

6. Bronşektazide İnflamatuvar Belirteçler

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ÇOLAK

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Balıkesir

ÖZET

Bronşektazide kronik inflamasyon varlığı, birçok farklı belirtinin hastalıkta kullanılmak üzere değerlendirilmesine yol açmıştır. Farklı çalışmalar gerek stabil dönemde gerekse akut alevlenme döneminde, inflamatuvar belirtilerin etkilenebildiğini göstermektedir. Günlük pratiğimizde sık kullandığımız lökosit sayısı, nötrofil sayısı, c-reaktif protein ve sedimentasyon vb. bronşektazi hastalarında inflamasyona sekonder artış göstermekte ve hastaların klinik değerlendirmelerinde yer almaktadırlar. Ek olarak, bu parametrelerin solunum fonksiyon testleri ve bronşektazi ağırlık indeksleri ile ilişkisi birçok çalışmada incelenmiştir. Tam kan sayımı çıktılarında inflamasyona bağlı değişiklikler ile bunların oranları bronşektazi hastalarında da son yıllarda yapılan araştırmalarda dikkati çekmektedir. Ayrıca, akut faz proteinleri, prokalsitonin, interlökinler, immunglobulinler, D vitamini gibi inflamasyon süreçlerinde bulunan birçok parametreye yönelik çalışma mevcuttur. Bronşektazi hastalarındaki belirteçler güncel literatür eşliğinde bu çalışmada incelenmiştir.

GİRİŞ

Bronşektazide temel olan patoloji, akciğerin savunma sistemindeki bozukluk/yetersizlik ve bunun sonucunda gelişen inflamasyondur. Bronşlarda bakteriyel kolonizasyon ve enfeksiyon tablosunun devamlılığı ya da tekrarlaması da diğer bir ana unsurdur (1). Çalışmalarda inflamasyon varlığının ortaya konulması, birçok farklı belirtinin hastalıkta kullanılmak üzere değerlendirilmesine yol açmıştır. Bugüne değin yapılan çalışmalar, bronşektazide süregelen bir kronik inflamasyonun varlığını göstermektedir (2).

Çalışmalar, akut bir alevlenme sırasında inflamasyon belirteçlerinin seviyesinde artış olduğunu ve bunu takiben antibiyotik tedavisi ile bir düşüş olduğunu bildirmektedir. Bununla birlikte, muhtemel kronik enfeksiyon nedeniyle bronşektazi ve Kistik Fibrozis (KF)'li hastalar, hastalıkları stabil dönem-

de olsa veya antibiyotik tedavisini yeni tamamlamış olsalar dahi, aktif inflamatuvar yanıtı sürdürmeye devam ederler (3).

Bronşektazinin gelişiminde ve ilerlemesinde nötrofiller önemli bir role sahiptir. Hastaların bronş mukozalarından alınan biyopsilerde nötrofilik infiltrasyon olduğu bildirilmiştir (4). Ek olarak, bronşektazili hastalarda hastalığın ciddiyeti ve bakteriyel kolonizasyon ile korelasyon gösteren kan nötrofillerinde artış rapor edilmiştir (5).

Nötrofil-lenfosit oranı (NLO), inflamasyonun biyolojik belirtici olarak kullanılmaktadır. Periferik kan örneğinden alınan nötrofil sayısının, lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanır (6). NLO çok sayıda hastalıkta biyobelirteç olarak kullanılmıştır çünkü dolaşımdaki lökositlerin inflamasyona verdiği fizyolojik yanıt, dolaşımdaki nötrofillerde artış ve lenfosit sa-

yısında azalmazdır (7). Daha yüksek NLO, daha fazla inflamatuvar yanıtla ilişkilidir (8). Bedi ve ark. stabil bronşektazili hastalardan alınan sistemik nötrofilin, sağlıklı kontrollere göre daha yüksek düzeyde aktivasyona sahip olduğunu ve kan nötrofil canlılığının da önemli ölçüde uzadığını tanımlamışlardır (9). Georgakopoulou ve ark. bronşektazi alevlenmesi olan hastalarda, sağlıklı kontrollere göre NLO değerlerini istatistiksel olarak daha yüksek bulmuşlardır. Ayrıca, çalışmada balgam kültürü pozitif olan hastalar ile balgam kültürü negatif olan hastalar arasında ortalama NLO değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş olup (9.2 ± 7.8 'e karşı 3.1 ± 2.9 , $p < 0.001$), NLO'nun pozitif balgam kültürlerini öngörmede kullanılabilirliğini ifade etmişlerdir ($p < 0.012$) (10). İzmir Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde akut alevlenme nedeniyle hastaneye yatırılan 50 bronşektazili hasta ve 87 kontrol olgunun dahil edildiği diğer bir çalışmada ise lökosit sayısı, platelet sayısı, nötrofil sayısı ve NLO'nun bronşektazide inflamasyonu göstermek amacıyla kullanılabilirliği, ancak akut alevlenmeyi göstermede sadece NLO ve nötrofil sayısının bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliği belirtilmiştir (11).

C-reaktif protein (CRP) karaciğerden salgılanan bir pozitif akut faz reaktandır. Ülkemizde 117 stabil dönem bronşektazili hasta üzerinde yapılan çalışmada, FACED skoru (F: FEV₁, A: Age, C: Colonization, E: number of affected lobes, and D: Dyspnea) ve Bronchiectasis Severity Index (BSI) ile değerlendirilen olgularda CRP'nin, bronşektazi hastalarında sistemik inflamasyon şiddetini gösteren bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliği bildirilmiştir (12). İngiltere'de yapılan bir başka çalışmada, aynı hastalar stabil ve alevlenme dönemlerinde takip edilmiş, CRP ve serum fibrinojenin alevlenme sırasında önemli derecede arttığını göstermiştir (13).

Wilson ve ark. çalışmasına stabil dönemde olan 87 KF dışı bronşektazi hastası kabul edilmiş, sistemik

inflamasyon belirteçleri ve fonksiyonel parametreler arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışma sonuçları lökosit, nötrofil sayısı, İmmünglobulin G ile akciğer fonksiyon ölçümlerinin çoğuyla anlamlı düzeyde ilişki olduğunu göstermiştir. Sedimentasyon, zorlu vital kapasite (FVC), tepe ekspiratuar akış hızı (PEFR), alveolar hacim ve akciğerin karbon monoksit için transfer faktörü ile anlamlı korelasyon gösterirken, İmmünglobulin A birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim (FEV₁), FVC, PEFR ve rezidüel hacim ile anlamlı korelasyon göstermiştir (Tablo 1) (3).

Fibrinojen, sistemik inflamasyona cevaben salgılanan bir akut faz proteindir (14). Çok sayıda klinik çalışma, bronşektaziye benzer kronik inflamatuvar bir hava yolu hastalığı olan Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA) olan hastalarda kan fibrinojenini analiz etmiştir (15,16). Adiponektin, metabolik sendromda önemli bir sitokin olarak görevli bir protein hormonudur. Önceki çalışmalar, adiponektinin KOA hastalarında akciğer fonksiyonunda azalma ve amfizem gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (17). Lee ve ark. bronşektazi tanılı stabil dönemde olan 61 hasta ile 16 kontrol olgusunu dahil ettikleri çalışmada, bronşektazili hastaların plazma fibrinojen (2.95 ± 2.30 ve 1.54 ± 0.74 $\mu\text{g/mL}$, $p = 0.01$) ve adiponektin (12.3 ± 5.10 ve 9.17 ± 5.30 $\mu\text{g/mL}$, $p = 0.03$) seviyeleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlardır. Ayrıca, çalışmada fibrinojen ile bronşektazi şiddeti arasındaki ilişki incelenmiş olup, hem BSI ($r = 0.462$, $p < 0.001$) hem de FACED skoru ($r = 0.50$, $p < 0.001$) arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Çok değişkenli doğrusal regresyon analizi sonrasında, BSI skoru ile ilişkili tek bağımsız değişkenin fibrinojen düzeyi olduğu görülmüştür (β katsayısı = 0.646 , $p = 0.002$) (18). Saleh ve ark. daha önce bronşektazide çeşitli aday proteinlerin kan düzeylerini değerlendirmiş ve fibrinojenin hastalığın ciddiyeti ile ilişkili en umut verici protein olduğunu bulmuşlardır (19).

Tablo 1. Hastaların akciğer fonksiyon ölçümleri ile inflamasyon belirteçleri arasındaki korelasyon (3).

	FEV ₁ %	FVC%	PEFR%	V _A %
CRP mg.L ⁻¹	-0,13	-0,14	0,09	-0,17
Lökosit x10 ⁹ .L ⁻¹	-0,35**	-0,3**	-0,28**	-0,29**
Nötrofil x10 ⁹ .L ⁻¹	-0,33**	-0,33**	-0,25*	-0,32**
Sedimentasyon mm.h ⁻¹	-0,15	-0,29**	-0,22*	-0,39**
IgA g.L ⁻¹	-0,34**	-0,28**	-0,34**	-0,22
IgM g.L ⁻¹	-0,04	-0,00	0,002	-0,08

VA: Alveolar volume; *, $p < 0.01$, **, $p < 0.01$.

Prokalsitonin, tiroid hücrelerinden salgılanan kalsitonin için bir prohormondur (20). Prokalsitonin proinflatuvarıdır ve nötrofiller ile lenfositler üzerindeki CD16 ve CD14 yüzey belirteçlerinin artmasıyla inflamasyonu indükler (21). Bronşektazi alevlenmesi sırasında balgamda kana göre daha yüksek bulunan prokalsitoninin, hava yolu hastalıklarında antibiyoterapiyi yönlendirmek için daha iyi bir belirteç olabileceği öne sürülmektedir (22). Hava yollarının inflamatuvar hücrelerle infiltrasyonu ve bronşektazide ortaya çıkan bol miktarda nötrofil, inflamatuvar hücre ve sitokinleri gösteren literatür bilgileri dikkate alındığında, klinik olarak stabil hastalarda da balgam prokalsitoninin yüksek kalması muhtemel görülmektedir (23). Otuz stabil bronşektazili hasta ve 15 sağlıklı kontrolün dahil edildiği çalışmada, balgam prokalsitonin düzeyi bronşektazi grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek (1.1 ng/mL, 95% CI 0.7-1.8 ng/mL'e karşı 0.5 ng/mL, 95% CI 0.3-0.9 ng/mL; p= 0.02) bulunmuştur (24).

Son zamanlarda, birçok çalışma D vitamini'nin çeşitli savunma mekanizmalarındaki rolünü ve bunun konak savunması, inflamasyon, bağışıklık ve onarım süreçlerindeki görevini vurgulamıştır. D vitamini eksikliği ile akciğer hastalıkları arasında bir bağlantı olduğu ve bunun kronik solunum yolu hastalıklarının alevlenmesine daha yüksek bir yatkınlık oluşturduğu öne sürülmektedir (25). Chalmers ve ark. tarafından İskoçya'da yapılan bir araştırma, stabil dönem bronşektazili hastaların yaklaşık yarısında D vitamini eksikliği olduğunu göstermiştir. Ayrıca, D vitamini eksikliğinin kronik bakteri kolonizasyonu, alevlenme sayısı ve akciğer fonksiyonunda azalma ile de ilişkisi gösterilmiştir (26). Stabil dönem 57 bronşektazili hastanın değerlendirildiği çalışmada, tüm hastaların ortalama serum 25-OH-D konsantrasyonu 17.3±9.5 ng/mL saptandı ve hastaların %64'ünde D Vitamini eksikliği olduğu görüldü. Çalışmada D Vitamini düzeyi ile BSI skoru arasında negatif yönde anlamlı korelasyon gözlemlendi (r= 0.58, p< 0.001) (25). Çalışmalar değerlendirildiğinde, D vitamini eksikliği ile bronşektazi arasında

doğrudan bir bağlantı olduğunu varsaymak mantıklı görünmektedir.

Sitokinler polipeptit yapıda olup, inflamatuvar hücreler ve hava yolu epiteli dahil olmak üzere çeşitli hücre tipleri tarafından salgılanmaktadır. İnterlökinler, sitokinlerin bir alt grubudurlar ve pro veya anti-inflamatuvar olarak sınıflandırılırlar (27). Kronik inflamasyon, bronş hasarında merkezi bir rol oynar ve IL-6, IL-8 ile TNF- α gibi proinflatuvar sitokinlerin artan salınımlarıyla karakterize olan nötrofilik yanıtın şiddetlenmesine neden olmaktadır (28,29). Yapılan çalışmalar, bronşektazili yetişkinlerde hem plazma hem de bronkoalveoler lavaj sıvısındaki sitokin artışının, hastalığın stabil fazında bile tipik olduğunu göstermektedir. Ek olarak, sitokin seviyeleri hastalığın yayılması, akciğer fonksiyonu ve yaşam kalitesi ile de ilişkili bulunmuştur (30). Birkaç çalışmada balgamdaki inflamatuvar ürünler ile hastalığın ciddiyeti arasındaki ilişki araştırılmıştır. Nötrofil elastaz (NE), alevlenmeler ve akciğer fonksiyon kaybı için bir biyobelirteç olarak değerlendirildi ve aynı zamanda IL-8 ve IL-13'ün hastalık şiddet ölçümleriyle korele olduğu görüldü (31).

Oksidatif stres, astım, KOAH ve KF gibi kronik inflamatuvar akciğer hastalıklarının patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Oksidatif stres proinflatuvar sitokinlerin salınması için inflamatuvar hücreleri aktive eder ve inflamatuvar süreci devam ettiren sinyalleri yönlendirir (32). Birkaç çalışma, bronşektazili hastaların plazma ve nefes ölçümlerinde reaktif oksijen türlerinin bir kısmının arttığını göstermiştir (33,34). Dolayısıyla artan oksidatif stres, bronşektazili yetişkinlerde kronik inflamatuvar durumla ilişkili olabilir (34). Brezilya'da yürütülen ve bronşektazili yetişkinler ile sağlıklı yetişkinlerin kıyaslandığı çalışmada, bronşektazi hastalarında IL-6 ve IL-10 düzeyleri, karbonil ve anyon süperoksit seviyeleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Buna karşılık katalaz seviyeleri bronşektazi hastalarında daha düşük saptanmıştır (Tablo 2). Fakat FACED'e göre bronşektazi ağırlığı ile bu parametreler arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışma inflamatuvar

Tablo 2. Bronşektazili bireylerde ve kontrollerde inflamatuvar sitokin seviyelerinin ve oksidatif stresin plazma belirteçleri (30).

	Bronşektazi grubu	Kontrol grubu	p
IL-6, pg/mL	20.54 (62.04-177.35)	8.76 (6.81-83.65)	< 0.001
IL-10, pg/mL	58.44 (26.14-100.27)	18.13 (11.49-40.28)	< 0.001
Karbonil, nmol/mg protein	1.78 (1.61-1.99)	1.58 (1.04-1.84)	0.001
Anyon süperoksit, μ mol/mg protein	43.87 (35.14-65.17)	38.93 (32.98-50.84)	0.046

belirteçler (IL-6), aerobik kapasite ve günlük atılan adım sayısı arasındaki ilişkiyi araştırmış, bireyin inflamatuvar düzeyi ne kadar yüksek ise aerobik kapasitesinin de o kadar düşük olduğunu göstermiştir (30).

Bronşektazinin patofizyolojisinde, hem bozulmuş mukus klirensi hem de kemotaktik medyatörlerin salınımıyla ciddi bir nötrofilik aktivasyona yol açan kronik bakteriyel enfeksiyonlar temel rol oynar (35). Bu bağlamda nötrofil elastazın (NE) doku hasarında belirleyici bir rolü olabilir ve uzun vadeli klinik sonuçların öngörücüsü olabileceği düşünülmektedir (36). NE, siliyer atım hızını yavaşlatan, mukus sekresyonunu artıran ve hava yollarının epiteline doğrudan zarar veren proinflamatuvar bir araçtır (37,38). 50 pediatrik bronşektazili hastanın dahil edildiği çalışmada balgam NE konsantrasyonları, CRP gibi inflamatuvar belirteçler ($r= 0.85$, $p< 0.001$), alevlenme sıklığı ($r= 0.62$, $p< 0.001$), hastaneye yatış sayısı ($r= 0.62$, $p< 0.001$) dahil olmak üzere hastalık ciddiyetine ilişkin çeşitli parametrelerle doğrusal korelasyonlar göstermiştir ($r= 0.52$, $p< 0.001$). Ayrıca, balgam NE, nötrofil sayısı ($r= 0.52$, $p= 0.018$), pulmoner alevlenmelerin şiddeti ($r= 0.90$, $p< 0.001$) ve BSI ($r= 0.90$, $p< 0.001$) arasında güçlü korelasyonlar gösterilmiştir. Çalışma verileri NE ile FEV₁ arasında açık bir ilişki olduğunu ortaya koymuş ve NE'nin üç yıl boyunca akciğer fonksiyonundaki düşüşün en güçlü ön gördürücüsü olduğunu ortaya koymuştur (39).

Matriks metalloproteinazlar (MMP), hücre dışı matrisin yeniden şekillenmesinden sorumlu çinko ve kalsiyuma bağımlı endopeptidazlardır (40.) MMP-9 nötrofiller, hava yolu epitel hücreleri ve makrofajlar dahil olmak üzere çeşitli hücrelerden salgılanmaktadır. Epitel hücrelerle karşılaştırıldığında fibroblastlardaki artış, bu hücre tipinin MMP-9 aracılı akciğer hasarındaki önemli rolünü gösterebilmektedir (41). Ülkemizde, Adana ilinde yapılan bir çalışmada, kistik fibrozis ve kistik fibrozis dışı bronşektazili çocukların ekshale solunum havasında yüksek miktarlarda MMP-9 saptanmış ve yazarlar soluk havasında MMP-9 seviyesi ölçümünün bronşektazide hava yolu hasarını gösteren yararlı bir marker olabileceğini belirtmişlerdir (42).

Bronşektazi stabil veya alevlenme dönemleri için birçok inflamatuvar biyobelirteç hasta takip süreçlerinde ve klinik araştırmalarda kullanılmaktadır. Bunların bir bölümü rutin kullanılmakla birlikte, biyobelirteçlere yönelik araştırmaların devam etmesi, maliyet etkin ve ulaşılabilir olması ile de, hastalığın yönetiminde katkı sağlayabilecek yeni parametreler olarak klinik pratiğimizde yerlerini alacaklardır.

KAYNAKLAR

1. Öz B. *Patogenez ve Patoloji*. İç: Müsellim B, ed. *Toraks Kitapları-Bronşektazi*, Ankara; 2015: 5-21.
2. Bülbül Y, Erçen Diken Ö, Uğur Chousein EG. ASYOD Akciğer Enfeksiyonları ve Tüberküloz Bilim Kurulu. *Ulusal yayınlar ışığında Türkiye'de bronşektazi*. *Tuberk Toraks* 2020; 68: 48-65.
3. Wilson CB, Jones PW, O'Leary, et al. *Systemic markers of inflammation in stable bronchiectasis*. *Eur Respir J* 1998; 12: 820-4.
4. Gaga M, Bentley AM, Humbert M, et al. *Increases in CD4+ T lymphocytes, macrophages, neutrophils and interleukin 8 positive cells in the airways of patients with bronchiectasis*. *Thorax*. 1998; 53(8): 685-91.
5. Chalmers JD, Smith MP, McHugh BJ, 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): 657-65.
6. Wang X, Zhang G, Jiang X, et al. *Neutrophil to lymphocyte ratio in relation to risk of all-cause mortality and cardiovascular events among patients undergoing angiography or cardiac revascularization: A meta-analysis of observational studies*. *Atherosclerosis*. 2014; 234(1): 206-13.
7. Zahorec R. *Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill*. *Bratisl Lek Listy*. 2001; 102(1): 5-14.
8. Güragaç A, Demirel Z. *The neutrophil-to-lymphocyte ratio in clinical practice*. *Can Urol Assoc J*. 2016; 10(3-4): 141.
9. Bedi P, Davidson DJ, McHugh BJ, et al. *Blood Neutrophils Are Reprogrammed in Bronchiectasis*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 198(7): 880-90.
10. Georgakopoulou VE, Trakas N, Damaskos C, et al. *Neutrophils to Lymphocyte Ratio as a Biomarker in Bronchiectasis Exacerbation: A Retrospective Study*. *Cureus*. 2020; 12(8): e9728.
11. Nacaroglu HT, Erdem SB, Karaman S, et al. *Can mean platelet volume and neutrophil-to-lymphocyte ratio be biomarkers of acute exacerbation of bronchiectasis in children?* *Cent Eur J Immunol* 2017; 42(4): 358-62.
12. Coban H, Gungen AC. *Is There a Correlation between New Scoring Systems and Systemic Inflammation in Stable Bronchiectasis?* *Can Respir J* 2017; 2017: 9874068.
13. Brill SE, Patel AR, Singh R, et al. *Lung function, symptoms and inflammation during exacerbations of non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective observational cohort study*. *Respir Res*. 2015; 16(1): 16.
14. Lee SJ, Kim HJ, Kim JY, et al. *Serum Albumin and Disease Severity of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis*. *Respir Care*. 2017; 62(8): 1075-84.
15. Lowe GD, Rumley A, Mackie IJ. *Plasma fibrinogen*. *Ann Clin Biochem*. 2004; 41: 430-40.
16. Duvoix A, Dickens J, Haq I, et al. *Blood fibrinogen as a biomarker of chronic obstructive pulmonary disease*. *Thorax*. 2013; 68(7): 670-6.
17. Bianco A, Mazarella G, Turchiarelli V, et al. *Adiponectin: an attractive marker for metabolic disorders in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)*. *Nutrients*. 2013; 5(10): 4115-25.

18. Lee SJ, Jeong JH, Heo M, et al. Serum Fibrinogen as a Biomarker for Disease Severity and Exacerbation in Patients with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *J Clin Med*. 2022; 11(14): 3948.
19. Saleh AD, Chalmers JD, De Soyza A, et al. The heterogeneity of systemic inflammation in bronchiectasis. *Respir Med*. 2017;127:33-9.
20. Becker K, Nylen E, White J, et al. Clinical review 167: procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: A journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1512-25.
21. Wei J, Verity A, Garle M, et al. Examination of the effect of procalcitonin on human leucocytes and the porcine isolated coronary artery. *Br J Anaesth* 2008; 100: 612-21.
22. Good W, Mooney S, Zeng I, et al. Sputum procalcitonin levels in patients admitted to hospital with acute exacerbations of bronchiectasis. *Health Sci Rep* 2020; 3: e203.
23. Boaventura R, Shoemark A, Chalmers J. Pathophysiology. In: Chalmers J, Polverino E, Aliberti S, eds. *Bronchiectasis (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society, 2018; pp. 8-28.
24. Good W, Jeon G, Zeng I, et al. Sputum procalcitonin: A potential biomarker in stable bronchiectasis. *ERJ Open Res*. 2021; 7(4): 00285-2021.
25. Ferri S, Crimi C, Heffler E, et al. Vitamin D and disease severity in bronchiectasis. *Respir Med*. 2019; 148: 1-5.
26. Chalmers JD, McHugh BJ, Docherty C, et al. Vitamin-D deficiency is associated with chronic bacterial colonisation and disease severity in bronchiectasis. *Thorax*. 2013; 68(1): 39-47.
27. Garth J, Barnes JW, Krick S. Targeting Cytokines as Evolving Treatment Strategies in Chronic Inflammatory Airway Diseases. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(11): 3402.
28. Angrill J, Agustí C, De Celis R, et al. Bronchial inflammation and colonization in patients with clinically stable bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164(9): 1628-32.
29. Fuschillo S, De Felice A, Balzano G. Mucosal inflammation in idiopathic bronchiectasis: cellular and molecular mechanisms. *Eur Respir J*. 2008; 31(2): 396-406.
30. de Camargo AA, de Castro RAS, Vieira RP, et al. Systemic Inflammation and Oxidative Stress in Adults with Bronchiectasis: Association with Clinical and Functional Features. *Clinics (Sao Paulo)*. 2021; 76: e2474.
31. Terpstra LC, Altenburg J, Doodeman HJ, et al. The effect of azithromycin on sputum inflammatory markers in bronchiectasis. *BMC Pulm Med*. 2023; 23(1): 151
32. Gea J, Agustí A, Roca J. Pathophysiology of muscle dysfunction in COPD. *J Appl Physiol* (1985). 2013; 114(9): 1222-34.
33. Loukides S, Horvath I, Wodehouse T, et al. Elevated levels of expired breath hydrogen peroxide in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158(3): 991-4.
34. Oliveira G, Oliveira C, Dorado A, et al. Cellular and plasma oxidative stress biomarkers are raised in adults with bronchiectasis. *Clin Nutr*. 2013; 32(1): 112-7.
35. Dente FL, Bilotta M, Bartoli ML, et al. Neutrophilic Bronchial Inflammation Correlates with Clinical and Functional Findings in Patients with Noncystic Fibrosis Bronchiectasis. *Mediators Inflamm*. 2015; 2015: 642503.
36. Gramegna A, Amati F, Terranova L, et al. Neutrophil elastase in bronchiectasis. *Respir Res*. 2017; 18(1): 211.
37. Rogharian A, Drost EM, MacNee W, et al. Inflammatory lung secretions inhibit dendritic cell maturation and function via neutrophil elastase. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174(11): 1189-98.
38. Amitani R, Wilson R, Rutman A, et al. Effects of human neutrophil elastase and *Pseudomonas aeruginosa* proteinases on human respiratory epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1991; 4(1): 26-32.
39. Ali HA, Fouda EM, Salem MA, et al. Sputum neutrophil elastase and its relation to pediatric bronchiectasis severity: A cross-sectional study. *Health Sci Rep*. 2022; 5(3): e581.
40. Singh D, Srivastava SK, Chaudhuri TK, Upadhyay G. Multifaceted role of matrix metalloproteinases (MMPs). *Front Mol Biosci*. 2015; 2: 19.
41. Arellano-Orden E, Calero-Acuña C, Sánchez-López V, et al. Inflammatory response in human lung cells stimulated with plasma from COPD patients. *Multidiscip Respir Med*. 2022; 17: 817.
42. Karakoc GB, Inal A, Yilmaz M, et al. Exhaled breath condensate MMP-9 levels in children with bronchiectasis. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44(10): 1010-6.