

15. Bronşektazide Uzun Dönem Anti-İnflamatuvar Tedavi

Doç. Dr. Efsun Gonca UĞUR CHOUSEIN

SBÜ, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, İstanbul

ÖZET

Bronşektazi, kronik ve genellikle ilerleyici bir hastalıktır. Özellikle alevlenmeler sırasında kullanılan antibiyotikler tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Ancak, uzun dönem takiplerde kullanılacak tedavi edici ajanlara ihtiyaç vardır. Altta yatan farklı etiyojiler de olsa; hava yolu inflamasyonu, yapısal hava yolu hasarı, bozulmuş mukus klirensi ve hava yolunun mikrobiyal kolonizasyonun oluşturduğu bir kısır döngü bronşektazinin gelişme mekanizmasının temelini ve progresyonunun nedenini açıklamaktadır. Bu kısır döngüyü oluşturan zinciri; anti-inflamatuvar ajanlarla bir yerden kırmak belki de tedavide ve hastalığın progresyonunun önlenmesinde büyük farklılıklar ortaya koyabilecektir.

Bu amaçla; genel anti-inflamatuvarlar, immün-modülatörler, hedefe yönelik ajanlar, mukolitikler ve farklı yollar üzerinden etkili pek çok ajan üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Çalışmalarda hücresel düzeyde ve klinik anlam üzerinde birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Güncel rehberler ve çalışmalar, bronşektazi tedavisinde uzun dönem anti-inflamatuvar tedavilerin rutin kullanımını önermekle birlikte, özellikle olarak seçilmiş hasta gruplarında bu tedavilerin önerilebileceğini ve bu konuda daha fazla sayıda çalışma yapılması gerektiğini vurgulamaktadır.

GİRİŞ

Bronşektazi, bilindiği üzere kronik ve genellikle ilerleyici bir hastalıktır. Maalesef bronşektaziye spesifik lisanslı ilaçlar mevcut değildir. Özellikle alevlenmeler sırasında kullanılan antibiyotikler tedavinin temelini oluşturur. Ancak antibiyotik direnci küresel bir sorun olduğu için antibiyotik olmayan tedavilere acil ihtiyaç vardır (1).

Altta yatan farklı etiyojiler de olsa; hava yolu inflamasyonu, yapısal hava yolu hasarı, bozulmuş mukus klirensi ve hava yolunun mikrobiyal kolonizasyonun oluşturduğu (Cole'un) kısır döngüsü hastalığın temelini ve progresyonunun altında yatan patolojiyi açıklayabilir (Şekil 1A) (2).

Bu kısır döngü, kronik semptomları, fizyolojik solunum bozukluklarını, anormal gaz alışverişini ve hemodinamik bozuklukları beraberinde getirir (3).

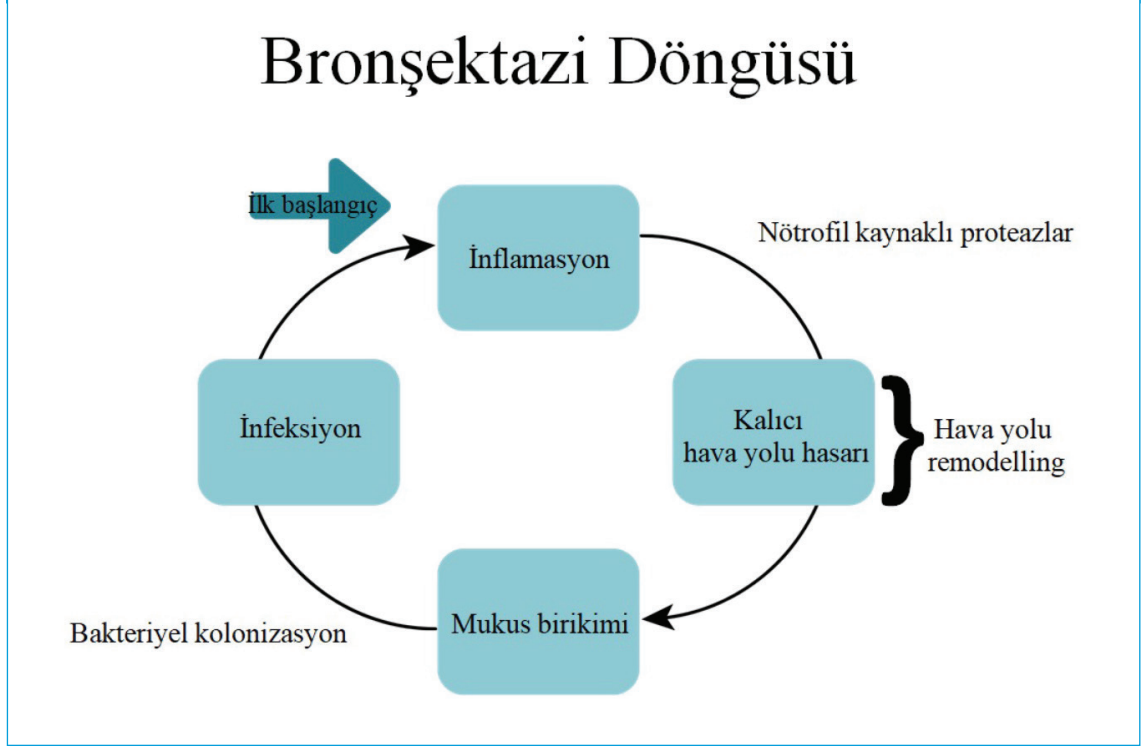
Tedavi hedefleri de öksürüğü ve balgam miktarını, balgamın pürülansını, enfeksiyonların sayısını azaltmak ve sağlıklı ilgili yaşam kalitesini iyileştirmektir (4).

Öyle ise bu kaskadı bir yerinden kırmak; tedavide ve hastalığın progresyonunu önlemedeki hedeflerden biri olmalıdır. Anti-inflamatuvar ilaçlar, bu kaskadı bozabilir, böylece semptomları hafifletebilir ve uzun vadeli pulmoner fonksiyonel kapasitedeki azalmayı yavaşlatabilir (Şekil 1B) (2).

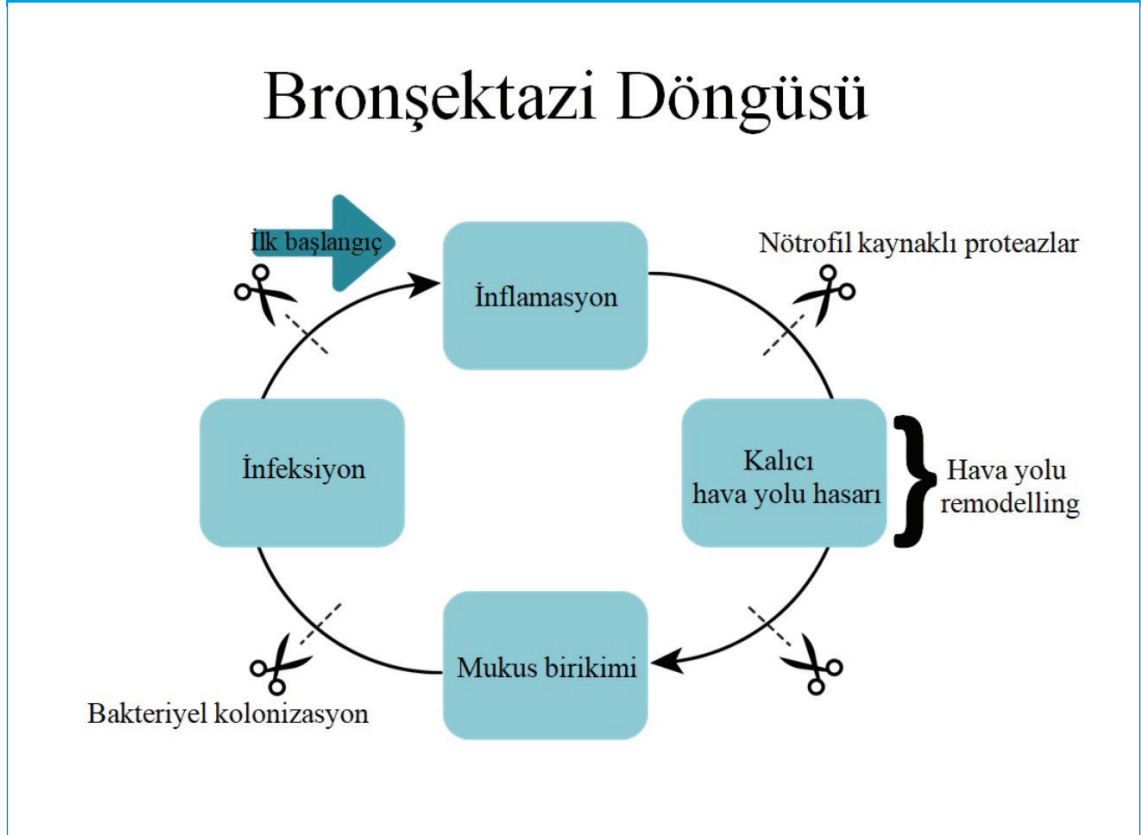
Anti-inflamatuvar tedavinin amacı, semptomları azaltmak ve hastalığın ilerlemesini ve akciğer fonksiyonunun azalmasını sınırlamaktır (5).

Bronşektazinin patogenezi henüz iyi anlaşılmamış olsa da enfeksiyon varlığından bağımsız olarak sekonder gelişen nötrofilik inflamasyonunun patogeneze ön planda olduğu dikkati çekmektedir (4).

Şekil 1A. Cole'un bronşektazideki döngü şeması (2).



Şekil 1B. Tedavi hedefleri; bronşektazideki kısır döngüyü kırmak olmalıdır.



Bronşektazi hastalarının farklı solunum yolu örneklerinde (balgam, bronkoalveoler lavaj veya biyopsi örnekleri) inflamatuvar hücreler ve proinflamatuvar araçlar gözlemlenmiştir. Nötrofiller kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)'da olduğu gibi bronşektazide de etiyojisine bakılmaksızın çoğu hastada bulunan tipik bir inflamatuvar hücredir. Nötrofil kemotaksisi ve aktivasyonu, farklı araçlar tarafından salgılanan interlökin (IL)-8, IL-1 β , IL-17, lökotrien B4 (LTB4), tümör nekroz faktörü (TNF)- α , lipopolisakkarit (LPS), kemotaktik maddeler (trombosit-aktivasyon faktörü ve C5a) ile olur. Ayrıca, nötrofiller tarafından elastaz, peroksidaz ve metalloproteaz gibi diğer moleküllerin salgılanması, antiproteazlarınkinden daha fazladır. Bu, bronşiyal duvarın tahrip olmasına ve enfeksiyona karşı yerel savunma mekanizmalarının bozulmasına neden olur (6).

Bronşektatik hava yolunda nötrofillere ek olarak makrofajlar, lenfositler ve eozinofillerin sayıları artmış olarak saptanır ancak hastalığın gelişimi üzerindeki rolleri yeterince tanımlanmamıştır (6).

Bu bölümde, bronşektazideki kısır döngüyü kırmayı amaçlayan anti-inflamatuvar ajanların tedavide kullanımını ve potansiyel yararlarını inceleyeceğiz. Aynı zamanda gelecekteki ve günümüzdeki tedavi seçeneklerine göz atacağız.

Bronşektazide kullanılması önerilmiş anti-inflamatuvar tedaviler beş ana başlık altında incelenebilir:

1. İnflamatuvar yollar üzerinde geniş immünoşüpresif etkileri olan "genel anti-inflamatuvar tedaviler"
2. Geleneksel olan hücresel etkilerinin yanı sıra "immünomodülatör özelliklere sahip olan anti-inflamatuvar tedaviler"
3. İmmün yanıtın spesifik bir mediatörünü bloke eden "hedefe yönelik anti-inflamatuvar tedaviler"
4. Mukolitikler
5. Diğer anti-inflamatuvar etkileri olan tedavi önerileri.

1. Genel Anti-inflamatuvar Tedaviler

Kortikosteroidler: Kortikosteroidler, pek çok pulmoner hastalığın tedavisinde anti-inflamatuvar veya immünoşüpresif etkileriyle önemli ve hayat kurtaran bir role sahiptir. Kortikosteroidler; inflamatuvar yolağın birçok adımını etkileyerek hücre zarını difüzyonla aşar ve glukokortikoid reseptörlerine bağlanır. Oluşan reseptör-glukokortikoid kompleksi, hücre çe-

kirdeğine girebilir, burada dimerize olur ve glukokortikoid yanıt elementlerine bağlanır. Glukokortikoid yanıt elementleri, ya transkripti baskılayan ya da uyaran genlerle ilişkilendirilmiştir, bu da ribonükleik asit ve protein sentezine yol açar; bu etkilere sırasıyla transrepressiyon veya transaktivasyon denir. Sonuç olarak, bu ajanlar, makrofajlar, eozinofiller, lenfositler, mast hücreleri ve dendritik hücrelerdeki pro-inflamatuvar araçların sentezini de kontrol eden transkript faktörlerini inhibe eder. Başka önemli bir etkisi de birçok inflamatuvar aracının üretiminden sorumlu olan fosfolipaz A2'nin inhibisyonunu sağlamasıdır. Kortikosteroidler, siklooksijenaz-2, indüklenbilir nitrik oksit sentaz ve TNF- α ve çeşitli interlekinler de dahil olmak üzere pro-enflamatuvar sitokinlerin ekspresyonundan sorumlu genleri de inhibe ederler. Kortikosteroidler lipokortin ve prostaglandin ve lökotrien sentezini azaltan ve aynı zamanda siklooksijenaz-2 aktivitesini inhibe eden ve nötrofil göçünü enflamatuvar bölgelere azaltan bir protein olan annexin A1'in upregülasyonunu başlatırlar. Kortikosteroidlerin etkisi hücre içinde meydana geldiği için, etkileri, plazmada tespit edilmediğinde bile devam eder (7).

Tüm steroid hormonları, kolesterol metabolizmasından türetilir. Sistemik kortikosteroid tedavisi genellikle ağız yoluyla, intravenöz olarak veya intramusküler olarak uygulanır. Bu formların kısa süreli kullanımını hayat kurtarıcı olabilir. Ancak düşük dozlarda bile kronik kullanım önemli olumsuz sonuçlarla ilişkilidir ve bu nedenle sistemik kortikosteroidler genellikle kronik durumların tercih edilen tedavisi olamamaktadırlar. Bununla birlikte, alternatif tedavilerle kontrol edilemeyen immünolojik patolojilerde kullanımları bazen kaçınılmazdır (7).

Sistemik steroidlerin uzun dönem kullanılmasının yol açabileceği olası yan etkiler nedeniyle uzun dönem tedavide inhalasyon yoluyla alınan kortikosteroidler, oral yolla alınan kortikosteroidlere göre tercih nedenidir. Çünkü inhaler formdaki steroidler daha hafif yan etkilere sahiptir ve kronik hava yolu hastalıklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılırlar (8).

Yapılan çalışmalarda; inflamatuvar hücreler, kimyasal mediatörler ve doku reaksiyonları dahil olmak üzere hava yolu inflamasyonunun çoğu unsurunun kortikosteroidlerden etkilendiği görülmektedir. Bronşektazide bronş duvarındaki inflamasyon ağırlıklı olarak lenfositleri ve makrofajları tutarken, bronş lümeninde polimorfonükleer lökositler baskındır (6). Kortikosteroidlerin bronşektazide aktive olan

birçok inflamatuvar ve yapısal hücre üzerinde inhibitör etkisi vardır. Örneğin; inflamatuvar hücrelerin solunum yollarına toplanmasını önlerler. Bu nedenle eozinofillerin, T lenfositlerin, mast hücrelerinin ve dendritik hücrelerin sayısını azaltırlar. Kortikosteroidler epitelyal ve endotelyal hücrelerde mediatör salınımını ve ekspresyonunu, vasküler yapılarıdaki mikrovasküler sızıntıyı, anjiyogenezi, mukus bezlerinin sayısını ve bu bezlerden mukus salgılanmasını azaltırlar. Ayrıca, enfeksiyona karşı daha tipik bir hava yolu yanıtına izin vererek daha normal bir epitelyum oluşumunu ve hava yolu yapılanmasını da yeniden sağlayabilirler (6).

İnhaler kortikosteroidler; güçlü antiinflamatuvar özelliklere sahiptir, bu da daha iyi etkinlik ve daha düşük sistemik yan etki sıklığı anlamına gelir. Kortikosteroidlerin etkinlik sıralaması şöyledir: Flutikazon furoat > mometazon > flutikazon propiyonat > beklometazon > siklesonid > budesonid > triamsinolon > funisolidin (6).

Steeroidlerden beklenen tüm bu etkilere rağmen çalışmalara bakıldığında etkinlikleri ile ilgili farklı sonuçlar bildirildiği görülmektedir. İnhaler kortikosteroidlerle ilgili yapılan ilk çalışmalarda dört haftalık yüksek dozda (1000 µg/gün) inhale flutikazon propiyonat uygulamasının, balgamdaki spesifik proinflamatuvar molekülleri (IL-1β, IL-8 ve LTB4) azalttığı gösterilmiştir. Ancak flutikazon ve plasebo grupları arasındaki fark yalnızca IL-1β için istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmış ve klinik veya mikrobiyolojik profilde hiçbir anlamlı değişiklik saptanamamıştır (9).

Budesonid (400 µg, günde iki kez) ile yapılan çift-kör çalışmada ise yalnızca balgamdaki eozinofillerin miktarında önemli ölçüde ve IL-8 miktarında minimal azalma olduğu, nötrofiller, lenfositler, makrofajlar üzerinde ise saptanabilen bir etkisi olmadığı görülmüştür (10).

Kliniğe yansıma açısından bakıldığında da yine balgam pürülansı ve miktarı ile ilgili farklı sonuçlar görülmüştür (6).

Yan etkiler göz önüne alınacak olduğunda bazı klinik çalışmalarda gözlemlenen lokal olumsuz etkilerdeki artışa ek olarak, inhaler kortikosteroid kullanımı *P. aeruginosa* veya tüberküloz dışı mikobakteri enfeksiyonuna yakalanma ve en azından belirli alt gruplarda pnömoni geliştirme olasılığının artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Yüksek çözünürlüklü toraks bilgisayarlı tomografi ile bronşektazinin doğrulandığı, eş zamanlı KOAH ya da astımı olmayan 264 hastadan oluşan

bir grupta Håkansson ve ark. inhaler kortikosteroid kullanan 122 deneğin akciğer fonksiyonlarında daha kötüye gidişat olduğunu saptamışlardır. Genel olarak, nedenini net olarak belirleyememiş olsalar da inhaler kortikosteroid tedavisinin daha yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğunu gözlemlemişlerdir (11).

Tüm bu çelişkili sonuçlara dayanarak ortak bir uzlaşma olmasa da rehberler komorbid KOAH ve astım tanılı olan hastalar dışında uzun dönem tedavide inhaler kortikosteroid kullanımından kaçınılması gerektiği yönünde fikir bildirmişlerdir (6,12,13).

Non steroid anti-inflamatuvar ajanlar: Diğer bir anti-inflamatuvar grup olan non steroid anti-inflamatuvar ajanlar ile ilk yapılan çalışmalarda, bu ajanların proinflamatuvar prostaglandinlerin siklo-oksjenaz yolunun aktivasyonunu non-sellektif olarak bloke ettiği saptanmıştır. Plasebo kontrollü bir çalışmada yüksek doz ibuprofenin kistik fibrozis (KF)'li hastalar üzerindeki etkileri incelenmiş ve bu tedavinin FEV₁'deki azalma hızını düşürdüğü, kilo kayıplarını azalttığı ve iyi tolere edildiği görülmüştür (14).

KF'lilerde durum böyle iken KF dışı bronşektazili kişilerde insan recombinant DNase ile yapılan çalışmalarda pulmoner alevlenmelerin arttığı ve solunum fonksiyonlarında beklenenden daha fazla düşme olduğu görülmüştür (15).

KF dışı bronşektazide oral ve inhaler NSAID tedavisine ilişkin çalışmalarda tedavi grubunda (inhale indometazin) plaseboyla karşılaştırıldığında 14 gün boyunca balgam üretiminde önemli bir azalma ve dispne skorunda anlamlı iyileşme saptanırken, akciğer fonksiyonları veya kan parametreleri arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır (2,16).

2016'da yapılan Cochrane analizinde 25 kronik akciğer hastası (12 kronik bronşit, 8 bronşektazi ve 5 panbronşiyolit) üzerinde, kısa süreli (14 gün) yapılan çalışmadan elde edilen verilere göre, inhaler indometasinin plasebo ile karşılaştırıldığında balgam üretimini azaltmada önemli ölçüde faydalı olabileceğine değinilmiştir. Borg ölçeğinde bronşektazi için klinik olarak önemli fark belirtilmemekle birlikte, KOAH için fark nefes darlığı açısından klinik olarak önemli bulunmuştur. Ancak az sayıda bronşektazili olgu içermesi nedeni ile bronşektazili olgular için kesin sonuçları sınırlamaktadır (2).

Görüldüğü üzere anti-inflamatuvar ajan denilince en sık akla gelen inhaler kortikosteroidler ve NSAID'ler ancak eşlik eden bir astım veya KOAH varlığında; bronş spazmını ve hava yolu obstrüksiyonunu iyileş-

tirebilir. Ne yazık ki, araştırmacılar bu anti-inflamatuvarların akciğer fonksiyonunlarını iyileştirdiğini gösterememişlerdir, ancak yaşam kalitesi üzerinde etkilerini ve 24 saatlik balgam hacmini ve inflamatuvar belirteçleri azalttıklarını gösterebilmişlerdir (5).

2. İmmünomodülatör Özelliklere Sahip Olan Anti-İnflamatuvar Tedaviler

Makrolidler: Makrolidler 50 yıldan beri antimikrobiyal ajanlar olarak klinik kullanımdadır ve farmakokinetik ve dinamik olarak üç alt sınıfı mevcuttur. Bunlar; 14 halkalı makrolidler (Eritromisin, roksitromisin ve klaritromisin); 15 halkalı makrolidler [azitromisin (azolid)] ve 16 halkalı makrolidler (Spiramisin ve josamisin)dir. İçlerinden 15 halkalı azolidler daha az ilaç etkileşimine sahiptir, gastrointestinal tolerabilitesi ve nötrofil içinde konsantrasyonun olma yeterlikleri yüksektir (17).

Makrolidler antimikrobiyal etkilerini protein replikasyonu için gerekli olan ribozomal alt birimlere bağlanarak gram-pozitif, gram-negatif ve hücre içi bakterilere karşı gösterir. Bronşektazide kullanımlarının primer hedefi *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ve *S. pneumoniae*'ya karşı antimikrobiyal aktiviteleridir. Benzer şekilde "atipik" solunum yolu patojenlerine (*Legionella pneumophila*, *Chlamydia* spp. ve *Mycoplasma pneumoniae* dahil) karşı aktiviteleriyle toplum kökenli pnömoninin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar (18,19).

Klaritromisin ve azitromisin, NTM'den *Mycobacterium avium* kompleksine karşı aktivite gösterir ve çoklu ilaç rejimlerinin önemli bileşenlerindedir (20). Ancak tedaviye uyumda ve monoterapi konusunda dikkatli olunmalıdır, direnç geliştirebilir (20).

Bronşektazide makrolidlerin anti-enfektif etkilerinin yanı sıra sekonder kullanım amacı anti-inflamatuvar etkilerinden faydalanmaktır. Makrolidlerin anti-inflamatuvar özellikleri ilk kez 1970'lerde, gözlemsel çalışmalarda steroide bağımlı astımlıların eritromisin ve triasetiloleandomisin reçete edilirken oral kortikosteroid dozunu azaltabildikleri görüldüğünde dikkate alınmıştır (21).

Steroid koruyucu etkisi daha sonraki yıllarda ciddi kortikosteroid bağımlı astımlarda yapılan prospektif çalışmalarla da doğrulanmıştır (22). Ayrıca, steroid koruyucu etkilerine ek olarak eritromisin, klaritromisin veya roksitromisin alan astımlılarda bronş hiperreaktivitesinde de bir azalma görülmüştür (23). Bununla birlikte, 1980'lerde makrolidlerin kullanımı diffüz panbronşiyolit tedavisinde devrim yarattığın-

da, bunların immünomodülatör özellikleri daha yakından incelenmeye başlanmıştır (23).

Bakteriler tarafından üretilen endotoksinler, insan epitel hücrelerini hem doğrudan hem de dolaylı şekilde reseptörler yoluyla NF-kb aktivasyonuna yol açan bir inflamatuvar kaskadı tetikler. NF-kb, IL-6, IL-8, TNF-a (sitokinler) ve intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) dahil olmak üzere proinflamatuvar araçları kodlayan genlerin transkripsiyonunun düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar. İn vitro çalışmalar hem eritromisin hem de klaritromisin NF-kb aktivasyonunu inhibe edebilme kapasitesine sahip olduğunu göstermiştir (23).

İnflamasyon bölgesine toplanan nötrofiller aktif hale gelmekte, proteazların (nötrofil elastaz ve matris metalloproteinazlar (MMP)-9 dahil) ve "oksidatif" reaksiyondan sorumlu reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini tetiklemekte ve lokalize doku hasarına doğru ilerleyerek inflamatuvar sürece sürekli bir uyarı sağlar. İn vitro çalışmalardan yola çıkılarak söylenebilir ki; bronşektazi gibi nötrofillerin hâkim olduğu hava yolu hastalıklarında makrolidler nötrofil fonksiyonunu çeşitli mekanizmalarla modüle edebilmektedirler (23).

Artmış mukus salgısı bronşektazinin bir özelliğidir ve bozulmuş mukosilyer klirens kronik enfeksiyona elverişli bir yerel ortam yol açar. Müsinler (makromoleküler glikoproteinler) mukusun ana bileşenleridir ve bir dizi gen tarafından kodlanır. MUC5AC geni spesifik olarak bronşiyal epitelyal goblet hücreleri tarafından eksprese edilir ve in vitro çalışmalar eritromisin ve klaritromisin lipopolisakkarid kaynaklı artmış MUC5AC gen ekspresyonunu azalttığını göstermektedir. Azitromisin de benzer etkiler göstermektedir. *P. aeruginosa*'nın etkilediği MUC5AC geni üzerinde de benzer etkileri mevcuttur ve insan epitel hücrelerini uyarmıştır (23,24).

Bronşektazili hastalarda makrolid tedavisinin potansiyel faydaları, antimikrobiyal özelliklerinden ve *P. aeruginosa* enfeksiyonu olan hastalarda akut ve kronik inflamatuvar yanıtları aşağı regüle ederek ve aşırı mukus sekresyonunu sınırlayan biyofilm gelişimi üzerindeki etkilerinden kaynaklanmaktadır. Çalışmalar makrolid tedavisinin genellikle iyi tolere edildiğini ve balgam hacmini azalttığını göstermiştir, ancak akciğer fonksiyonu üzerindeki etkisi belirsizdir. Ayrıca, gastrointestinal yan etkiler nedeniyle önemli oranda katılımcının çalışmalardan ayrılmak zorunda kaldıkları da dikkati çekmektedir (23).

Biyofilmlerdeki *P. aeruginosa*; quorum sensing systems (las ve rhl) aracılığıyla virülans faktörlerinin ekspresyonunu ve biyofilm olgunlaşmasını koordine eder (25). Azitromisin in vitro olarak hem las hem de rhl'yi baskıladığı gösterilmiştir (26). Makrolidlerin ayrıca çeşitli *P. aeruginosa* virülans faktörlerini (proteaz, elastaz, lökositidin, piyosiyenin, fosfolipaz C ve ekzotoksin A) baskıladığı da gösterilmiştir. Genel olarak azitromisin bu konuda diğer makrolidlerden daha etkili olduğu gösterilmiştir (27-29).

Azitromisin laboratuvar ortamında, *P. aeruginosa*'nın antibiyotikler üzerindeki akış pompalarını inhibe etme özelliğini azaltarak, potansiyel olarak diğer antimikrobiyal sınıflarının etkinliğini arttırdığı ve sinerjiye katkıda bulunduğu görülmüştür (30).

Son zamanlarda yapılan bir çalışma; uzun süreli makrolid tedavisinin genellikle güvenli olduğunu ve iyi tolere edildiğini bildirmiştir. Bu çalışmada; çalışma grubu ve kontrol grubu arasında advers etki yaşayan katılımcıların sayısı veya tedavi başarısızlığı veya tahammül edilemez yan etkiler nedeniyle çekilen katılımcılar açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Uzun süreli makrolid tedavisi ile en sık bildirilen advers etki sindirim sistemi şikayetleri olup; diğer yan etkiler arasında döküntü, sinüzit, baş ağrısı, soğuk algınlığı ve göğüs ağrısı yer almıştır. Uzun süreli makrolid kullanımının ciddi bir endişesi, yeni pulmoner patojenlerin ortaya çıkması ve hava yolu mikrobiyotası arasında artan antimikrobiyal dirençtir, özellikle uzun etkili makrolid olan azitromisin, solunum yolu organizmaları arasında makrolid direncinde önemli ve sürekli artışlara neden olabilmektedir (24).

Guang-Ying ve ark. tarafından yapılan sistematik inceleme makrolid kullanan hasta grupları arasında yeni balgam patojenlerinin ortaya çıkmasında anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir. Makrolid direncinin plasebo grubuna göre çalışma grubunda kısmen arttığı bildirilmiş, ancak bu nokta parametrelerin çeşitliliği nedeniyle net olarak değerlendirilememiştir. Çünkü; bu meta-analize dâhil edilen çalışmaların farklı süreleri olması, çalışma sürelerinin nispeten kısa olması, analizin nispeten küçük bir örneklem büyüklüğünde (n= 530) yapılmış olması; bireysel verilerin (semptom, semptom süresi, ...) yetersizliği gibi limitasyonları mevcuttu. Öksürük, hemoptizi, diğer St. George's Solunum Anketi (SGRQ) skorları, egzersiz toleransı, mortalite ve makrolid direnci gibi bazı klinik sonuçlar daha fazla araştırma gerektirir (31).

Son on yılda, makrolid antibiyotiklerin antibiyotik dışı etkilerine ve bronşektazi hastalığında hastalık

aktivitesini düzenlemedeki rolüne artan ilgi gözlenmiştir. Makrolidler, balgam hacmini, bronkoalveolar lavaj sıvısındaki IL-8 seviyelerini, toplam bronkoalveolar lavaj hücre sayılarını, nötrofil oranlarını ve günlük balgam üretimini önemli ölçüde azaltabilmektedir. Ayrıca, makrolidler MMP-9'un ekspresyonunu ve aktivasyonunu inhibe edebilirler. Balgam üretimi üzerindeki etkisi ve sitokin salınımının inhibisyonu dışında, makrolidler kronik pseudomonal enfeksiyonlarda quorum sensing'ini baskılayarak virülans faktörlerinin salınımını azaltabilir (32).

Bazı çalışmalarda düşük dozda-uzun süreli roksitromisin; ambroksol hidroklorür ile birleştirildiğinde, bronşektazi hastalarının stabil durumlarındaki toraks bilgisayarlı tomografi (BT) skorlarını iyileştirdiğini gösterilmiştir. Bu nedenle, roksitromisin, stabil durumdaki kistik fibrozis dışı bronşektazi hastalarında; inflamasyonu inhibe edebileceği ve genişlemiş bronşiyal duvar kalınlığını etkileyebileceği hipotezi öne sürülmüş; aynı zamanda SGRQ skorlarının ve alevlenmelerin azaltılabileceği düşünülmüştür (32).

Sonuç olarak, plasebo ve/veya geleneksel tıbbi bakımla karşılaştırıldığında uzun süreli kullanılan makrolidlerin alevlenmeleri azalttığı, yaşam kalitesini ve semptomları iyileştirdiği, pulmoner fonksiyon kaybını durdurduğu ve genellikle güvenli oldukları ve iyi tolere edildikleri gösterilmiştir. Etki ve güvenlik profili temelinde, stabil bronşektazinin tedavisinde uzun süreli makrolid kullanımı mantıklı bir seçenek gibi görünmektedir (24).

Bu sonuçlar, bronşektazinin tedavi rejimlerinde uzun süreli makrolidlerin daha fazla araştırılmasını ön plana çıkarmaktadır. Makrolidlerin KF dışı bronşektazide uzun süreli kullanımı terapötik bir müdahale olarak büyük umut vadetmektedir, ancak KF dışı bronşektazi için rutin olarak önerilmeden önce daha fazla çalışma gerekmektedir (24).

Araştırma öncelikleri arasında; bu tedaviden en fazla fayda sağlayacak hastaları tanımlama, optimal doz ve tedavi süresini belirleme, egzersiz toleransı, hava yolu inflamatuvar parametreler, mikrobiyolojik direnç ve mortalite gibi sonuç ölçüleri kriterlere dahil edilebilir; makrolid direncini inceleme; makrolid olmayan antibiyotiklerle makrolidleri karşılaştırma, kısa etkili ve uzun etkili makrolidler arasındaki farkı değerlendirme ve antimikrobiyal direnç risklerini taşımadan makrolid tedavisinin faydalarını sunmak ve geliştirmek olmalıdır (24).

Makrolidlerin bronşektazide rutin kullanımı mevcut kanıtlara dayanarak desteklenemez ve tolere edilebilirliğini, klinik etkisini, hangi makrolidin en faydalı olduğunu ve makrolide dirençli enfeksiyon riskini değerlendirmek için geniş, randomize, plasebo kontrollü çalışmalara acil ihtiyaç vardır. Bu konu, dünyada ve KF popülasyonunda makrolid direncine ilişkin ortaya çıkan kanıtlar göz önüne alındığında önemlidir (23,33).

Bu nedenle bronşektazi için makrolid önermeden önce non-tüberküloz mikobakteriler (NTM) açısından hastaların taranması ve yan etkiler açısından takipleri önerilir (34).

Hidroksi-Metil-Glutaryl Koenzim-A (HMGCo-A) redüktaz inhibitörleri (Statinler): Artan sayıda kanıtlar, statinlerin pleiotropik etkileri sayesinde bronşektazi hastaları için potansiyel bir anti-inflamatuvar tedavi seçeneği olabileceklerini göstermektedir.

Statinler, inflamasyonu azaltmaları yanında doğal ve adaptif bağışıklık sistemlerinin düzenlenmesinde de etkili olabilmektedirler. Örneğin; statinler, hayvan ve insan deney sistemlerinde nötrofil rekrütasyonunu azaltmaktadır. Yüksek dozda statin tedavisi; nötrofil infiltrasyonunu azaltıp, vasküler bütünlüğü koruyup ve azalmış kemokin üretimi ile akciğer içinde fagositler tarafından ekstrasellüler DNA tuzağının oluşumunu arttırarak enfeksiyonun yayılmasına karşı koruma sağlamıştır. Ayrıca, toplum kaynaklı pnömoniye sahip bireylerdeki gözlemsel çalışmaların bulguları, statin alan hastalarda 30 günlük mortalitede azalma olduğunu göstermiştir (35).

Altmış bronşektazili olgunun; 30'una yüksek dozda atorvastatin (80 mg) ile aktif tedavi verilir, 30 olgunun plasebo aldığı 6 aylık çalışmada; hastalarda Leicester Öksürük Anketi skoru ile değerlendirilen öksürükte iyileşme saptanmıştır. Statinlerin, hava yollarındaki apoptotik nötrofillerin sayısını arttıran, inflamasyonu azaltan potansiyel bir mekanizmaya sahip olduğunu gösterilmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda iki ve daha fazla alevlenme için istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir nispi risk azalması da gözlenmiş, ancak uzun süreli statin tedavisinin alevlenmeleri azaltıp azaltamayacağını belirlemek için çok daha fazla sayıda hasta ile çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (35).

Bir başka statin olan simvastatin ile yapılan ve 58 hastayı kapsayan çalışmada statinlerin, bronşektazi hastalarında öksürüğün kontrol edilmesinde kullanılabilirliğini, ancak akciğer fonksiyon testleri ve egzersiz kapasitesini iyileştirme rolü hakkında daha fazla araştırma ve inceleme gerektiği bildirilmiştir (36).

Rehberlerin tavsiyesi statinlerin bronşektazide rutin olarak önerilmemesi yönündedir (12,13).

3. Spesifik Mediatörleri Bloke Eden Hedefe Yönelik Anti-İnflamatuvarlar

Şu anda inflamatuvar hava yolu hastalıklarında hedefe yönelik tedavilerin faz III denemeleri tam olarak tamamlanmamış olup, ancak nötrofilik inflamasyonu özellikle hedefleyen birçok potansiyel aday ajanın araştırıldığı bilinmektedir. CXC kemokinlerinin ve ilişkili reseptörlerinin (CXCR1/CXCR2), akciğer hastalıklarındaki nötrofilik inflamasyonda anahtar rol oynadığına inanılmaktadır ve bu yolları inhibe eden bir dizi ajan ile çalışmalar yapılmıştır. CXCR2 antagonisti (AZD5069) ile yapılan 45 hastanın tamamlayabildiği bir çalışmada, sabah balgamında mutlak nötrofil hücre sayısını plaseboya göre %69 oranında azalttığı (p= 0.004), ancak bunun kliniğe yansımadağı görülmüştür (37).

Brensocatic (INS1007), oral olarak kullanılan, nötrofil serin proteazlarının aktivasyonundan sorumlu bir enzim olan dipeptidil peptidaz 1 (DPP-1)'nin reversibl inhibitörüdür ve yapılan 24 haftalık çalışmada klinik sonuçlarda iyileşme ile ilişkilendirilmiştir (38).

Anti-IL5 and anti-IL5R α ile yapılan bir başka çalışmada ise bronşektazinin endotipinin ayırımının yapılması gerektiği, eozinofilik endotip varlığında bu ajanların kullanımının eozinofil sayısında belirgin bir azalma yanı sıra forced ekspiratuvar volüm 1.saniye (FEV₁), semptom yükü ve yaşam kalitesinde belirgin bir iyileşme ve yıllık alevlenme sıklığında azalma eğilimi gözlemlendiği bildirilmiştir (39).

Biyolojik bir ajan olan rituksimab (RTX) ve TNF- α inhibitörü kullanan iki grubun karşılaştırıldığı romatoid artrit ilişkili bronşektazisi (RA-BR) olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada uzun süreli takip sırasında RTX ile tedavi edilen grubun çoğunluğunda solunum semptomları stabil kalmış ya da iyileşmiştir (40).

Tahmin edileceği üzere bu ajanların akciğer hastalarında kullanımıyla ilgili başlıca endişeler, fırsatçı enfeksiyonların ortaya çıkma potansiyeli, özellikle mikobakteriyel hastalığın yeniden aktive olmasıdır. Bu nedenle dikkatli hasta seçimi ve takip gerektirir.

4. Mukolitikler

Mukolitiklerin hava yolundaki mukus klirensi üzerindeki etki mekanizmaları ve kliniğe olan yansımaları iyi bilinmektedir. N-asetilsistein (NAC), en bilinen ve üzerinde en fazla çalışma yapılmış mukus üzerine etkili ajanlardan biridir. Solunum hastalıkları

rında yaygın olarak kullanılan bir mukolitik ajandır ve sadece salgı temizliğini artırma özelliğine sahip olmakla kalmaz, aynı zamanda antioksidan ve anti-inflamatuvar etkilere sahiptir. Bununla birlikte, NAC'nin etkinliği ve güvenliği, KF dışı bronşektazide iyi açıklanmamıştır (41).

Mevcut kanıtlara göre NAC'in etkileri özellikle alevlenmelerin ve akciğer fonksiyon parametrelerinin sonuçları açısından da hala tartışmalıdır. Ayrıca, NAC'nin optimal kullanım dozu da hala belirsizdir. Çoğu çalışmada, yüksek dozlarda daha iyi bir etki göstermiş olsa da düşük dozlarda daha iyi bir güvenlik profili ile inflamasyon ve oksidatif stres belirteçlerinin etkilendiği görülmektedir. Ayrıca, NAC geleneksel bir şekilde ağız yoluyla kullanılmasına rağmen, inhalasyon formu ile ilgili değişken sonuçlar ve tolere edilebilirlik bildirilmiştir. NAC, KF dışı bronşektazi hastalarında günlük pratikte yaygın olarak kullanılsa da, hala sağlam kanıt eksikliği vardır (41).

Karbosistein, in vitro serbest radikal temizleme ve anti-inflamatuvar özelliklere sahip bir başka mukolitik ilaçtır ve diğer mukolitiklerden farklı bir etki mekanizmasına sahiptir. Hava yolu mukus temizliğini artırır ve anti-inflamatuvar etkilere sahiptir, bunlar arasında antioksidan özellikler de bulunmaktadır. Karbosistein mukusun viskoelastik özelliklerini etkileyen bir madde olan siyalomüsin içeriğinde bir artışa yol açar. Ayrıca, interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-8 (IL-8) seviyelerini ve nötrofil akışını azaltarak anti-inflamatuvar etki gösterir ve hava yollarına yönelen nötrofilleri azaltır (42). Karbosistein kullanımı, kesmeyi gerektirmeyen yan etkileri ile daha az alevlenme sayısı ve süresi ile sonuçlanmıştır (42).

Daha fazla hasta sayısı ve merkezle yapılacak gelecekteki çalışmalar, mukolitikler ile ilgili akılda kalan gelişmeleri sonlandıracaktır.

5. Diğer Anti-inflamatuvar Etkileri Olan Tedavi Önerileri

Teofilin: Teofilinin mekanizması tam olarak anlaşılmamış olsa da fosfodiesterazı, TNF- α 'yı, lökotrien sentezini inhibe ederek, inflamasyonu ve doğal bağışıklığı azalttığı düşünülmektedir. Ayrıca, adenozin reseptörlerini antagonize ettiği ve akciğer fibroblastlarının TGF- β aracılı dönüşümünü inhibe ettiği saptanmıştır. Teofilin, steroid direnci olan hastalarda histon deasetilaz seviyelerini geri kazandırabilme ve steroidlerin anti-inflamatuvar etkilerini artırabilme yeteneği nedeniyle de faydalı olabilir ancak bronşektazi için henüz büyük ölçekli çalışmalar yapılmamıştır (43).

Vitamin D: Vitamin D reseptörleri, çoğu inflamatuvar hücrede bulunur. Vitamin D'nin geniş spektrumlu anti-inflamatuvar etkileri vardır, sitokin üretimini baskılar, epitel hücrelerinden LL-37 salınımını, in vitro *P. aeruginosa*'nın öldürülmesini artırır, ancak bu gözlemler her zaman klinik olarak anlamlı sonuçlara dönüşmemiştir. Bir İngiliz çalışmasında, bronşektazi hastalarının %50'sinin vitamin D eksikliği olduğu saptanmış, en ciddi eksiklik olan olgularda, en yüksek bakteriyel infeksiyonların (*P. aeruginosa* dahil) geliştiği gözlemlenmiştir ancak yine de Vitamin D replasman çalışmalarını yorumlamak, optimum serum konsantrasyonu ve replasman dozu bilinmediği için zordur (43).

Bitkisel ajanlar: Bir çeşit sarmaşık yaprağı özütü olan Hederacoside C (HH) ve *Coptidis rhizome*'dan elde edilen berberin (CR)'in birleştirilmesiyle elde edilen bir bitkisel ürünün (HHCR); solunum hastalığı olan hayvan modellerinde öksürüğü engelleme ve balgam söktürme etkilerine sahip olduğu gösterilmiştir. HHCR'nin insanlarda solunum hastalıkları üzerindeki terapötik etkileri kronik bronşit ve bronşektazisi olan hastalarda (günde bir kez HHCR ile oral olarak 12 hafta boyunca kullanılarak) SGRQ skorları ve bronşit ciddiyet skorları (BSS) ile değerlendirilmiş; çalışmaya alınan 304 hastada SGRQ skorunda önemli bir iyileşme ve BSS'de önemli bir azalma görülmüştür. Ayrıca, HHCR tedavisinde hastalarda herhangi bir ciddi yan etki meydana gelmemiştir. HHCR, kronik bronşit ve bronşektazi için yeni bir tedavi seçeneği olabilecek bir ajan gibi görünmekle birlikte büyük ölçekli, çift-kör, plasebo kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu aşikardır (44).

Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör: Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF); makrofajlar, T hücreleri, mast hücreleri, doğal öldürücü (NK) hücreler ve epitel hücreleri tarafından salgılanan bir glikoproteindir. Nötrofiller, makrofajlar ve eozinofiller üzerinde çeşitli etkilere sahiptir. NTM'ler, bronşektazinin zorlu bir hasta grubunda rastlanan ve uzun süreli antibiyotik tedavi gerektiren bir durumdur. *Mycobacterium avium*'un balgamdan temizlenmesinde bir yıldan fazla süren antibiyotik tedavisiyle başarı, bildirilen serilerde %13 ila %86 arasında değişmektedir. Bu nedenle antibiyotiklere eklenen diğer tedaviler faydalı olabilir. *M. avium* tedavisine eklenen ekzojen GM-CSF'nin eradikasyonu in vitro olarak artırıldığı gösterilmiştir.

Pulmoner alveoler proteinozis, GM-CSF'ye karşı antikörlerin varlığıyla karakterize nadir bir akciğer hastalığıdır ve bu hastalığın tedavisinde GM-CSF zaten klinik olarak kullanılmaktadır. Hazırda bulunan bu ajanının bronşektazi ile ilgili klinik çalışmalarda araştırılması çok daha hızlı mümkün olabilecek gibi görünmektedir (43).

Fosfodiesteraz 4 inhibitörleri: Bronşektazi ile KOAH arasında önemli bir örtüşme vardır. Bronşektazi tanısı konan hastaların %50'si KOAH için geçerli olan spirometrik kriterleri karşılar. Ayrıca, ağır KOAH'lı olan insanların da %60'ı bronşektazi için tanımlanmış radyolojik kriterleri karşılar. Bu durum, genellikle sigara öyküsü olmayan bronşektazi hastalarında da hava yolu obstrüksiyonunun ortaya çıkabilmesi ve muhtemelen geleneksel KOAH'tan farklı bir patofizyolojiyi takip etmesi nedeniyle karmaşıktır. Bununla birlikte, KOAH'taki düşünülebilecek terapötik fikirler, bronşektazisi olan bazı hastalara da aktarılabilir. Roflumilast, KOAH'lı hastalarda kronik bronşite ve yüksek atak sayısına sahip hastalarda atakları azaltan geniş spektrumlu bir anti-inflamatuvar ajan ve fosfodiesteraz 4 inhibitörüdür. Kronik bronşit aynı zamanda bronşektazinin karakteristik bir özelliği olduğundan, bu ajanın bronşektazi tedavisi için de düşünülmesi mantıklıdır, ancak bronşektazi konusunda doğrudan destekleyici yeterli klinik veya in vitro veri henüz bulunmamaktadır (NCT01580748) (43).

Diet: Baay tarafından yapılan 44 stabil bronşektazili hastayı kapsayan çalışmada bir grup hastaya günlük tedavi ve beslenmelerine ek olarak altı ay boyunca EPA (eikosapentaenoik asit) 180mg ve DHA (dokozaheksanoik asit) 120 mg içeren OMEGA-3 EPA/DHA oral yola verilmiştir. Her ne kadar çaişmeye alınan hastalarda bronşektazinin primer nedeni bilinmese, takip süresi kısa olsa ve bias nedeni olabilecek beslenme, yiyecek türleri veya egzersizin sonuç üzerindeki olası etkileri çalışmanın önemli limitasyonları da olsa; balık yağı kaynaklı OMEGA-3, anti-inflamatuvar etkisi ile stabil bronşektazi hastalarında alevlenme hızını azaltabilir, FEV₁'i ve CAT skorunu iyileştirebilir gibi görünmektedir (45).

Mikrobiyata: *Rothia mucilaginosa*, ağız boşluğunda ve aynı zamanda kronik hastalıklarda alt solunum yollarında sıkça saptanan, in vitro (üç boyutlu hücre kültürü modeli) ve in vivo (fare modeli) denemelerde patojenler veya lipopolisakaritler tarafından tetiklenen pro-inflamatuvar tepkileri inhibe edici bir etkiye sahip olduğu saptanan bir mikroorganizmadır.

Bronşektazili kişilerin bir kohortunda *Rothia* türlerinin sayısal fazlalığı, balgamda pro-inflamatuvar belirteçler (interlökin (IL)-8 ve IL-1 β) ile matriks metalloproteinaz (MMP)-1, MMP-8 ve MMP-9 ile negatif olarak ilişkilendirilmiştir. Çalışmalar, *R. mucilaginosa*'nın I κ B α 'nın fosforilasyonunu azaltarak ve sonuç olarak NF- κ B hedef genlerinin ifadesini düşürerek NF- κ B yolak aktivasyonunu inhibe ettiğini ortaya koymuştur. Bu bulgular, alt solunum yollarında *R. mucilaginosa*'nın varlığının inflamasyonu potansiyel olarak hafifletebileceğini ve bu durumun bronşektazinin de içinde bulunduğu bir grup kronik solunum hastalığının şiddeti ve ilerlemesi üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir (46).

SONUÇ

Bronşektazi tedavisi alanında son zamanlarda elde edilen ilerlemelere rağmen, yeni tedavi seçenek arayışı hala önemli bir gerekliliktir. Mevcut ve gelecekteki çalışmalarda; nötrofillere işlevlerini yeniden kazandırma ve inflamasyonu azaltma konusunda etkili bir yaklaşım aranmalıdır. Bu çağda gerçekten "bronşektazi için çözüm" aranacak ise, öngörülen tedaviler antibiyotiklerin ötesine geçip, dikkatle tanımlanmış hasta gruplarını hedefleyen ve klinik sonuçları iyileştirmeyi amaçlayan bir tıbbi yaklaşım içermelidir.

KAYNAKLAR

1. Giam YH, Shoemark A, Chalmers JD. Neutrophil dysfunction in bronchiectasis: An emerging role for immunometabolism. *Eur Respir J* 2021; 58: 2003-157.
2. Pizzutto SJ, Upham JW, Yerkovich ST, Chang AB. Inhaled non-steroid anti-inflammatories for children and adults with bronchiectasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; 1: CD007525.
3. Singh P, Katoch CDS, Vardhan V, et al. Functional impairment in bronchiectasis: Spirometry parameters versus St. George's Respiratory Questionnaire scores: Any co-relation? *Lung India*. 2021;38(6):545-551.
4. Sidhu MK, Mandal P, Hill AT. Bronchiectasis: An update on current pharmacotherapy and future perspectives. *Expert Opin. Pharmacother* 2014;15(4):505-525.
5. Lesan A, Lamle AE. Short review on the diagnosis and treatment of bronchiectasis. *Medicine And Pharmacy Reports*. 2019; 92(2): 111-116.
6. Martínez-García MÁ, Oscullo G, García-Ortega A, et al. Inhaled Corticosteroids in Adults with Non-cystic Fibrosis Bronchiectasis: From Bench to Bedside. A Narrative Review. *Drugs*. 2022; 82: 1453-1468.
7. Williams DM. *Clinical Pharmacology of Corticosteroids*. *Respiratory Care*. 2018; 63 (6): 655-670.

8. Donahue JG, Weiss ST, Livingston JM, et al. Inhaled steroids and the risk of hospitalization for asthma. *JAMA*. 1997;277(11):887.
9. Tsang KW, Ho PL, Lam WK, Ip MS, Chan KN, Ho CS, et al. Inhaled fluticasone reduces sputum inflammatory indices in severe bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(3):723-727.
10. Hernando R, Drobnic ME, Cruz MJ, Ferrer A, et al. Budesonide efficacy and safety in patients with bronchiectasis not due to cystic fibrosis. *Int J Clin Pharm*. 2012;34:644-650.
11. Håkansson KEJ, Fjaellegaard K, A, Sin MD, et al. Inhaled Corticosteroid Therapy in Bronchiectasis is Associated with All-Cause Mortality: A Prospective Cohort Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021; 16: 2119-2127.
12. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, De Soyza A, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax* 2019;74 (1):1-69.
13. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700629.
14. Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, et al. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 848-854.
15. O'Donnell AE, Barker AF, Ilowite JS, et al. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. *rhDNase Study Group*. *Chest* 1998; 113: 1329-1334.
16. Kapur N, Chang AB. Oral non steroid anti-inflammatories for children and adults with bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD006427.
17. Murphy DM, Forrest IA, Curran D, et al. Macrolide antibiotics and the airway: antibiotic or non-antibiotic effects? *Expert Opin Investig Drugs* 2010; 19: 401-414.
18. Lim WS, Baudouin SV, George RC, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* 2009; 64: Suppl. 3, iii1-iii55.
19. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44(2): 27-72.
20. Griffith DE, Brown-Elliott BA, Langsjoen B, et al. Clinical and molecular analysis of macrolide resistance in *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174: 928-934.
21. Itkin IH, Menzel ML. The use of macrolide antibiotic substances in the treatment of asthma. *J Allergy* 1970; 45: 146-162.
22. Zeiger RS, Schatz M, Sperling W, et al. Efficacy of troleanomycin in outpatients with severe, corticosteroiddependent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 66: 438-446.
23. Smith DJ, Chang AB, Bell SC. Anti-inflammatory therapies in bronchiectasis In: R.A. Floto, C.S. Haworth, eds. *Bronchiectasis*, vol 52. 1st ed. Lausanne, Switzerland; 2011: 233-238.
24. Terpstra LC, Altenburg J, Doodeman HJ, Sabogal Piñeros YS, et al. The effect of azithromycin on sputum inflammatory markers in bronchiectasis. *BMC Pulmonary Medicine* (2023) 23:151.
25. Smith RS, Iglewski BH. *P. aeruginosa* quorum-sensing systems and virulence. *Curr Opin Microbiol* 2003; 6: 56-60.
26. Tateda K, Ishii Y, Kimura S, et al. Suppression of *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing systems by macrolides: a promising strategy or an oriental mystery? *J Infect Chemother* 2007; 13: 357-367.
27. Mizukane R, Hirakata Y, Kaku M, et al. Comparative in vitro exoenzyme-suppressing activities of azithromycin and other macrolide antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 528-533.
28. Molinari G, Guzman CA, Pesce A, et al. Inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* virulence factors by subinhibitory concentrations of azithromycin and other macrolide antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31: 681-688.
29. Kita E, Sawaki M, Oku D, et al. Suppression of virulence factors of *Pseudomonas aeruginosa* by erythromycin. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27: 273-284.
30. Sugimura M, Maseda H, Hanaki H, et al. Macrolide antibiotic-mediated downregulation of MexAB-OprM efflux pump expression in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 4141-4144.
31. Guang-Ying Z, Qing H, Xiang-Lian L, Ya-Nan Y, et al. Prolonged treatment with macrolides in adult patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Pulm Pharmacol Ther*. 2014 ;29 (1):80-8.
32. Liu J, Zhong X, He Z, Wei L, et al. Effect of Low-Dose, Long-Term Roxithromycin on Airway Inflammation and Remodeling of Stable Noncystic Fibrosis Bronchiectasis. *Mediators of Inflammation*; 2014;2014: 708608.
33. Wu Q, Shen W, Cheng H, Zhu X. Long-term macrolides for non-cystic fibrosis bronchiectasis: A systematic review and meta-analysis. *Respirology* (2014) 19: 321-329.
34. Chang AB, Bell SC, Byrnes CA, et al. Chronic suppurative lung disease and bronchiectasis in children and adults in Australia and New Zealand. *Med J Aust* 2010; 193: 356-65.
35. Mandal P, Chalmers JC, Graham C, Harley C, et al. Atorvastatin as a stable treatment in bronchiectasis: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2014; 2: 455-63.
36. Rauf A, Naqvi SSA, Sharif MI, Alam M, et al. Role of statins in controlling cough and improving lung function and exercise capacity in bronchiectasis patients. *Professional Med J* 2020; 27: 885-90.
37. De Soyza A, Pavord I, Elborn JS, Smith D, et al. A randomised, placebo-controlled study of the CXCR2 antagonist AZD5069 in bronchiectasis. *Eur Respir J* 2015; 46: 1021-1032.
38. Chalmers JD, Haworth CS, Metersky ML, et al. Phase 2 trial of the DPP-1 inhibitor brensocaticin in bronchiectasis. *N Engl J Med*. 2020;383(22):2127-2137.
39. Rademacher J, Konwert S, Fuge J, Dettmer s, et al. Anti-IL5 and anti-IL5R α therapy for clinically significant bronchiectasis with eosinophilic endotype: a case series. *Eur Respir J* 2020; 55: 1901333.
40. Yusof MYM, Iqbal K, Darby M, Lettieri G, et al. Effect of rituximab or tumour necrosis factor inhibitors on lung infection and survival in rheumatoid arthritis-associated bronchiectasis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(10):2838-2846.

41. Ai Luo A, Liu X, Hu Q, Yang M, et al. Efficacy of N-acetylcysteine on idiopathic or postinfective non-cystic fibrosis bronchiectasis: A systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open* 2022; 12: e053625.
42. Minov J, Stoleski S, Petrova T, Vasilevska K, et al. Effects of a Long-Term Use of Carbocysteine on Frequency and Duration of Exacerbations in Patients with Bronchiectasis. *Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2019; 7(23):4030-4035.
43. Chalmers JD, Chotirmall SH. Bronchiectasis: new therapies and new perspectives. *Lancet Respir Med*. 2018;6(9):715-726.
44. Hong G, Kim Y, Park SJ, Lee SY, et al. Effects of a Mixture of Ivy Leaf Extract and Coptidis rhizome on Patients with Chronic Bronchitis and Bronchiectasis. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021;18, 4024.
45. Baay AS. The Role of Omega-3 EPA/DHA Oral Soft gel in The Treatment of Stable Bronchiectasis. *Medical Journal of Babylon*. 2016;13(4): 818-825.
46. Rigauts C, Aizawa J, Taylor SL, Rogers GB, et al. *Rothia mucilaginosa* is an anti-inflammatory bacterium in the respiratory tract of patients with chronic lung disease. *Eur Respir J* 2022; 59: 2101293.