

1. Bronşektazide Etiyoloji ve Patogenez

Doç. Dr. Pınar YILDIZ GÜLHAN¹, Uzm. Dr. Muhammet GÜLHAN²

¹ Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Düzce

² Düzce Atatürk Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Düzce

ÖZET

“Bronşektazi” terimi, bronşların geri dönülemez şekilde hasar görmesi ve genişlemesiyle karakterize edilen heterojen bir akciğer hastalıkları grubunu ifade eder. Tesadüfen tespit edilen asemptomatik radyolojik değişikliklerden, kronik balgam üretimine ve tekrarlayan alevlenmelere kadar değişen çeşitli nedenlere ve geniş bir klinik tablo yelpazesine sahiptir.

Kistik fibrozis dışı bronşektazi heterojen bir durumdur ve patogenezini hala iyi tanımlanmamıştır. Konak savunmasındaki bir kusur ve bakteriyel enfeksiyonun bir araya gelmesi, hava yollarında mikrobiyal kolonizasyona izin vererek kronik inflamasyon ve akciğer hasarına neden olur. Devam eden bir enfeksiyon ve inflamasyon döngüsü oluşabilir. Tipik olarak, küçük hava yolunun duvarları inflamatuvar hücreler tarafından infiltre edilerek tıkanmaya neden olurken, ağırlıklı olarak nötrofiller tarafından salınan proteazlar gibi araçlar büyük hava yollarına zarar vererek bronşiyal dilatasyona neden olur. Komşu parankim de inflamasyona dahil olur. Bronşektazi ile ilişkili çok sayıda farklı etiyolojik faktör vardır. Çeşitli mikrobiyal patojenler söz konusudur ve hastalık ilerledikçe bunlar değişir.

ETYOLOJİ

Bronşektazi hastalarının yaklaşık yarısında altta yatan neden belirlenememektedir. Bununla birlikte bronşektazi gelişiminde birçok hastalığın rol aldığı gösterilmiştir. Bronşektazi en sık enfeksiyonlara bağlı olarak gelişmektedir. Enfeksiyonlar hem yapısal hasara neden olarak hem de kronik inflamasyon sürecine katkıda bulunarak bronşektazi gelişimine neden olurlar. Enfeksiyon hastalıklarından boğmaca, kızamık, tüberküloz, nontüberküloz mikobakteri enfeksiyonları, HIV, HTIV-1, *P. aeruginosa*, *S. aureus* bronşektazi gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Bunun dışında solunum yolunu tutan birçok mikroorganizmanın bronşektazi gelişimine neden olduğu bildirilmiştir (1). Allerjik pulmoner aspergilloz da hava yolu hasarı ve bronşektazi ile ilişkilendirilmiştir. Etkin tüberküloz tedavisi ve boğmaca kızamık aşılması sonrası bu hastalıklara bağlı bronşektazi gelişiminde azalma olduğu bildirilmiştir (2).

Enfeksiyonlar dışında konnektif doku hastalıkları, immün yetmezlikler, gaströzefagial reflü, inflamatuvar barsak hastalıkları, Alfa 1 anti tripsin eksikliği, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) gibi durumlar bronşektaziye neden olmaktadır (1).

X'e bağlı agammaglobulinemi, yaygın değişken immün yetmezlik ve hiper IgE sendromu, IgG, IgM ve IgA eksikliği gibi genetik immün yetmezliklerde tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları görülmektedir. Tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle bu hastalarda bronşektazi gelişmektedir (2,3).

Kistik fibrozis, Avrupa ve Kuzey Amerika'da en sık görülen otozomal resesif hastalıktır ve gelişmiş ülkelerde bronşektazinin bilinen en yaygın nedenidir (3). Alfa 1 antitripsin eksikliği daha çok amfizemle ilişkili olsa da hastaların yaklaşık üçte birinde bronşektazi geliştiği bildirilmektedir (4).

Romatoid artrit hastalarının yaklaşık %20'sinde bronşektazi görüldüğü bildirilmektedir. Bu iki hastalığın birlikte görüldüğü insanlarda mortalitenin normal popülasyona göre yedi kat fazla olduğu bildirilmektedir (5).

Otozomal resesif geçişli bir hastalık olan immotil silia sendromunda uzaklaştırılmayan sekresyonlar nedeniyle oluşan tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle bronşektazi gelişir. İmmotil silia sendromlu hastaların yaklaşık yarısına Kartagener sendromu da eşlik eder (2). Williams-Campbell sendromu, subsegmental bronş kıvrımlarının tamamen veya kısmen eksikliğinden oluşan, etkilenen bronşlarda bronşektazi ile sonuçlanan nadir bir sendromdur (6). Swyer-James sendromu pulmoner damar sisteminin tek tarafı fonksiyonel hipoplazisi ile giden ve amfizeme yol açan bir hastalıktır. Hastalığın seyrinde bronşektazi de görülebilir (7). İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında akciğer tutulumu görülebilmektedir. Bronşektazi inflamatuvar barsak hastalıkları olan hastaların %1 ile 3'ünde görülmektedir (8).

Bunlar dışında çölyak hastalığı, reflüye bağlı mide içeriğinin aspirasyonu, yabancı cisim aspirasyonu, tümör basısı gibi durumların da bronşektaziye neden olduğu bildirilmiştir (2).

PATOGENEZ

Kistik fibrozun (KF) birincil belirtisi bronşektazidir. Kistik fibroz ile KF dışı bronşektazi arasındaki ayırım konusunda hala bazı tartışmalar vardır.

Kistik fibroz, epitelde (akciğerde, mide-bağırsak kanalında (GIT) ve deride bulunur) bir klorür kanalı olarak işlev gören kistik fibroz transmembran düzenleyicisindeki (CFTR) bir kusurdan kaynaklanır. CFTR eksikliğinin, muhtemelen dehidre mukus oluşumuna zemin hazırlayan ve mukosiliyer klirensin başarısızlığına yol açan anormal klorür taşınmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (9,10). Bu bölümde KF dışı bronşektaziden bahsedilecektir.

Bronşektazi, akciğerdeki orta ve küçük çaplı hava yollarının (bronşlar) geri dönüşümsüz olarak genişlemesi olarak tanımlanır. Enflamasyon, bronş duvarlarının tahrip olması ve sık sık bakteri kolonizasyonu ile karakterizedir. Durum tek bir lob veya akciğer segmentiyle sınırlı olabilir veya bir veya her iki akciğeri daha yaygın olarak etkileyebilir. Klinik olarak, durum kronik öksürük ve genellikle pürülan olan kronik aşırı balgam üretimi şeklinde kendini gösterir. Şiddetli bronşektazisi olan kişilerde hayatı tehdit eden hemoptizi olabilir ve hırıltılı solunum, kronik solunum

yetmezliği, pulmoner hipertansiyon ve sağ tarafı kalp yetmezliği gibi kronik obstrüktif hava yolu hastalığı özellikleri gelişebilir. Bronşektazi, birçok farklı hastalık varlığı için ortak bir son noktayı temsil eden bir sendrom olarak düşünülebilir (11-13).

İnsidansı ve prevalansı ile ilgili çok güvenilir veri mevcut değildir. Genel olarak, son 50 yılda insidans

Tablo 1. Bronşektazi ile ilişkili nedenler (2).

Enfeksiyonlar

Bakteriyel
B. pertusis
P. aeruginosa
H. influenzae
 Mikoplazma
 Tüberküloz
 Mikobakterium avium kompleks

Viral
 Kızamık
 HIV
 EBV
 İnfluenza
 HTLV-1
 Herpes simplex virüs
 Adenovirüs 7, 21

Mantar
 Aspergilloz

İmmün Yetmezlik

Primer ve Sekonder İmmün yetmezlik
 Kompleman eksikliği
 Waldenstrom makroglobulinemisi
 Hipogammaglobulinemi
 Kronik granümatöz hastalık

Kalıtıl hastalıklar

Kistik fibrozis
 Alfa 1 anti tripsin eksikliği
 Williams-Campbell sendromu
 Swyer-James sendromu
 Mounier-Kuhn sendromu

Klirens Defektleri

İmmotil silia sendromu
 Kartagener sendromu
 Young sendromu

Sistemik hastalıklar

Romatoid Artrit
 Sjögren sendromu
 Ülseratif kolit
 Crohn hastalığı
 Sarı tırnak sendromu
 Çölyak hastalığı

Diğer Nedenler

Toksik Kimyasal maruziyeti
 Gastrik içerik aspirasyonu
 Eroin
 Yabancı cisim
 Pulmoner fibrozis
 Bronşiyal ağaç malformasyonları
 Tümör basısı

azalmıştır. Bununla birlikte, Birleşik Krallık'taki 640 GP uygulamasından elde edilen verilerin kullanıldığı bir çalışmada, bronşektazi tanısı konulan kişilerin görülme sıklığının zaman içinde arttığı bulunmuştur (2004'te risk altındaki 100.000 kişi-yılında 18; 2011'de risk altındaki 100.000 kişi-yılında 32). Sekiz yıllık bir dönemde, hastaların %0.7'sine (27.258 kişi) bronşektazi için bir tanı kodu verilmiştir ve prevalans zaman içinde artmıştır. Prevalans yüksek gelirli ülkelerde genellikle düşüktür, ancak bronşektazinin önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olduğu düşük gelirli ülkelerde çok daha yüksektir (13).

Bronşektazinin prevalansı iyi tanımlanmamıştır ve muhtemelen farklı popülasyonlar arasında önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Antibiyotiklerin kullanılmasının bronşektaziyi etkili bir şekilde tedavi edeceği düşünülüyordu ve bu, düşük şüphe indeksine ve bunun sonucunda da yetersiz tanıya yol açtı. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayar tomografisi (YRBT)'nin ortaya çıkışı tanıyı çok daha kolay hale getirdi ve bronşektazinin solunum yolu hastalıklarının önemli bir nedeni olmaya devam ettiği açıkça ortaya çıktı. Bronşektazinin hayvan modelleri veya bu durumdaki erken patolojik değişikliklere ilişkin çalışmalar yoktur. Bu nedenle bu durumun patofizyolojisi hala iyi tanımlanmamıştır (14).

Bronşektazi gelişiminin en iyi bilinen modeli Cole tarafından tanımlanan "Kısır döngü hipotezi"dir (15). Cole, mukosilyer klirensi bozan ve solunum yollarında enfeksiyona izin veren bir başlangıç olayı (örneğin viral enfeksiyon) olduğunu öne sürmüştür.

Enfeksiyöz patojenler, mukosilyer fonksiyonun daha da bozulmasıyla enflamasyona neden olmuş, bu da bakteriyel çoğalma ve daha fazla enflamasyonla sonuçlanmıştır (Şekil 1).

Böylece ilerleyici akciğer hasarına yol açan ve kendi kendini devam ettiren bir döngü oluşmuştur. Bu modeldeki birincil vurgu mukosilyer klirensin rolü üzerinedir ancak son zamanlarda daha geniş bir yaklaşım benimsenmiştir. İmmün fonksiyon bozukluğunun herhangi bir nedeni potansiyel olarak solunum yolu enfeksiyonunun oluşmasına izin verebilir ve bu da ilerleyici hasara yol açabilir.

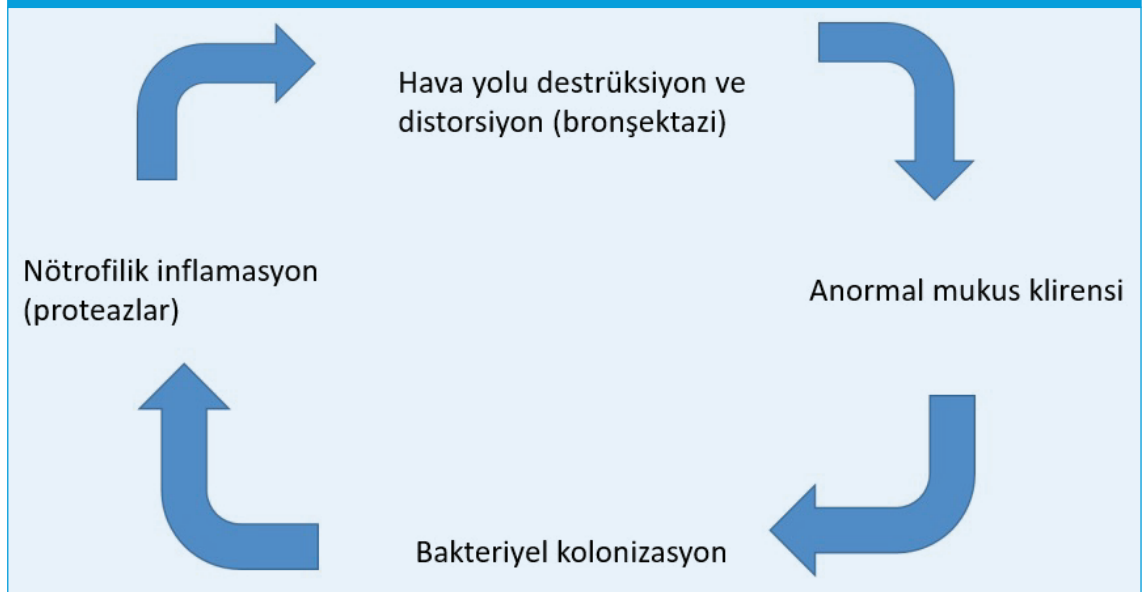
Patofizyoloji;

1. Bakteriyel patojenlerin akciğer üzerindeki etkileri,
2. Konak hücrelerin bu patojenlere verdiği yanıtlar açısından da değerlendirilebilir.

1. Bakteriyel Patojenlerin Akciğer Üzerindeki Etkileri

Bakterilerin en iyi tanımlanan etkisi mukosilyer klirens üzerinedir. *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi yaygın bakteriler, siliyer fonksiyonu inhibe edebilen ve siliyer epitele doğrudan zarar verebilen mediatörler salgılar. Ayrıca, mukoza fonksiyonunu da inhibe edebilirler. *H. influenzae* mukoza üretimini uyarabilir ve hava yolu epiteline doğrudan zarar verebilir. Bu bakterinin solunum epitel hücrelerine ve submukozanın interstisyel dokusuna yapışıp istila edebileceği gösterilmiştir (16,17).

Şekil 1. Cole tarafından tanımlanan "Kısır döngü" hipotezi.



Bakteriler glikoproteinler gibi ürünler salgılayabilir ve bronşektazide çok sayıda nötrofil inflamasyon bölgesine çeken interlökin-8 (IL-8) gibi kemokinlerin salınımını uyurabilir.

P. aeruginosa (ve muhtemelen *H. influenzae*) bakterilerin etrafında geçirimsiz bir matris oluşturan biyofilmler salgılama yeteneğine sahiptir. Bu biyofilmler bakterileri bağışıklık hücreleri ve antibiyotiklerin etkilerinden korur ve altta yatan hava yolunda ciddi hasarla ilişkilidir (18).

2. Konak Hücrelerinin Patojenlere Tepkisi

Nötrofiller, bronşektazili bireylerin balgam ve bronkoalveolar lavajındaki (BAL) ana hücrelerdir. Ayrıca, bronş mukozasının lamina propriyasında yüksek yoğunlukta bulunurlar. Aktive nötrofiller elastaz, metalloproteinazlar ve reaktif oksijen türleri gibi çeşitli mediatörler üretir. Bu mediatörler hava yolu elastinini, bazal membran kolajenini ve proteoglikanı sindirir ve bronş duvarının zayıflamasında ve bunun sonucunda bronşiyal dilatasyonda önemli bir role sahiptir. Nötrofiller tarafından üretilen elastaz epitel hücrelerine de zarar verebilir ve goblet hücre hiperplazisine ve mukus hipersekresyonuna neden olabilir.

Bronşiyal duvar makrofajlar ve lenfositler tarafından infiltre edilir. Makrofajlar nötrofil akışına katkıda bulunur ve ayrıca proteaz salgılar. Lenfositler artmış immünoglobulin üretimi ve immün kompleks seviyeleri ile ilişkilidir. Eozinofiller (az sayıda) ve epitelyal hücreler gibi diğer hücrelerin de bu duruma katkısı olabileceği bildirilmiştir (19-21).

BRONŞEKTAZİDE İNFLAMATUVAR YANIT

Yapılan çalışmalarda, bronşektazide sürekli kronik bir inflamasyonun varlığını ortaya koymaktadır (22). Ülkemizde Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Kliniğinde yapılan bir çalışmada 27 stabil non-kistik fibrozis bronşektazi hastasında semptom skorları, solunum fonksiyonları, anatomik yaygınlık, yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi bronşektazi skorları ve indükte balgamda TNF-alfa ve IL-8 düzeyleri yönünden kesitsel değerlendirme yapılmış ve bronşektazinin sürekli devam eden inflamasyonla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Gene Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Kliniği'nde yapılan diğer bir çalışmada da inhale steroidlerin üç ay süreyle kesilmesinin bronşiyal hiperreaktivitede artışa ve nötrofil apoptozisinde azalmaya neden olduğu, fakat balgam inflamatuvar belirteçlerde herhangi bir değişikliğe neden olmadığı raporlanmıştır (23,24).

Nötrofillerin bronşektazide meydana gelen doku hasarının patogenezinde merkezi bir rol oynadığı düşünülmektedir (25).

Bronşektazili tüm hastalarda mukosilyer klirens bozukluğu ve aşırı balgam üretimi olmasına rağmen, tüm hastalar sürekli olarak bakterilerle kolonize değildir. Çoğunlukta, bakteriyel kolonizasyon ve balgamda inflamasyon belirteçlerinin varlığı aralıktır. Bununla birlikte, bakterilerle kolonizasyonun ve balgamda yüksek düzeyde inflamatuvar belirteçlerin kalıcı olduğu bazı hastalar vardır. Bu hastaların balgamında albümin de dahil olmak üzere büyük miktarlarda serum proteinleri bulunur (26-28).

Bu durum, kapiller geçirgenliğin artmasına ve serum proteinlerinin alveolar boşluğa sızmasına neden olan hava yolu enflamasyonunun derecesini yansıtmaktadır. Ayrıca, bronşektazili hastaların balgamında elastaz ve süperoksit radikalleri gibi yüksek düzeyde nötrofil ürünleri olduğu bulunmuştur (29).

Doku hasarını teşvik etmenin yanı sıra, nötrofil elastazın bakteriyel kolonizasyonu desteklediğine dair güçlü bir kanıt vardır. Buna IgA üzerindeki yıkıcı etkisi aracılık edebilir, böylece akciğer epiteline bakteriyel yapışmaya izin verir (30).

Tsang ve arkadaşları, *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonu olan bronşektatik hastalarda ekshale edilen nitrik oksidin azaldığını bulmuşlardır. Bu durum, bu hastalarda 24 saatlik balgam hacmi ile iyi korelasyon göstermiştir. Bronşektazide ekshale edilen nitrik oksitteki azalmanın potansiyel mekanizmaları arasında hastalıklı dokudan zayıf nitrik oksit difüzyonu, süperoksit ile reaksiyona girerek nitrik oksit tüketimi ve nitrik oksit sentetazın aşağı regülasyonu sayılabilir (31).

Bronşektazi hastalarında nötrofillerin toplanması ve aktivasyonunda bir dizi inflamatuvar aracı rol oynar. Bunlar arasında interlökin 8 (IL-8), interlökin 1β (IL-1β), interlökin 10 (IL-10), interlökin 6 (IL6), tümör nekroz faktörü α (TNF-α) ve lökotrien β4 (LTβ4) bulunmaktadır. TNF-α kemo-atraktanların ekspresyonuna ve IL-8 nötrofil degranülasyonuna yol açar. Bu inflamatuvar araçların kombinasyonu, hava yolu enflamasyonunu indüklemek için sinerjik olarak hareket eder.

Bronşektazi hastalarında hava yolu aşırı duyarlılığı sıklıkla görülür. Akciğerin mukoza temizleme mekanizmasına müdahale ederek bronşektazi patogenezine katkıda bulunabilir, böylece bakteriyel kolonizasyonu teşvik edebilir (2).

Bronşektazide Sınıflama

Bronşektazide patoloji çalışmaları göstermiştir ki temel özellikleri subsegmental hava yollarının genişlemesidir. Bronşiyoller inflamatuvar sürece dahil olur fibrozisin de dahil olduğu parankima hasar gelişir. Pulmoner arterler tromboze ve rekanalize olabilir ancak vasküler kaynak genellikle bronşial arterlerdir.

Reid bronşektazinin üç ana alt tipini tanımlamıştır (Resim 1).

1. Silindirik bronşektazi,
2. Variköz bronşektazi,
3. Kistik bronşektazi (32).

Bronşektazi patolojisi üzerine belki de en iyi çalışma Whitwell (33) tarafından gerçekleştirilmiş olup, Whitwell ardışık 200 akciğer rezeksiyon örneğini incelemiştir. Bronş duvarının inflamatuvar hücrelerle infiltrate olduğunu göstermiştir. Whitwell' de üç alt tip tanımlamıştır.

1. Foliküler bronşektazi,
2. Sakküler bronşektazi,
3. Atektazik bronşektazi (Tablo 2).

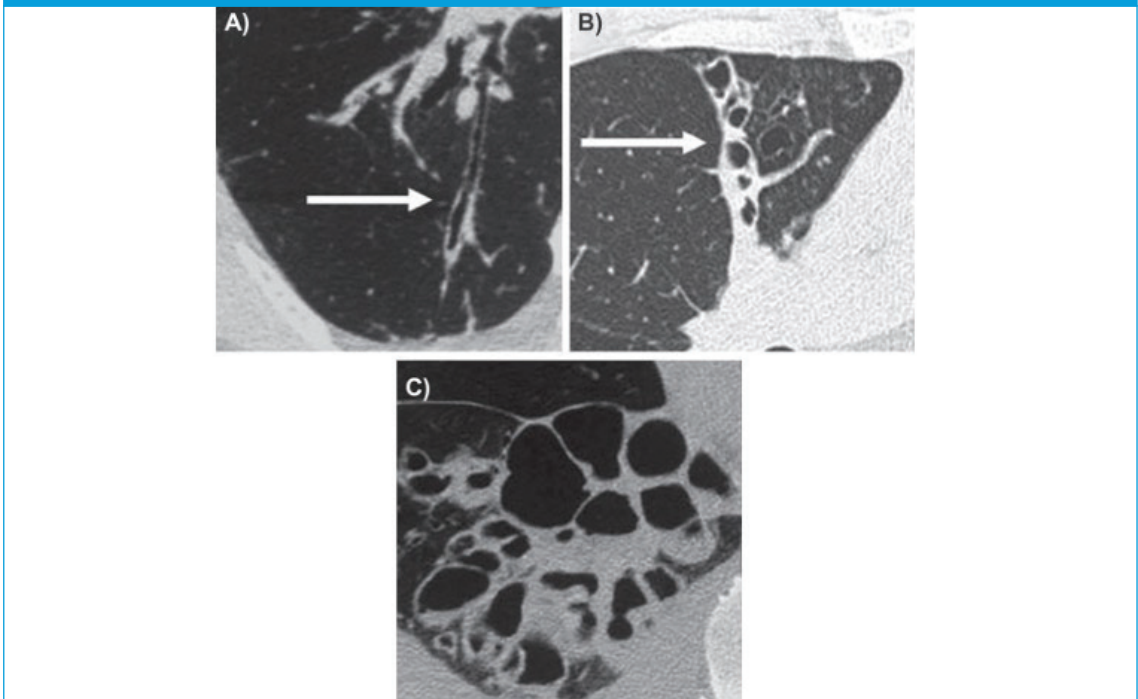
Bununla birlikte, bronşektaziyi bu paternlerden birine atamanın klinik faydası tartışmalıdır ve bugüne kadar hiçbir çalışma bu paternler arasında klinik,

epidemiyolojik veya patofizyolojik bir fark olduğunu göstermemiştir.

BRONŞEKTAZİNİN DAĞILIMI

Bronşektazinin dağılımı farklı patofizyolojik süreçlerle ilişkili olabilir, örneğin alerjik bronkopulmoner aspergilloz klasik olarak santral bronşektazi ile ilişkilidir. Bronşektazi lokalize (yani bir lobla sınırlı) veya jeneralize olarak tanımlanmıştır. En yaygın olarak jeneralizedir ve en sık alt loblarda görülür. Alt lobların tutulumu, enfekte sekresyonların yerçekimine bağlı olarak tutulmasını yansıtır olabilir. Sağ orta lob bronşektazisi tüberküloz bağlamında iyi tanımlanmıştır Sağ orta lob bronşu uzundur, genellikle çatallanma noktasında keskin bir şekilde bükülür ve nispeten küçük kalibredir. Proksimal bronşu bir lenf nodu yakası çevreler ve bu nodların uzun süreli genişlemesine neden olan herhangi bir durum obstrüksiyona ve sekonder bronşektaziye yol açabilir. Bu durum malignite ve nontüberküloz mikobakteriyel enfeksiyonda da (genellikle lingula lobunda) ortaya çıkabilir. Bronşektazinin solunum yolunun bir bölümünde başlayıp daha sonra mı yayıldığı yoksa genel bir süreç olarak mı başladığı genellikle bilinmemektedir. Çocukluk çağı bronşektazisinde kronik rinosinüziti olan olguların oranı da yüksektir. Bir raporda sinüs enfeksiyonunun akciğerlere yayıldığı ve bronşektazi ile sonuçlandığı belirtilmiştir (34).

Resim 1. Reid'in üç bronşektazi formunun YRBT örnekleri: A. Silindirik, B. Variköz ve C. Kistik.



Tablo 1. Bronşektazi sınıflaması (Reid ve Whitwell).**Bronşektazinin önemli patolojik bulguları****Reid bronşiyal dilatasyon sınıflaması**

Silindirik
Variköz
Kistik

Whitwell bronşektazi subtip sınıflaması

Foliküler
Sakküler
Atektazik

KAYNAKLAR

1. Barbosa M, Chalmers JD. Bronchiectasis. *Presse Med.* 2023 Sep 29;104174.
2. Shirawi N, Jahdali H, Shimemeri A. Pathogenesis, etiology and treatment of bronchiectasis. *Annals of Thoracic Medicine.* 2006; 41-51.
3. Imam JS, Duarte AG. Non-CF bronchiectasis: Orphan disease no longer. *Respir Med.* 2020;166:105940.
4. Stoller JK, Hupertz V, Aboussouan LS. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. *GeneReviews®.* Seattle (WA): University of Washington, Seattle; October 27, 2006.
5. Martin LW, Prisco LC, Huang W, et al. Prevalence and risk factors of bronchiectasis in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2021 Oct;51(5):1067-1080.
6. Jiménez Romero AA, Meca Birlanga O, Inoriza B, et al. Williams-Campbell Syndrome: A Rare Case of Bronchiectasis. *Open Respir Arch* 2022; 5: 100217.
7. Behrendt A, Lee Y. Swyer-James-MacLeod Syndrome. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 1, 2023.*
8. Maglione M, Aksamit T, Santamaria F. Paediatric and adult bronchiectasis: Specific management with coexisting asthma, COPD, rheumatological disease and inflammatory bowel disease. *Respirology.* 2019 Nov;24(11):1063-1072.
9. Griesenbach U, Geddes DM, Alton EW. The pathogenic consequences of a single mutated CFTR gene. *Thorax* 1999;54:19-23.
10. Boucher RC. Bronchiectasis: a continuum of ion transport dysfunction or multiple hits? *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1017-1019.
11. José RJ, Loebinger MR. Clinical and radiological phenotypes and endotypes. *Semin Respir Crit Care Med* 2021;42:549-55.
12. Flume PA, Chalmers JD, Olivier KN. Advances in bronchiectasis: endotyping, genetics, microbiome, and disease heterogeneity. *Lancet* 2018;392:880-890.
13. Magis-Escurra C, Reijers MH. Bronchiectasis. *BMJ Clin Evid.* 2015 Feb 25;2015:1507.
14. King P. Pathogenesis of bronchiectasis. *Paediatr Respir Rev.* 2011 Jun;12:104-110.
15. Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword-the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl* 1986;147:6-15.
16. Wilson R, Cole PJ. The effect of bacterial products on ciliary function. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:S49-53.
17. Bandi V, Apicella MA, Mason E, et al. Nontypeable *Haemophilus influenzae* in the Lower Respiratory Tract of Patients with Chronic Bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2114-2119.
18. Whiteley M, Bangera MG, Bumgarner RE, et al. Gene expression in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Nature.* 2001;413:860-864
19. (Eller J, Lapa e Silva JR, Poulter LW, et al. Cells and cytokines in chronic bronchial infection. *Ann N Y Acad Sci.* 1994;725:331-345.
20. Simpson JL, Grissell TV, Douwes J, et al. Innate immune activation in neutrophilic asthma and bronchiectasis. *Thorax.* 2007;62:211-218.
21. Lapa e Silva JR, Guerreiro D, Noble B, et al. Immunopathology of experimental bronchiectasis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1989;1:297-304.
22. Bülbül Y, Erçen Diken Ö, Uğur Chousein EG. ASYOD Akciğer İnfeksiyonları ve Tüberküloz Bilim Kurulu. Ulusal yayınlara ışığında Türkiye'de bronşektazi. *Tuberk Toraks.* 2020;68:48-65.
23. Guran T, Ersu R, Karadag B, Akpınar IN et al. Association between inflammatory markers in induced sputum and clinical characteristics in children with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:362-369.
24. Guran T, Ersu R, Karadag B, Karakoc F et al. Withdrawal of inhaled steroids in children with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J Clin Pharm Ther* 2008;33:603-611.
25. Stockley RA, Hill SL, Morrison HM, Starkie CM. Elastolytic activity of sputum and its relationship to purulence and to lung function in patients with bronchiectasis. *Thorax* 1984;39:408-413.
26. Stockley RA. Bronchiectasis: new therapeutic approaches based on pathogenesis. *Clin Chest Med* 1987;8:481-494.
27. Koh YY, Lee MH, Sun YH, Sung KW et al. Effect of roxithromycin on airway responsiveness in children with bronchiectasis: A double-blind, placebo-controlled study. *Eur Respir J.* 1997;10:994-999.
28. Evans DJ, Greenstone M. Long-term antibiotics in the management of non-CF bronchiectasis: Do they improve outcome? *Respir Med* 2003;97:851-858.
29. Stockley RA. Proteolytic enzymes, their inhibitors, and lung disease. *Clin Sci* 1983;64:119-126.
30. Niederman MS, Merrill WW, Polonski LM, Reynolds HY et al. Influence of sputum IgA and elastase on tracheal cell bacterial adherence. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:255-260.
31. Tsang KW, Leung R, Fung PC, Chan SL. Exhaled and sputum nitric oxide in bronchiectasis: Correlation with clinical parameters. *Chest* 2002;121:88-94.
32. Reid L. Reduction in bronchial subdivisions in bronchiectasis. *Thorax* 1950;5:223-247.
33. Whitwell F. A study of the pathology and pathogenesis of bronchiectasis. *Thorax* 1952;7:213-219.
34. King PT. The pathophysiology of bronchiectasis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2009;4:411-419.