darlığı olanlarda balgam NE düzeyi ($35,17 \pm 18,31$ ng/mL) nefes darlığı olmayanlardan ($25,94 \pm 13,28$ ng/mL) daha yüksekti, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Benzer şekilde öksürük semptomu olanlarda balgam NE düzeyi ($32,38 \pm 17,78$ ng/mL) öksürüğü olmayanlardan ($29,51 \pm 15,07$ ng/mL) daha yüksekti ancak aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Bronşektazi tipine göre balgam NE seviyeleri karşılaştırıldığında kistik bronşektali hastalarda ($37,52 \pm 18,86$ ng/mL) tubuler bronşektazili hastalardan ($26,14 \pm 13,26$ ng/mL) daha yüksek bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı değildi ancak anlamlılığa çok yakın bir p değerine sahipti ($p=0,054$). Etiyolojilerine göre balgam NE düzeyleri karşılaştırıldığında; geçirilmiş akciğer tüberkülozuna bağlı olanlarda ($39,01 \pm 34,95$ ng/mL) ile geçirilmiş pnömoni ve diğer alt solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı olanlarda ($31,34 \pm 14,86$ ng/mL) daha yüksek saptanırken, idiyopatik olanlarda ($17,071 \pm 8,38$ ng/mL) ve geçirilmiş kızamık hastalığına bağlı olanlarda ($20,02 \pm 10,31$ ng/mL) daha düşük bulundu ancak aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

Ayrıca çalışmamızda bronşektazili hasta grubunda alevlenme sayısı ile etkilenen lob ve segment sayısı arasında istatistik olarak anlamlı korelasyon saptandı ($p<0,001$). Yine etkilenen lob ve segment sayısı ile hastanede yatış sayısı arasında da istatistik olarak anlamlı korelasyon saptandı (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,003$). Bu ilişkiler, bronşektazi patogeneziindeki Cole'nin kısır döngüsüyle[32] uyumlu olarak, alevlenme sayısı ve hastanede yatış sayısı arttıkça hastanın etkilenen lob ve segment sayısının arttığını, aynı zamanda tutulan akciğer bölümü arttıkça alevlenme ve hastanede yatış sıklığının arttığını göstermektedir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda bronşektazili hastalarda kanda NE, IL-1 β ve desmozinin, kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek önemli enflamatuvar belirteçler olduğu, önemli ölçüde tanı değerinin bulunduğu ve bu parametrelerin alevlenme sıklığı ile anlamlı korelasyon göstermesi nedeniyle tanı ve takip parametrelerinin önemli bir bileşeni olabileceği görülmüştür. Balgamda NE'nin bu üç biyobelirteç ile mükemmel derecede pozitif yönlü korelasyon göstermiş olması rutin takip parametreleri için kuvvetli bir aday olabileceğini düşündürmüştür. Özellikle kan NE ve IL-1 β , en yüksek sensitivite, spesifisite, NPD ve PPD değerlerine sahip olarak hastalığın takibinde göz ardı edilmemesi gereken çok değerli parametreler olarak ön plana çıkmaktadır. Kan NE, IL-1 β ve desmozinin bronşektazi etiyojisini belirlemedeki katkısını, semptomlarla olan ilişkisini, balgam kültüründe izole edilen bakterilerle olan ilişkilerini, bronşektazi tipleriyle olan korelasyonlarını değerlendirmek için daha geniş ve kapsamlı ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Chalmers, J.D., S. Aliberti, and F. Blasi, Management of bronchiectasis in adults. *European Respiratory Journal*, 2015. 45(5): p. 1446-1462.
2. Chalmers, J.D., et al., Bronchiectasis. *Nature Reviews Disease Primers*, 2018. 4(1): p. 1-18.
3. Dente, F.L., et al., Neutrophilic bronchial inflammation correlates with clinical and functional findings in patients with noncystic fibrosis bronchiectasis. *Mediators of inflammation*, 2015. 2015.
4. Goeminne, P.C. and A. De Soyza, Bronchiectasis: how to be an orphan with many parents? 2016, *Eur Respiratory Soc*.
5. Boaventura, R., et al., Treatable traits in bronchiectasis. 2018, *Eur Respiratory Soc*.
6. Araújo, D., et al., The independent contribution of *Pseudomonas aeruginosa* infection to long-term clinical outcomes in bronchiectasis. *European Respiratory Journal*, 2018. 51(2).
7. Chalmers, J.D., et al., Characterization of the "frequent exacerbator phenotype" in bronchiectasis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2018. 197(11): p. 1410-1420.
8. Polverino, E., et al., European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *European Respiratory Journal*, 2017. 50(3).
9. Hill, A.T., et al., Pulmonary exacerbation in adults with bronchiectasis: a consensus definition for clinical research. *European Respiratory Journal*, 2017. 49(6).
10. Shoemark, A., et al., A point-of-care neutrophil elastase activity assay identifies bronchiectasis severity, airway infection and risk of exacerbation. *European Respiratory Journal*, 2019. 53(6).
11. Chalmers, J.D., et al., Neutrophil elastase activity is associated with exacerbations and lung function decline in bronchiectasis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2017. 195(10): p. 1384-1393.
12. Gramegna, A., et al., Neutrophil elastase in bronchiectasis. *Respiratory research*, 2017. 18(1): p. 1-13.
13. Yeppez, G.O., et al., Towards precision medicine in bronchiectasis: what is the role of neutrophilic elastase determination? 2019, *Eur Respiratory Soc*.
14. Chalmers, J.D., et al., 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): p. 657-665.
15. Goeminne, P.C., et al., The Sputum Culture Chart as a predictor of lung inflammation, proteolysis and damage in non-cystic fibrosis bronchiectasis: A case-control analysis. *Respirology*, 2014. 19(2): p. 203-210.
16. Brusselle, G.G. and E. Van Braeckel, Sputum neutrophil elastase as a biomarker for disease activity in bronchiectasis. 2017, *American Thoracic Society*.

17. Iskandar, Z., et al., Plasma desmosine, an elastin degradation product, predicts outcomes in at risk populations. *Journal of the American College of Cardiology*, 2019. 73(9S1): p. 1805-1805.
18. Garth, J., J.W. Barnes, and S. Krick, Targeting cytokines as evolving treatment strategies in chronic inflammatory airway diseases. *International journal of molecular sciences*, 2018. 19(11): p. 3402.
19. Bilton D, J.A., Bronchiectasis: epidemiology and causes. *Eur Respir Mon*, 2011.
20. Barker, A.F., Bronchiectasis. *N Engl J Med*, 2002. 346(18): p. 1383-93.
21. Özlü T, M.M., Karadağ M, Kaya A, Solunum Sistemi ve Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı. 2010: p. 745-772.
22. Rosen, M.J., Chronic cough due to bronchiectasis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2006. 129(1 Suppl): p. 122s-131s.
23. Magis-Escurra, C. and M.H. Reijers, Bronchiectasis. *BMJ Clin Evid*, 2015. 2015.
24. Flume, P.A., J.D. Chalmers, and K.N. Olivier, Advances in bronchiectasis: endotyping, genetics, microbiome, and disease heterogeneity. *Lancet*, 2018. 392(10150): p. 880-890.
25. Gao, Y.H., et al., Aetiology of bronchiectasis in adults: A systematic literature review. *Respirology*, 2016. 21(8): p. 1376-1383.
26. Tsang, K.W. and D. Bilton, Clinical challenges in managing bronchiectasis. *Respirology*, 2009. 14(5): p. 637-50.
27. Quint, J.K., et al., Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based cohort study. *Eur Respir J*, 2016. 47(1): p. 186-93.
28. Chandrasekaran, R., et al., Geographic variation in the aetiology, epidemiology and microbiology of bronchiectasis. *BMC Pulm Med*, 2018. 18(1): p. 83.
29. Weycker, D., G.L. Hansen, and F.D. Seifer, Prevalence and incidence of noncystic fibrosis bronchiectasis among US adults in 2013. *Chron Respir Dis*, 2017. 14(4): p. 377-384.
30. Lonni, S., et al., Etiology of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis in Adults and Its Correlation to Disease Severity. *Ann Am Thorac Soc*, 2015. 12(12): p. 1764-70.
31. McShane, P.J., et al., Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013. 188(6): p. 647-56.
32. Cole, P.J., Inflammation: a two-edged sword--the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl*, 1986. 147: p. 6-15.
33. Shteinberg, M., P.A. Flume, and J.D. Chalmers, Is bronchiectasis really a disease? *Eur Respir Rev*, 2020. 29(155).
34. Dente, F.L., et al., Neutrophilic Bronchial Inflammation Correlates with Clinical and Functional Findings in Patients with Noncystic Fibrosis Bronchiectasis. *Mediators Inflamm*, 2015. 2015: p. 642503.

35. Chotirmall, S.H., One small step for neutrophils, one giant leap for bronchiectasis. 2018, American Thoracic Society.
36. Bedi, P., et al., Blood neutrophils are reprogrammed in bronchiectasis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2018. 198(7): p. 880-890.
37. Zheng, L., et al., Macrophages, neutrophils and tumour necrosis factor-alpha expression in bronchiectatic airways in vivo. *Respir Med*, 2001. 95(10): p. 792-8.
38. Tsang, K.W., et al., Inhaled fluticasone reduces sputum inflammatory indices in severe bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998. 158(3): p. 723-7.
39. Zheng, L., et al., Endothelin-1 in stable bronchiectasis. *Eur Respir J*, 2000. 16(1): p. 146-9.
40. Chan, S.C., D.K. Shum, and M.S. Ip, Sputum sol neutrophil elastase activity in bronchiectasis: differential modulation by syndecan-1. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003. 168(2): p. 192-8.
41. Gramegna, A., et al., Neutrophil elastase in bronchiectasis. *Respir Res*, 2017. 18(1): p. 211.
42. Tsang, K.W., et al., Sputum elastase in steady-state bronchiectasis. *Chest*, 2000. 117(2): p. 420-6.
43. Morrissey, B.M., Pathogenesis of bronchiectasis. *Clin Chest Med*, 2007. 28(2): p. 289-96.
44. Moulton, B.C. and A.F. Barker, Pathogenesis of bronchiectasis. *Clin Chest Med*, 2012. 33(2): p. 211-7.
45. Reid, L.M., Reduction in bronchial subdivision in bronchiectasis. *Thorax*, 1950. 5(3): p. 233.
46. Chalmers, J.D. and A.T. Hill, Mechanisms of immune dysfunction and bacterial persistence in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Mol Immunol*, 2013. 55(1): p. 27-34.
47. Firth, J., Respiratory medicine: bronchiectasis. *Clin Med (Lond)*, 2019. 19(1): p. 64-67.
48. Baydarian, M. and R.N. Walter, Bronchiectasis: introduction, etiology, and clinical features. *Dis Mon*, 2008. 54(8): p. 516-26.
49. Rademacher, J. and T. Welte, Bronchiectasis--diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*, 2011. 108(48): p. 809-15.
50. McShane, P.J. and G. Tino, Bronchiectasis. *Chest*, 2019. 155(4): p. 825-833.
51. Polverino, E., et al., European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J*, 2017. 50(3).
52. King, P.T., et al., Characterisation of the onset and presenting clinical features of adult bronchiectasis. *Respiratory medicine*, 2006. 100(12): p. 2183-2189.
53. Hansell, D.M., Bronchiectasis. *Radiol Clin North Am*, 1998. 36(1): p. 107-28.

54. McGuinness, G. and D.P. Naidich, CT of airways disease and bronchiectasis. *Radiol Clin North Am*, 2002. 40(1): p. 1-19.
55. Chang, A.B., A. Bush, and K. Grimwood, Bronchiectasis in children: diagnosis and treatment. *Lancet*, 2018. 392(10150): p. 866-879.
56. King, P., et al., Bronchiectasis. *Intern Med J*, 2006. 36(11): p. 729-37.
57. Gacouin, A., et al., Long-term nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) in sixteen consecutive patients with bronchiectasis: a retrospective study. *Eur Respir J*, 1996. 9(6): p. 1246-50.
58. Lee, A.L., A.T. Burge, and A.E. Holland, Airway clearance techniques for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015. 2015(11): p. Cd008351.
59. O'Neill, K., A.E. O'Donnell, and J.M. Bradley, Airway clearance, mucoactive therapies and pulmonary rehabilitation in bronchiectasis. *Respirology*, 2019. 24(3): p. 227-237.
60. McIlwaine, M., et al., Personalising airway clearance in chronic lung disease. *European Respiratory Review*, 2017. 26(143).
61. Hill, A.T., et al., Updated BTS Adult Bronchiectasis Guideline 2018: a multidisciplinary approach to comprehensive care. *Thorax*, 2019. 74(1): p. 1-3.
62. Crisafulli, E., et al., Effectiveness of erdosteine in elderly patients with bronchiectasis and hypersecretion: a 15-day, prospective, parallel, open-label, pilot study. *Clin Ther*, 2007. 29(9): p. 2001-9.
63. Burtin, C. and H. Hebestreit, Rehabilitation in patients with chronic respiratory disease other than chronic obstructive pulmonary disease: exercise and physical activity interventions in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respiration*, 2015. 89(3): p. 181-9.
64. van Zeller, M., et al., Pulmonary rehabilitation in patients with bronchiectasis: pulmonary function, arterial blood gases, and the 6-minute walk test. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 2012. 32(5): p. 278-83.
65. Ong, H.K., et al., Effects of pulmonary rehabilitation in bronchiectasis: A retrospective study. *Chron Respir Dis*, 2011. 8(1): p. 21-30.
66. Evans, D.J. and M. Greenstone, Long-term antibiotics in the management of non-CF bronchiectasis--do they improve outcome? *Respir Med*, 2003. 97(7): p. 851-8.
67. Stockley, R.A., S.L. Hill, and H.M. Morrison, Effect of antibiotic treatment on sputum elastase in bronchiectatic outpatients in a stable clinical state. *Thorax*, 1984. 39(6): p. 414-9.
68. Kelly, C., et al., The effect of high-dose amoxycillin on bronchial responsiveness and symptoms in patient with bronchiectasis. *Am Rev Respir Dis*, 1987. 135: p. A269.
69. Wong, C., et al., Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2012. 380(9842): p. 660-7.

70. Drobnic, M.E., et al., Inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Ann Pharmacother*, 2005. 39(1): p. 39-44.
71. Scheinberg, P. and E. Shore, A pilot study of the safety and efficacy of tobramycin solution for inhalation in patients with severe bronchiectasis. *Chest*, 2005. 127(4): p. 1420-6.
72. Steinfurt, D.P. and C. Steinfurt, Effect of long-term nebulized colistin on lung function and quality of life in patients with chronic bronchial sepsis. *Intern Med J*, 2007. 37(7): p. 495-8.
73. Dhar, R., et al., Efficacy of nebulised colomycin in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis colonised with *Pseudomonas aeruginosa*. *Thorax*, 2010. 65(6): p. 553.
74. Murray, M.P., et al., A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011. 183(4): p. 491-9.
75. Antoniu, S.A. and A.C. Trofor, Inhaled gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis: effects of long-term therapy. *Expert Opin Pharmacother*, 2011. 12(7): p. 1191-4.
76. Yildirim, I., K.M. Shea, and S.I. Pelton, Pneumococcal Disease in the Era of Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Infect Dis Clin North Am*, 2015. 29(4): p. 679-97.
77. Breiman, R.F., J.C. Butler, and J.P. Nuorti, Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 1997.
78. Jackson, L.A., et al., Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med*, 2003. 348(18): p. 1747-55.
79. Chotirmall, S.H. and J.D. Chalmers, Bronchiectasis: an emerging global epidemic. *BMC Pulm Med*, 2018. 18(1): p. 76.
80. Tissot, A., et al., NonTuberculous Mycobacteria infection and lung transplantation in cystic fibrosis: a worldwide survey of clinical practice. *BMC Pulm Med*, 2018. 18(1): p. 86.
81. Silva, J.R., et al., The immunological component of the cellular inflammatory infiltrate in bronchiectasis. *Thorax*, 1989. 44(8): p. 668-73.
82. Tsang, K.W. and G.L. Tipoe, Bronchiectasis: not an orphan disease in the East. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2004. 8(6): p. 691-702.
83. Stockley, R.A., Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999. 160(5 Pt 2): p. S49-52.
84. Stockley, R.A., et al., Neutrophil chemotaxis in bronchiectasis: a study of peripheral cells and lung secretions. *Clin Sci (Lond)*, 1988. 74(6): p. 645-50.
85. Weissmann, G., J.E. Smolen, and H.M. Korchak, Release of inflammatory mediators from stimulated neutrophils. *N Engl J Med*, 1980. 303(1): p. 27-34.

86. Pham, C.T., Neutrophil serine proteases: specific regulators of inflammation. *Nat Rev Immunol*, 2006. 6(7): p. 541-50.
87. Sagel, S.D., et al., Sputum biomarkers of inflammation and lung function decline in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012. 186(9): p. 857-65.
88. Tosi, M.F., H. Zakem, and M. Berger, Neutrophil elastase cleaves C3bi on opsonized pseudomonas as well as CR1 on neutrophils to create a functionally important opsonin receptor mismatch. *J Clin Invest*, 1990. 86(1): p. 300-8.
89. Smallman, L.A., S.L. Hill, and R.A. Stockley, Reduction of ciliary beat frequency in vitro by sputum from patients with bronchiectasis: a serine proteinase effect. *Thorax*, 1984. 39(9): p. 663-7.
90. Amitani, R., et al., Effects of human neutrophil elastase and *Pseudomonas aeruginosa* proteinases on human respiratory epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1991. 4(1): p. 26-32.
91. Sandhaus, R.A. and G. Turino, Neutrophil elastase-mediated lung disease. *Copd*, 2013. 10 Suppl 1: p. 60-3.
92. Polverino, E., et al., The Role of Neutrophil Elastase Inhibitors in Lung Diseases. *Chest*, 2017. 152(2): p. 249-262.
93. Brinkmann, V., et al., Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*, 2004. 303(5663): p. 1532-5.
94. Goeminne, P.C., et al., The Sputum Colour Chart as a predictor of lung inflammation, proteolysis and damage in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a case-control analysis. *Respirology*, 2014. 19(2): p. 203-210.
95. Chalmers, J.D., et al., Short- and long-term antibiotic treatment reduces airway and systemic inflammation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012. 186(7): p. 657-65.
96. Ip, M., et al., Effect of antibiotics on sputum inflammatory contents in acute exacerbations of bronchiectasis. *Respir Med*, 1993. 87(6): p. 449-54.
97. Takanashi, S., et al., Interleukin-10 level in sputum is reduced in bronchial asthma, COPD and in smokers. *Eur Respir J*, 1999. 14(2): p. 309-14.
98. Reynolds, C.J., et al., Lung Defense through IL-8 Carries a Cost of Chronic Lung Remodeling and Impaired Function. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2018. 59(5): p. 557-571.
99. Kolb, M., et al., Transient expression of IL-1 β induces acute lung injury and chronic repair leading to pulmonary fibrosis. *J Clin Invest*, 2001. 107(12): p. 1529-36.
100. Piguet, P.F., et al., Interleukin 1 receptor antagonist (IL-1ra) prevents or cures pulmonary fibrosis elicited in mice by bleomycin or silica. *Cytokine*, 1993. 5(1): p. 57-61.
101. Janssen, R. and C. Vermeer, Vitamin K deficit and elastolysis theory in pulmonary elasto-degenerative diseases. *Med Hypotheses*, 2017. 108: p. 38-41.

102. Mordj, I.R., et al., Plasma Desmosine and Abdominal Aortic Aneurysm Disease. *J Am Heart Assoc*, 2019. 8(20): p. e013743.
103. Luisetti, M., et al., Desmosine as a biomarker of elastin degradation in COPD: current status and future directions. *Eur Respir J*, 2008. 32(5): p. 1146-57.
104. Ma, S., et al., Cystic fibrosis disease severity correlates with plasma levels of desmosine and isodesmosine, biomarkers of elastin degradation. *ERJ Open Res*, 2019. 5(2).
105. Pavord, I.D., et al., The use of induced sputum to investigate airway inflammation. *Thorax*, 1997. 52(6): p. 498-501.
106. Woolhouse, I.S., D.L. Bayley, and R.A. Stockley, Effect of sputum processing with dithiothreitol on the detection of inflammatory mediators in chronic bronchitis and bronchiectasis. *Thorax*, 2002. 57(8): p. 667-71.
107. Hayran, M. and M. Hayran, Sağlık araştırmaları için temel istatistik. 2018.
108. Hill, A.T., et al., Primary care summary of the British Thoracic Society Guideline on the management of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Prim Care Respir J*, 2011. 20(2): p. 135-40.
109. Gaga, 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(8): p. 685-91.
110. King, P.T., The pathophysiology of bronchiectasis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2009. 4: p. 411-9.
111. Aliberti, S., et al., Research priorities in bronchiectasis: a consensus statement from the EMBARC Clinical Research Collaboration. *Eur Respir J*, 2016. 48(3): p. 632-47.
112. Chen, A.C., et al., Cytokine responses to two common respiratory pathogens in children are dependent on interleukin-1 β . *ERJ Open Res*, 2017. 3(4).
113. Chen, A.C., et al., Adult non-cystic fibrosis bronchiectasis is characterised by airway luminal Th17 pathway activation. *PLoS One*, 2015. 10(3): p. e0119325.
114. Viglio, S., et al., MEKC of desmosine and isodesmosine in urine of chronic destructive lung disease patients. *Eur Respir J*, 2000. 15(6): p. 1039-45.
115. Ayhan, G., et al., Relation between inflammatory cytokine levels in serum and bronchoalveolar lavage fluid and gene polymorphism in young adult patients with bronchiectasis. *J Thorac Dis*, 2014. 6(6): p. 684-93.
116. Bergin, D.A., et al., Airway inflammatory markers in individuals with cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J Inflamm Res*, 2013. 6: p. 1-11.
117. Angrill, J., et al., Bronchial inflammation and colonization in patients with clinically stable bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. 164(9): p. 1628-32.
118. Finch, S., et al., A Comprehensive Analysis of the Impact of *Pseudomonas aeruginosa* Colonization on Prognosis in Adult Bronchiectasis. *Ann Am Thorac Soc*, 2015. 12(11): p. 1602-11.

