

# N-Asetilsistein Tedavisinin Bronşektazi Hastalarında 8-OHDG, İmmünoglobulinler, CRP, Prokalsitonin, Prolidaz ve Oksidatif Stres Düzeylerine Etkisi

## Effects of N-Acetylcysteine Therapy on 8-OHDG, Immunoglobulins, CRP, Procalcitonin, Prolidase and Oxidative Stress Levels in Bronchiectasis Patients

Nihayet BAYRAKTAR<sup>1</sup> , Kudret BADEM<sup>1</sup> , Hamdiye TURAN<sup>2</sup> , Mehmet BAYRAKTAR<sup>3</sup> 

<sup>1</sup>Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

<sup>2</sup>Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

<sup>3</sup>Harran Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

### Öz

**Amaç:** Bronşektazi giderek daha fazla tanınan ve bronşların kalıcı ve geri dönüşümsüz genişlemesi olarak tanımlanan bir hastalıktır. Akciğerin hava yollarının aşırı mukus birikmesine yol açtığı, akciğerlerin enfeksiyona karşı daha savunmasız olduğu uzun vadeli bir durumdur. Çalışmamızda N-asetilsistein (NAC) kullanan ve kullanmayan bronşektazi hastalarında 8-hidroksi deoksi guanozin (8-OHDG), C-Reaktif Protein (CRP), immünoglobulinler (IgA, IgG, IgM), prokalsitonin, prolidaz enzimi ve oksidatif stres belirteçlerinin serum düzeylerinin bronşektazi hastalarının tanı ve takibinde yararlı olup olmayacağını incelemeyi amaçladık.

**Materyal ve metod:** Bronşektazi hastalarından NAC kullanan 30 hasta, NAC kullanmayan 30 hasta ve 30 sağlıklı kontrol grubu olarak seçildi. Analiz sonucunda 8-OHDG, Prolidaz, seviyeleri ELISA yöntemi ile çalışıldı. TAS, TOS, OSI düzeyleri spektrofotometrik Rel Assay marka ticari kitleler kullanılarak ölçüldü. IgA, IgM ve IgG Siemens markalı Advie center cihazında, prokalsitonin ve CRP Atellica CH cihazında çalışıldı. Elde edilen verileri SPSS 22.0 (SPSS® for Windows Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak istatistiksel analizleri yapıldı.

**Bulgular:** Bu çalışmada N-Asetilsistein tedavisi alan ve almayan bronşektazili hasta gruplarında 8-OHDG, prolidaz, TOS, OSI, IgG ve IgA düzeylerinin daha yüksek olduğu bulundu. Ayrıca toplam antioksidanın diğer gruplara göre daha yüksek olduğu görüldü. IgG solunum yollarının konak savunma sisteminin önemli bir bileşeni olarak kabul edilirken, yüksek IgA düzeylerinin enfeksiyon riskinin azalmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda bu biyobelirteçlerin NAC tedavisi almayan bronşektazili hastalarda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ( $p<0.001$ ). TAS düzeylerindeki azalma bronşektazi varlığında antioksidan savunmanın zayıfladığını göstermektedir.

**Sonuç:** Bu çalışmada NAC kullanmayan bronşektazili hastalarda 8-OHDG, prolidaz, TOS, OSI, IgG ve IgA değerlerinin diğer gruplara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. TAS bronşektazi varlığında toplam antioksidan düzeyinin azaldığını göstermektedir. IgG, solunum yolunun konak savunma sisteminin önemli bir bileşenidir. IgA düzeyi enfeksiyon riski daha fazladır. Çalışmamızda NAC kullanmayan bronşektazi hastalarında 8-OHDG, prolidaz, TOS, OSI, IgG ve IgA değerleri diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur. TAS bronşektazi varlığında total antioksidan seviyesinin azaldığını göstermektedir. Analiz sonucunda 8-OHDG, TOS, OSI, Prolidaz, IgA, prokalsitonin ve CRP seviyeleri NAC kullanmayan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). IgM seviyesi ise NAC kullanmayan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ( $p<0.001$ ). Çalışma, NAC'ın incelenen değişkenleri önemli ölçüde etkilediğini gösterdi. Bu biyobelirteçlerin tanı ve takip parametrelerinin önemli bir bileşeni olabileceği ve tedaviye katkı sağlayacağını ümit ediyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Bronşektazi, N-Asetilsistein, 8-OHDG, Prolidaz

### Abstract

**Background:** Bronchiectasis is defined as the permanent and irreversible dilatation of the bronchi. It is a long-term condition in which the lung airways are excessively mucus-filled, making the lungs more vulnerable to infection. In our study, we aimed to investigate whether the serum levels of 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHDG), C-Reactive Protein (CRP), antibodies (IgA, IgG, IgM), procalcitonin, prolidase enzyme and oxidative stress markers would be useful in the diagnosis and follow-up of bronchiectasis patients having taken N-acetylcysteine (NAC).

**Materials and Methods:** The study included 30 bronchiectasis patients taking NAC therapy, 30 ones without NAC therapy and 30 healthy control groups. Their serum 8-OHDG, Prolidase levels were studied by ELISA method. Serum antioxidants levels such as TAS, TOS, OSI were also measured using spectrophotometric method using Rel Assay brand commercial kit. Serum antibodies (IgA, IgM and IgG) were studied on the Siemens brand Advie center device, and procalcitonin and CRP were determined by the Atellica CH device. Statistical analysis of the obtained data was performed using the SPSS 23.0 (SPSS® for Windows Chicago, IL, USA) package program.

**Results:** In this study, it was found that 8-OHDG, prolidase, TOS, OSI, IgG and IgA levels were higher in bronchiectasis patients groups with and without N-Acetylcysteine therapy. In addition, it was observed that total antioxidant compared to other groups. While IgG is considered an important component of the host defense system of the respiratory tract, it has been thought that high IgA levels may be associated with decreased risk of infection. In our study, it was observed that these biomarkers were significantly higher in bronchiectasis patients who did not get NAC therapy compared to other groups ( $p<0.001$ ). The decrease in TAS levels indicates that antioxidant defense is weakened in the presence of bronchiectasis.

**Conclusions:** In this study, 8-OHDG, prolidase, TOS, OSI, IgG and IgA values were found to be higher in bronchiectasis patients who did not use NAC compared to other groups. TAS shows that the total antioxidant level decreases in the presence of bronchiectasis.

As a result of the analysis, 8-OHDG, TOS, OSI, Prolidase, IgA, procalcitonin and CRP levels were found to be statistically significantly higher compared to the groups not using NAC ( $p<0.001$ ). IgM level was found to be statistically significantly lower compared to the groups not using NAC ( $p<0.001$ ). The study showed that NAC significantly affected the variables studied. We hope that these biomarkers can be an important component of diagnostic and follow-up parameters and contribute to treatment.

**Keywords:** Bronchiectasis, N-Acetylcysteine, 8-OHDG, Prolidase

### Sorumlu Yazar/Corresponding Author

**Dr. Mehmet BAYRAKTAR**  
Harran Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji  
Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: mrtmehmet@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 22.08.2024

Kabul tarihi / Accepted: 15.11.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1537146

*Çalışma 33. Uluslararası Biyokimya Kongresi, 26/11/2022 İzmir'de poster bildirisi olarak sunulmuştur. Çalışma lisansüstü tezden üretilmiştir (2022 tarihli ve Ulusal Tez Merkezi tez numarası 717562).*

## Giriş

Bronşektazi, solunum yollarının genişleyemediği ve gevşeyip yara izi oluşturduğu ve böylece yaptıkları mukusu temizleme yeteneğini kaybettiği bir durumdur. Tedaviyi ve prognozu etkileyen birkaç olası nedenden kaynaklanabilir. Bronşektazi genellikle tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu ve kronik mukopürülan balgam üretimi ile kendini gösterir. Karakteristik özellikler, anormal şekilde genişlemiş kalın duvarlı bronşların iltihaplanması ve bakteriler tarafından kolonize edilmesidir. Semptomlar kronik öksürük, mukopürülan balgam üretimi, hemoptizi, nefes darlığı ve yorgunluğu içerir. Bronşektazi, her yaştan insanı etkileyen, kadınlarda ve 60 yaş üstü kişilerde daha sık görülür ve görülme sıklığı giderek artmaktadır (1). Bronşektazinin altında yatan neden dünyanın bölgelerine göre büyük farklılıklar gösterebilir. Bronşektazi tanısı klinik olarak konulur ve toraksın yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografisi (YRBT) ile doğrulanır. İlerleyici akciğer hasarı, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonun ve kötü düzenlenmiş bir inflamatuvar yanıtın 'kısır döngüsünden' kaynaklanır. Hastalık sürecinin iki aşaması var gibi görünüyor, hastalığı başlatan ilk saldırı ve ardından tekrarlayan enfeksiyon ve ilerleyici akciğer hasarını kapsayan devam eden inflamatuvar süreç. Doğuştan ve kazanılmış bağışıklıktaki anormallikler her iki aşamada da bronşektaziye zemin hazırlayabilir. Bakteriyolojik olarak en yaygın etkenler arasında *Pseudomonas spp*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* yer alır (2,3). Hastalığı doğrulamak için altın standart, göğsün yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi taramasıdır. Volümetrik bilgisayarlı tomografi daha iyi duyarlılığa sahiptir ancak daha yüksek radyasyon dozları içerebilir. Tipik olarak, yüksek uzamsal frekanslı yeniden yapılandırma algoritması kullanılarak elde edilen ince kesitli (<1 mm) dilimler kullanılmalıdır (4,5). Akut bronşektazi alevlenmelerinin en önemli olan nedeni mukosilyerklirensin bozulmasıyla takiben oluşan bakteriyel kolonizasyonu ve tekrarlayan enfeksiyonlardır. Bunun sonucunda hastaların hastaneye yatış sayı ve süreleri de artmaktadır (6). Oksidatif (OS), hücrelerde ve dokularda oksijen reaktif türlerinin (ROS) üretimi ve birikmesi ile biyolojik bir sistemin bu reaktif ürünleri detoksifiye etme yeteneği arasındaki dengesizliğin neden olduğu bir olgudur. Bu dengesizlik ve aşırı ROS üretiminin hücre fizyolojisi için olumsuz sonuçlara neden olur (7). OS ayrıca lipitlere, proteinlere ve DNA'ya zarar veren yüksek hücre içi ROS seviyelerini ifade eder. Bunun yanında 8-hidroksideoksiguanozin, DNA'nın oksidatif hasarı için bir biyobelirteç olarak kabul edilir (6). İmmün yetmezliği olan hastalarda yüksek serum IgG düzeyi, akciğer tutulumunu iyileştirdiğini göstermiştir (8) İmmün yetmezliği olan hastalarda sinopulmoner enfeksiyonların sıklığını ve bu enfeksiyonlar sonucunda solunum yollarında meydana gelen patolojik değişiklikleri değerlendirmek için yapılan bir çalışmada IgG 800 mg/dL üzerinde olan olgularda anlamlı olmamakla birlikte bronşektazi oranı daha düşük bulunmuştur.

Bunun hasta sayısının azlığından kaynaklandığı düşünülmüştür (8-10). CRP ve toplam beyaz hücre sayısı gibi sistemik inflamatuvar belirteçlerin yükselmesinin, Bir akut faz proteini olan CRP, inflamasyonun bir belirteci olarak akciğer tarafından üretilir ve çeşitli hastalıklarda inflamasyonun varlığını ve şiddetini değerlendirmek için bir teşhis aracı olarak kullanılır. CRP 'nin toplam beyaz kan hücre sayısı gibi sistemik inflamatuvar belirteçlerin yükselmesi, hastalığın yaygınlığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (9,10). Prokalsitonin (PCT), hiperkalsemiye yanıt olarak salgılanan hipokalsemik etkili bir hormon olan kalsitoninin öncüsüdür ve sağlıklı bireylerde prokalsitonin kalsitonin geni (CALC-I) tarafından sentezlenir. Prokalsitoninin bronşektazide bir biyobelirteç olarak kullanımı, az sayıda çalışma katılımcısı ile sınırlandırılmıştır. Bu çalışmalar, stabil ve stabil olmayan bronşektazili hastalarda serum prokalsitonin ilişkisini araştırmıştır. Bronşektazili hastaların çoğunda serum prokalsitonini düşük bulundu ve CRP gibi diğer sistemik inflamatuvar belirteçlerle korele değildi (11,12). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından esansiyel ilaç olarak kabul edilen NAC, mukus viskozitesini azaltmak için mukus proteinlerinin disülfid bağlarını hidrolize eden ve böylece temizlenmesini kolaylaştıran yaygın bir mukolitik ilaçtır. NAC'nin faydalı etkileri sadece mukolitik etkisinden değil, aynı zamanda antioksidan ve antibakteriyel potansiyellerinden de kaynaklanabilir (13). NAC bronşektazili hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır; ancak klinik etkinliği ve güvenliği iyi incelenmemiştir ve yeterli kanıt yoktur (14). Çalışmamızda NAC kullanan bronşektazi hasta serumlarındaki 8-OHdG, CRP, Ig, prolidaz, prokalsitonin aktivitesi ve OS belirteçlerin değerleri ve bu belirteçlerin tanı ve tedavide önemini inceledik. Çalışma bronşektazi hastalarda NAC'nin etkililiği ve güvenliğine ilişkin kanıt katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

## Materyal ve Metod

### Hasta Gurubu

Çalışmamızda göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran bronşektazi hastaları NAC kullanmayanlar, kullananlar ve kontrol grubu ((bronşektazi ve KOAH hastalığı olmayan ve herhangi bir kronik hastalığı ve enfeksiyonu olmayan seçildi) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. NAC kullanan hasta grubumuz (NAC günlük 900-1200 mg/gün) 30 hastanın 22'si kadın, 8'i erkek, yaş ortalaması 43±20 yıl idi. NAC kullanmayan (bronşektazi hastası olup sekresyonu olmayan hasta grubu) 30 hastanın 22'si kadın, 8'i erkek, yaş ortalaması 43±20 yıl ve 30 kontrol grubu olarak sağlıklı bireylerin 18'i kadın, 12'si erkek yaş ortalaması 40±24 yıl. Toplam 90 kişi çalışmaya dahil edildi. Çalışma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (04.01.2021; E-76244175-050.04.04-4578). Çalışmaya katılan tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alındı.

### Kullanılan Yöntemler

Toplam antioksidan durumu (TAS), spektrofotometrik Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçüldü. TAS sonuçları Trolox Eşdeğeri/L olarak ifade edildi. Oksidatif stresin bir göstergesi olan OSI, toplam oksidan seviyesinin toplam antioksidan seviyesine oranı olarak ifade edildi. Örneklerin OSI hesaplanırken TAS seviyeleri 10 ile çarpılarak TOS seviyeleri ve birimleri eşitlendi. Sonuçlar Keyfi Birimler (AU) olarak ifade edildi (15). Bioassay Teknoloji Laboratuvarı (BT Lab) markalı kit 8-Hidroksi deoksiguanozin Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yöntemi (Katalog no: EA0048Hu) kullanılarak incelendi. İnsan Xaa-Pro Dipeptidaz/Prolidaz ELISA yöntemi, Bioassay Teknoloji Laboratuvarı (BT Lab) markalı kütle (Katalog no: E3408Hu) ile incelendi.

Çalışmamızda etik kurulu'nun tarih 04.01.2021; sayı E-76244175-050.04.04-4578) ile onayı alınmıştır. Çalışma kapsamında klinikte yapılan çalışmanın içeriği, kimlere uygulandığı ve hizmet ettiği amacı hakkında ve çalışma sonucunda ne olabileceği konusunda bilgi verildikten sonra, gönüllük esasına dayalı olarak çalışmaya dâhil edilen bütün olgulara (çalışma ve kontrol grubu) gönüllü olur formu imzalatılıp veriler toplanmıştır.

### İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 23,0 programı yardımıyla yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikler ve Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma değerler kullanıldı. İki gruptan fazla grup arasında normal dağılmayan (parametrik olmayan) değişkenlerin değerlendirilmesinde Kruskal Wallis testi kullanıldı. Gruplar arasındaki anlamlı farklılığın nedeni araştırılırken Bonferroni kullanıldı. Spearman korelasyon testi ölçüm verileri birbirleriyle karşılaştırmalı olarak kullanılmıştır. *P* değeri 0,05'in altında olan vakalar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar olarak kabul edildi. Testler üç kez tekrarlandı.

Çalışmaya alınan 90 kişinin tanımlayıcı istatistikleri incelendiğinde prolidaz, CRP, 8-OHdG değerlerinin her bir grupta birbirinden anlamlı derecede farklı bulunmuştur. Prokalsitonin, NAC kullanmayan hastalarda NAC alan hastalar ve sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede bulunmuştur (*p*<0,001). TAS, NAC alan hastalarda NAC kullanmayan hastalar ve sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Total oksidan seviye (TOS), IgA ve IgG değerleri NAC kullanmayan hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) değeri, sağlıklı bireylerde diğer iki gruba göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Tablo 1).

### Bulgular

Çalışmaya alınan 90 kişinin tanımlayıcı istatistikleri incelendiğinde prolidaz, CRP, 8-OHdG değerlerinin her bir grupta birbirinden anlamlı derecede farklı bulunmuştur. Prokalsitonin, NAC kullanmayan hastalarda NAC alan hastalar ve sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede bulunmuştur (*p*<0,001). TAS, NAC alan hastalarda NAC kullanmayan hastalar ve sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Total oksidan seviye (TOS), IgA ve IgG değerleri NAC kullanmayan hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) değeri, sağlıklı bireylerde diğer iki gruba göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Tablo 1).

**Tablo 1.** Bronşektazi hastalarının NAC Kullanmayan, NAC Kullanan ve Kontrol gruplarının bazı Biyokimyasal Parametrelerinin karşılaştırılması

	NAC kullanmayan grup Ort. ± SD	NAC kullanan grup Ort. ± SD	Kontrol grup Ort. ± SD	<i>p</i> Value
Prolidaz (ng/ml)	41,55±11,25	15,92 ±4,16	9,14 ±2,34	<0,001
CRP (mg/dl)	1,91± 67,1	0,58 ±0,11	0,28 ±0,11	<0,001
Prokalsitonin (ng/ml)	27,26 ±7,63	13,59 ±4,05	1,57 ±0,98	<0,001
8-OHdG (ng/ml)	14,25 ±3,19	7,96±1,20	4,47 ±0,95	<0,001
TAS (mmol /L)	1,84 ±1,2	1,57 ±0,30	2,18 ±1,11	<0,001
TOS (mmol /L)	6,62 ±1,34	4,97 ±1,28	3,02 ±1,31	<0,001
OSİ (mmol /L)	0,56 ±0,13	0,32 ±0,18	0,14 ±0,11	<0,001
IgA (g/L)	7,51 ±1,01	4,17 ±0,96	1,94 ±0,77	<0,001
IgM (g/L)	0,81 ±0,54	2,15 ±0,41	2,81 ±0,63	<0,001
IgG (g/L)	14,80 ±1,92	6,35 ±1,39	6,92 ±1,36	<0,001

NAC:N-asetilsistein;8-OHdG:8-hidroksi deoksi guanozin, CRP: C-Reaktif Protein; TAS: Totalantioksidan Kaapsite; TOS: Total oksidatif stres; OSİ: Oksidatif stres indeksi

Parantez içersindeki ( ) değerler, *p*-değerini göstermektedir.

Değişkenler arasındaki ilişkiler NAC kullanan hastalarda, IgA ile 8-OHdG arasında negatif yönlü orta düzeyde ve prokalsitonin ile IgM arasında pozitif yönlü orta düzeyde anlamlı ilişki bulunurken; OSİ ile TOS arasında pozitif yönlü güçlü düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur (Tablo 2). NAC kullanmayan hastalarda ise TAS ile TOS arasında ve TOS

ile OSİ arasin dapoitif yönlü orta düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur (Tablo 3).

Sağlıklı bireylerde, TAS ile CRP arasında pozitif yönlü, prolidaz ile IgA ve IgM arasında pozitif yönlü, TAS ile OSİ arasında negatif yönlü ve orta düzeyde ilişkiler bulunmuştur (Tablo 4). Çalışmamızda, tüm değişkenlerin birbiriyle anlamlı ilişkilere sahip olduğu sonucuna varılmıştır.

**Tablo 2.** NAC kullanan hastalarda değişkenlerin değerlendirilmesi

	8-OHdG (ng/ml)	Prolidaz (ng/ml)	TAS (mmol /L)	TOS (mmol /L)	OSİ (mmol /L)	IgA (g/L)	IgM (g/L)	IgG (g/L)	CRP (mg/dl)	Prokalsitonin (ng/ml)
8-OHdOG (ng/ml)	1,000 (0,470)	0,137 (0,470)	0,036 (0,850)	0,144 (0,446)	0,081 (0,669)	0,368 (0,046)	0,444 (0,014)	0,030 (0,877)	0,328 (0,077)	0,381 (0,038)
Prolidaz (ng/ml)	0,137 (0,470)	1,000 (0,470)	0,232 (0,216)	0,145 (0,444)	0,150 (0,090)	0,145 (0,445)	0,121 (0,524)	0,290 (0,120)	0,235 (0,211)	0,367 (0,046)
TAS (mmol Trolox Eq/L)	0,036 (0,850)	0,232 (0,216)	1,000 (0,794)	0,050 (0,794)	0,602 (0,000)	0,104 (0,584)	0,157 (0,407)	0,080 (0,675)	0,142 (0,454)	0,033 (0,863)
TOS (mmol Trolox Eq/L)	0,144 (0,446)	0,145 (0,444)	0,050 (0,794)	1,000 (0,794)	0,730 (0,000)	0,041 (0,829)	0,252 (0,179)	0,065 (0,732)	0,272 (0,146)	0,054 (0,777)
OSİ (arbitrary unit)	0,081 (0,669)	0,315 (0,090)	0,602 (0,000)	0,730 (0,000)	1,000 (0,000)	0,058 (0,760)	0,048 (0,803)	0,046 (0,810)	0,067 (0,725)	0,017 (0,929)
IgA (g/L)	0,368 (0,046)	0,145 (0,445)	0,104 (0,584)	0,041 (0,829)	0,058 (0,760)	1,00 (0,061)	0,346 (0,325)	0,186 (0,325)	0,210 (0,265)	0,258 (0,169)
IgM (g/L)	0,444 (0,014)	0,121 (0,524)	0,157 (0,407)	0,252 (0,179)	0,048 (0,803)	0,346 (0,061)	1,000 (0,268)	0,209 (0,268)	0,207 (0,272)	0,047 (0,805)
IgG (g/L)	0,030 (0,877)	0,290 (0,120)	0,080 (0,675)	0,065 (0,732)	0,046 (0,810)	0,186 (0,325)	0,209 (0,268)	1,000 (0,268)	0,013 (0,945)	0,253 (0,178)
CRP (mg/dl)	0,328 (0,077)	0,235 (0,211)	0,142 (0,454)	0,272 (0,146)	0,067 (0,725)	0,210 (0,265)	0,207 (0,272)	0,013 (0,945)	1,000 (0,945)	0,311 (0,094)
Prokalsitonin (ng/ml)	0,381 (0,038)	0,367 (0,046)	0,033 (0,863)	0,054 (0,777)	0,017 (0,929)	0,258 (0,169)	0,047 (0,805)	0,253 (0,178)	0,311 (0,094)	1,000 (0,094)

NAC:N-asetilsistein;8-OHdG:8-hidroksi deoksi guanozin, CRP: C-Reaktif Protein; TAS: Totalantioksidank Kaapsite; TOS: Total oksidatif stres; OSİ: Oksidatif stres indeksi

Parantez içersindeki ( ) değerler, p-değerini göstermektedir.

**Tablo 3.** N-asetilsistein kullanmayan hastalarda değişkenlerin değerlendirilmesi

	8-OHdG (ng/ml)	Prolidaz (ng/ml)	TAS (mmol /L)	TOS (mmol /L)	OSİ (mmol /L)	IgA (g/L)	IgM (g/L)	IgG (g/L)	CRP (mg/dl)	Prokalsitonin (ng/ml)
8-OHdOG (ng/ml)	1,000 (0,125)	0,286 (0,125)	0,092 (0,629)	0,017 (0,927)	0,117 (0,537)	0,140 (0,461)	0,041 (0,828)	0,010 (0,959)	0,004 (0,985)	0,070 (0,713)
Prolidaz (ng/ml)	0,286 (0,125)	1,000 (0,125)	0,157 (0,407)	0,145 (0,445)	0,158 (0,406)	0,012 (0,948)	0,139 (0,463)	0,181 (0,339)	0,333 (0,072)	0,167 (0,378)
TAS (mmol Trolox Eq/L)	0,092 (0,629)	0,157 (0,407)	1,000 (0,794)	0,586 (0,001)	0,233 (0,215)	0,010 (0,957)	0,024 (0,898)	0,089 (0,640)	0,216 (0,251)	0,281 (0,133)
TOS (mmol Trolox Eq/L)	0,017 (0,927)	0,145 (0,445)	0,586 (0,001)	1,000 (0,794)	0,552 (0,002)	0,107 (0,574)	0,081 (0,670)	0,083 (0,662)	0,266 (0,155)	0,433 (0,017)
OSİ (arbitrary unit)	0,117 (0,537)	0,158 (0,406)	0,233 (0,215)	0,552 (0,002)	1,000 (0,000)	0,071 (0,708)	0,016 (0,934)	0,089 (0,642)	0,159 (0,403)	0,217 (0,249)
IgA (g/L)	0,40 (0,461)	0,012 (0,948)	0,010 (0,957)	0,107 (0,574)	0,071 (0,708)	1,000 (0,435)	0,148 (0,454)	0,142 (0,454)	0,110 (0,562)	0,097 (0,612)
IgM (g/L)	0,041 (0,828)	0,139 (0,463)	0,024 (0,898)	0,081 (0,670)	0,016 (0,934)	0,148 (0,435)	1,000 (0,221)	0,230 (0,221)	0,488 (0,006)	0,351 (0,058)
IgG (g/L)	0,010 (0,959)	0,181 (0,339)	0,089 (0,640)	0,083 (0,662)	0,089 (0,642)	0,142 (0,454)	0,230 (0,221)	1,000 (0,221)	0,116 (0,542)	0,089 (0,640)
CRP (mg/dl)	0,004 (0,985)	0,333 (0,072)	0,216 (0,251)	0,266 (0,155)	0,159 (0,403)	0,110 (0,562)	0,488 (0,006)	0,116 (0,542)	1,000 (0,542)	0,591 (0,001)
Prokalsitonin (ng/ml)	0,070 (0,713)	0,167 (0,378)	0,281 (0,133)	0,433 (0,017)	0,217 (0,249)	0,097 (0,612)	0,351 (0,058)	0,089 (0,640)	0,591 (0,001)	1,000 (0,001)

NAC:N-asetilsistein;8-OHdG:8-hidroksi deoksi guanozin, CRP: C-Reaktif Protein; TAS: Totalantioksidank Kaapsite;TOS: Total oksidatif stres; OSİ: Oksidatif stres indeksi. Parantez içersindeki ( ) değerler, p-değerini göstermektedir

**Tablo 4.** Sağlıklı bireylerde değişkenlerin değerlendirilmesi

	8-OHdG (ng/ml)	Prolidaz (ng/ml)	TAS (mmol /L)	TOS (mmol /L)	OSİ (mmol /L)	IgA (g/L)	IgM (g/L)	IgG (g/L)	CRP (mg/dl)	Procalcitonin (ng/ml)
<b>8-OHdG (ng/ml)</b>	1,000 (0,372)	0,169 (0,372)	0,285 (0,127)	0,034 (0,860)	0,158 (0,406)	0,063 (0,742)	0,048 (0,800)	-0,153 (0,418)	-0,217 (0,250)	0,009 (0,961)
<b>Prolidase (ng/ml)</b>	0,169 (0,372)	1,000 (0,372)	0,057 (0,764)	0,105 (0,579)	0,185 (0,328)	0,549 (0,002)	0,468 (0,009)	0,351 (0,057)	-0,262 (0,162)	-0,026 (0,891)
<b>TAS (mmol Trolox Eq/L)</b>	0,285 (0,127)	0,057 (0,764)	1,000 (0,127)	0,213 (0,259)	0,470 (0,009)	0,119 (0,533)	0,257 (0,170)	0,038 (0,842)	0,397 (0,030)	0,162 (0,391)
<b>TOS (mmol Tro- lox Eq/L)</b>	0,034 (0,860)	0,105 (0,579)	0,213 (0,259)	1,000 (0,860)	0,736 (0,000)	0,162 (0,394)	0,099 (0,603)	-0,157 (0,407)	0,071 (0,709)	0,178 (0,345)
<b>OSI ( arbitrary unit)</b>	0,158 (0,406)	0,185 (0,328)	0,470 (0,009)	0,736 (0,000)	0,000 (0,000)	0,055 (0,773)	-0,341 (0,065)	-0,186 (0,326)	-0,180 (0,340)	0,079 (0,680)
<b>IgA (g/L)</b>	0,063 (0,742)	0,549 (0,002)	0,119 (0,533)	0,162 (0,394)	0,055 (0,773)	1,000 (0,773)	0,177 (0,348)	-0,099 (0,604)	-0,098 (0,608)	-0,091 (0,633)
<b>IgM (g/L)</b>	0,048 (0,800)	0,468 (0,009)	0,257 (0,170)	0,099 (0,603)	0,341 (0,065)	0,177 (0,348)	1,000 (0,348)	0,104 (0,586)	0,212 (0,260)	0,079 (0,676)
<b>IgG (g/L)</b>	0,153 (0,418)	0,351 (0,057)	0,038 (0,842)	0,157 (0,407)	0,186 (0,326)	0,099 (0,604)	0,104 (0,586)	1,000 (0,586)	-0,050 (0,792)	0,029 (0,880)
<b>CRP (mg/dl)</b>	0,217 (0,250)	0,262 (0,162)	0,397 (0,030)	0,071 (0,709)	0,180 (0,340)	0,098 (0,608)	0,212 (0,260)	-0,050 (0,792)	1,000 (0,792)	-0,068 (0,719)
<b>Procalcitonin (ng/ml)</b>	0,009 (0,961)	0,026 (0,891)	0,162 (0,391)	0,178 (0,345)	0,079 (0,680)	0,091 (0,633)	0,079 (0,676)	0,029 (0,880)	-0,068 (0,719)	1,000 (0,719)

NAC: N-asetilsistein; 8-OHdG: 8-hidroksi deoksi guanozin, CRP: C-Reaktif Protein; TAS: Total antioksidan kapasite; TOS: Total oksidatif stres; OSİ: Oksidatif stres indeksi

Parantez içerisindeki ( ) değerler, p-değerini göstermektedir.

## Tartışma

Bronşektazi, bronş ve bronşiyollerin kalıcı dilatasyonu ile karakterize kronik süpüratif bir akciğer hastalığıdır. Bronşektazi nedeniyle hastaneye başvuru sayısı artmaktadır. Patofizyolojik olarak, mukus salgılayan bezlerin hipertrofisi, hava yoluna aşırı mukus salgılanmasına yol açar. Bronşektazili hastalarda mukosilyer sistemin normal klerensi tehlikeye girerek hava yolunda mukus birikmesine neden olur. Hava yolunda aşırı mukus salgılanması ve tutulması, bronşektazili hastalarda kronik öksürük ve sürekli balgam atmaya neden olur (16). Enflamatuar reaksiyonlar, bronşların yaralanması ve distorsiyonu, mukus retansiyonu ve solunum yolu enfeksiyonu veya bakteriyel kolonizasyon, bronşektazi patogenezinin altında yatan "kısır döngü" nün dört ana bileşen idi (17). Mukoaktif ilaçlar yaygın olarak mukus hipersekresyonu hastalıklarında hava yolunu temizlemek için kullanılır (18). Hipertonik salin, manitol ve erdostein gibi mukoaktif ajanlar, bronşektazi için tedavi sonuçlarını büyük ölçüde iyileştirmiştir. Kısa süreli erdostein rejimi artı rutin göğüs fizyoterapisinin stabil bronşektazili hastalarda mukus hipersekresyonunu azalttığı bulunmuştur (19). Başka bir klinik çalışma, 12 hafta boyunca kuru toz mannitol inhalasyonunun bronşektazi hastalarında balgam miktarını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (20). Ne yazık ki, bu denemeler küçük örneklem büyüklükleri ve kısa tedavi süreleri ile sınırlıydı. Mukolitiklerin bronşektazi için etkinliğine ilişkin sistematik bir inceleme, bronşektazi için mukoaktif

ajanların rutin kullanımını destekleyen kanıt düzeyinin düşük olduğunu göstermiştir. Araştırmacılar, NAC'ın antiinflamatuar ve antioksidan aktiviteye sahip olduğunu bulmuşlardır (21,22,23). Ayrıca, NAC lipopolisakaritin zararlı etkilerine karşı koruyucu bir etki göstermiştir (24,25). Ek olarak, plasebo kontrollü yapılan bir çalışmada, 1 yıl süresine yüksek dozda oral NAC (1200 mg/gün) alevlenme oranını önemli ölçüde azalttığını ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalarda yaşam kalitesini iyileştirdiğini göstermiştir. Ek olarak, bronşektazi tedavisine ilişkin İspanyol kılavuzları, bronşektazi ve KOAH'lı hastalar için NAC kullanımının düşünülmesi gerektiğini belirtmektedir. Oliveria ve ark. yetişkin bronşektazi hastalarının oksidatif stres indekslerini biyobelirteçlerinin önemli ölçüde yükseldiğini bulmuştur (26) bu da oksidatif stresin bronşektazi hastalarında önemli bir rol oynadığını düşündürür. Bu nedenle antiinflamatuar özelliklere sahip ajan olan NAC, bronşektazi tedavisinde etkili olabilir. Sonuçlarımız, N-asetilsistein grubu ile kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiştir ( $p < 0.001$ ; Tablo 1). N-asetilsistein kullanımına ilişkin diğer klinik çalışmalara benzer şekilde, çalışmamız da uzun N-asetilsistein tedavisinin güvenli olduğunu bulmuştur. OS, astım, KOAH ve kistik fibroz gibi diğer kronik enflamatuar akciğer hastalıklarının patogenezinde de önemli bir rol oynar.

Bronşektazili bireylerin plazmalarında ve ekshale edilen nefes kondensatlarında bazı ROS artmış seviyelerini sergilediğini göstermiştir. Bu nedenle, artmış OS oranları, bronşektazili erişkin hastalarda kronik inflamatuvar sendromu ile ilişkili olabilir (27). Çalışmamızda NAC kullanmayan hastalarda OSI ölçümü ( $0.56 \pm 0.13$ ) diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p < 0.001$ ; Tablo 1). Bu bize NAC kullanımının antioksidan ve antiinflamatuvar aktivite göstererek oksidatif stresi azaltabileceğini düşündürmektedir. Reaktif oksijen türleri tarafından DNA'daki deoksiguanozinden üretilen oksitlenmiş bir guanin formu olan 8-OHdG, ilk olarak 1984 yılında Kasai ve arkadaşları tarafından rapor edildi. 8-OHdG seviyesi, oksidatif DNA hasarını tahmin etmek için kullanılabilir. Daha önce yapılan çalışmalarda diyabet, kanser, kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok hastalıkta 8-OHdG seviyesinin arttığı gösterilmiştir (28). Sonuçlarımız, 8-OHdG seviyeleri N-asetilsistein grubu ile kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiştir ( $p < 0.001$ ; Tablo1). Çalışmamızda NAG kullanmayan bronşektazili hastalarında 8-OHdG'nin yüksek olması, bronşektazide 8-OHdG'nin yükselebileceğinin bir sonucu olabileceğini düşündürmektedir. CRP, karaciğerde üretilen ve kan dolaşımına salınan bir proteindir. Herhangi bir iltihaplanma veya enfeksiyon sonrası CRP seviyeleri yükselmeye başlar. Bronşektazili hastalarda serum inflamatuvar hücreler ile CRP ve hastalık şiddeti arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, CRP değeri ile hastalık şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (28). Çalışmamızda NAC kullanmayan hastalarda CRP değeri diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p < 0,001$ ; Tablo1). Ayrıca kontrol grubundaki klinik değişkenler arasındaki ilişkiler TAS ile CRP arasında pozitif yönlü, orta düzeyde ilişkiler bulundu. Prolidaz veya prolin dipeptidaz, kollajen metabolizmasında prolin ve hidrokspirolin içeren imino dipeptidlerin hidrolizinden sorumlu bir enzimdir. Bronşiyal astımı olan erişkinlerden alınan kan serumunda prolidaz düzeyi arttığı görülmüştür (30). Çalışmamızda prolidaz enzim aktivitesi ilaç kullanmayan bronşektazili hastalarında anlamlı olarak yüksek bulundu. En düşük değerler istatistiksel olarak anlamlı fark kontrol grubunda gözlemlendi ( $p < 0.001$ ; Tablo1). Bronşiyazis, akciğerlerde fibroze neden olan kronik bir akciğer hastalığıdır. Bronşiyazideki prolidaz aktivitesinin klinik önemi henüz açıklanamamıştır ve daha fazla çalışma gerektirmektedir. Kollajen dönüşümüyle ilişkili olabilir.

Bronşektazili hastalığında prolidaz enzim aktivitesinin arttığını ve ilaç kullanımı ile bu değerlerin azalabileceğini düşündürmektedir. (31,32) Bu bulgu, serum prolidaz aktivitesinin izlenmesinin hastalığın tedavisinin takibinde yararlı bir araç olabileceğini düşünmektedir.

### Çalışmanın Sınırlılıkları

8-OHdG üretimindeki değişiklikleri ve oksidatif ve stres seviyeleri üzerindeki etkisini ölçmek için daha hassas testler ve daha fazla sayıda hasta çalışması gerekebilir. Bu nedenle, bronşektazili gibi kompleks hastalıkların yönetiminde oksidatif stres ve inflamasyon gibi temel biyolojik mekanizmaları

hedefleyerek tedavi etkinliğini kanıtlamak için ihtiyaç duyulan sağlam veriler, klinik pratikte önemli bir referans noktası oluşturacaktır.

### Sonuç

Çalışmamızda 8-OHdG, TOS, IgA, CRP ve IgG değerleri NAG kullanmayan bronşektazili hastalarında diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu çalışmanın bronşektazili tanı ve tedavisine ışık tutması ve katkı sağlaması ümidliyle klinikte ana tedaviye ek olarak kullanılabilirliği söylenebilir.

**Etik onam:** Çalışma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar no: 21/01/29; tarih:4.01.2021).

#### Yazar Katkıları:

**Konsept:** N.B., K.B., H.T.

**Literatür Tarama:** N.B., K.B., H.T., M.B.

**Tasarım:** N.B., K.B.

**Veri toplama:** N.B., K.B.

**Analiz ve yorum:** N.B., K.B., H.T., M.B.

**Makale yazımı:** N.B., K.B., H.T., M.B.

**Eleştirel incelenmesi:** N.B., K.B., H.T., M.B.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

### Kaynaklar

1. Mac Aogáin M, Chotirmall SH. Bronchiectasis and cough: An old relationship in need of renewed attention. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*. 2019;57:101812. doi: 10.1016/j.pupt.2019.101812.
2. Flume PA, Chalmers JD, Olivier KN. Advances in bronchiectasis: endotyping, genetics, microbiome, and disease heterogeneity. *The Lancet*. 2018; 392: (10150), 880–90. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31767-7.
3. Chandrasekaran R, Mac Aogáin M, Chalmers JD, Elborn SJ, Chotirmall SH. Geographic variation in the aetiology, epidemiology and microbiology of bronchiectasis. *BMC Pulm Med*. 2018; 22;18(1):83. doi: 10.1186/s12890-018-0638-0.
4. Zhu T, Gu H, Vinturache A, Ding G, Lu M. Bronchiectasis with secondary pulmonary infection in a child: A case report. *Medicine*. 2020, 99 (39), e22475. doi: 10.1097/MD.00000000000022475
5. Metersky ML. The Initial Evaluation of Adults with Bronchiectasis. *Clinics in Chest Medicine*. 2012, , 33(2):219-31. doi: 10.1016/j.ccm.2012.03.004.
6. Rademacher J, WT. Bronchiectasis-Diagnosis and Treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2011; 108(48): 809–15. doi: 10.3238/arztebl.2011.0809.
7. Lushchak VI. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chemico-Biological Interactions*. 2014; 224 164–75. doi: 10.1016/j.cbi.2014.10.016.
8. Ballow M. Practical aspects of immunoglobulin replacement. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017; 119(4):299-303. doi: 10.1016/j.anaai.2017.07.020.
9. Cohen R, SM. Diagnosis and Evaluation of Bronchiectasis. *Clin Chest Med*. 2022; 43(1):7-22. doi: 10.1016/j.ccm.2021.11.001.
10. Moutachakir M, Hanchi AL, Baraou A, Boukhira A, Chellak S.

- Caractéristiques immunoanalytiques de la protéine C-réactive et de la protéine C-réactive ultrasensible. *Annales de Biologie Clinique*. 2017;75 (2), 225–29. doi: 10.1684/abc.2017.1232.
11. Namiduru ES. Prolidase. *Bratislava Medical Journal*. 2016; 117 (8), 480–5. doi:10.4149/BLL-2016-093.
  12. Hamade B, Huang DT. Procalcitonin: Where Are We Now? *Critical Care Clinics*. 2020;36 (1), 23–40. doi: 10.1016/j.ccc.2019.08.003.
  13. Ooi SL, Green R, Pak SC. N-Acetylcysteine for the Treatment of Psychiatric Disorders: A Review of Current Evidence. *Bio-Med Research International*. 2018;(6):1-8 doi: 10.1155/2018/2469486.
  14. Luo A, Liu X, Hu Q, Yang M, Jiang H, Liu W. Efficacy of N-acetylcysteine on idiopathic or postinfective non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open*. 2022; 12(3): e053625. doi: 10.1136/bmjopen-2021-053625.
  15. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical Biochemistry*. 2005; 38 (12), 1103–11. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2005.08.008
  16. Qi Q, Ailiyaer Y, Liu R, Zhang Y, Li C, Liu M, et al. Effect of N-acetylcysteine on exacerbations of bronchiectasis (BENE): A randomized controlled trial. *Respir Res*. 2019; 11;20(1):73. doi: 10.1186/s12931-019-1042-x.
  17. Inchingolo R, Pierandrei C, Montemurro G, Smargiassi A, Lohmeyer FM, Rizzi A. Antimicrobial resistance in common respiratory pathogens of chronic bronchiectasis patients: A literature review. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(3): 326. doi: 10.3390/antibiotics10030326.
  18. Guan W-jie Huang Y, Chen C-lan, Chen R- chang, Zhong N-shan. Macrolides, mucoactive drugs and adherence for the management of bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2018; 51: 1701987. doi: 10.1183/13993003.01987-2017.
  19. Crisafulli E, Coletti O, Costi S, Zanasi E, Lorenzi C, Lucic S, 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):2001-9. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.09.003.
  20. Bilton D, Daviskas E, Anderson SD, Kolbe J, King G, Stirling RG, et al. Phase 3 randomized study of the efficacy and safety of inhaled dry powder mannitol for the symptomatic treatment of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest*. 2013; 144 (1), 215–25.
  21. Moitra S. N-acetylcysteine (NAC) in COPD: Benefits often lost in trials. *QJM*. 2019; 1;112(5):387-8. doi: 10.1093/qjmed/hcy166.
  22. Calzetta L, Rogliani P, Facciolo F, Rinaldi B, Cazzola M, Matera MG. N-Acetylcysteine protects human bronchi by modulating the release of neurokinin A in an ex vivo model of COPD exacerbation. *Biomed Pharmacother*. 2018; 103:1-8. doi: 10.1016/j.biopha.2018.04.011
  23. Santus P, Signorello JC, Danzo F, Lazzaroni G, Saad M, Radovanovic D. Anti-Inflammatory and Anti-Oxidant Properties of N-Acetylcysteine: A Fresh Perspective. *J Clin Med*. 2024 Jul 15;13(14):4127. doi: 10.3390/jcm13144127
  24. Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, Wan HY, Kang J, Chen P, et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): A randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2(3):187-94. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70286-8.
  25. Martínez-García MÁ, Máiz L, Oliveira C, Girón RM, de la Rosa D, Blanco M, et al. Spanish Guidelines on Treatment of Bronchiectasis in Adults. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2018; 54(2):88-98. doi: 10.1016/j.arbres.2017.07.016.
  26. Oliveira G, Oliveira C, Dorado A, García-Fuentes E, Rubio E, Tinahones F, et al. Cellular and plasma oxidative stress biomarkers are raised in adults with bronchiectasis. *Clinical Nutrition*. 2013; 32 (1), 112–7. doi: 10.1016/j.clnu.2012.06.002.
  27. de Camargo AA, de Castro RAS, Vieira RP, Oliveira-Júnior MC, de Araujo AA, De Angelis K, et al. Systemic inflammation and oxidative stress in adults with bronchiectasis: Association with clinical and functional features. *Clinics (Sao Paulo)*. 2021; 16:76:e2474. doi: 10.6061/clinics/2021/e2474.
  28. Liu X, Deng K, Chen S, Zhang Y, Yao J, Weng X, et al. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine as a biomarker of oxidative stress in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2019; 49(1), 93–100. doi: 10.3906/sag-1807-106.
  29. Coban H, Gungen AC. Is There a Correlation between New Scoring Systems and Systemic Inflammation in Stable Bronchiectasis? *Can Respir J*. 2017; 9874068. doi: 10.1155/2017/9874068.
  30. Yazdani R, Abolhassani H, Asgardoon M, Shaghghi M, Modaresi M, Azizi G, et al. Infectious and noninfectious pulmonary complications in patients with primary immunodeficiency disorders. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27 (4), 213–24. doi: 10.18176/jiaci.0166.
  31. Magdalena Misiura, Wojciech Milytk. Current Understanding of the Emerging Role of Prolidase in Cellular Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(16): 5906.
  32. Eni-Aganga I, Lanaghan ZM, Balasubramaniam M, Dash C, Pandhare J. **PROLIDASE: A Review from Discovery to its Role in Health and Disease**. *Front Mol Biosci*. 2021;8:723003. doi: 10.3389/fmolb.2021.723003. eCollection 2021.