

BRONŞEKTAZİLİ 15 OLGUDA MONOSİT VE GRANÜLOSİT FAGOSİTOZ VE OKSİDATİF PATLAMA FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Arzu ERTÜRK¹, Sema CANBAKAN¹, Meral GÜLHAN¹, Ebru ÜNSAL¹, Ali ŞENGÜL²,
Aysel PEKEL², Nermin ÇAPAN¹

¹ Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

² Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) İmmünoloji Anabilim Dalı, ANKARA

Amaç: Bronşektazili hastaların % 50'sinde etyoloji bilinmemektedir. Son yıllarda bağışıklık sisteminin bronşektazi gelişmesindeki rolü üzerinde durulmaktadır. Çalışmamızda etyolojisi bilinmeyen kistik bronşektazili hastalarda monosit ve granülositlerin fagositoz fonksiyonları ve oksidatif patlama fonksiyonları araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) ile bronşektazi tanısı alan 15 olguda akut alevlenme olmayan dönemde monosit ve granülositlerin fagositoz fonksiyonları ve oksidatif patlama fonksiyonları; IgG, IgA, IgM, IgE düzeyleri çalışıldı. Fagositoz için monositlerde %65-95, granülositlerde %95-99; oksidatif patlama için monositlerde %70-100, granülositlerde %95-100 aralığı normal olarak değerlendirildi.

Bulgular: Olguların hepsinde IgG, IgM, IgA düzeyleri normal, 2 olguda IgE düzeyi yüksek izlendi. Onbir olguda T hücre subgrupları çalışıldı, yalnızca 4 olguda normal değerlerde izlendi. Monosit fagositozu 6, granülosit fagositozu 8; monosit oksidatif patlama 5 ve granülosit oksidatif patlama fonksiyonları 5 hastada düşük olarak saptandı. Bir hastada 4 fonksiyonda, 2 hastada 3 fonksiyonda, 5 hastada 2 fonksiyonda birden bozukluk vardı. Oniki hastanın (%80) en az bir fonksiyonu bozuktu. En az iki fonksiyonu bozuk olan 8 olgu (%53,3) vardı.

Sonuç: Sınırlı sayıda bronşektazili olgumuzda fago-patlama panel de %80 oranında bozukluk saptandı. Erişkin bronşektazilerde etiyolojide bağışıklık sisteminin incelenmesinin önemli olabileceği görüşündeyiz.

Anahtar kelimeler: bronşektazi, fago-patlama panel, granülosit, monosit

SUMMARY

Assessment of Phagocytes and Oxidative Burst Functions of Monocytes and Granulocytes in 15 Patients with Bronchiectasis

Objectives: The aetiology of bronchiectasis is unknown in 50% of patients with bronchiectasis. In recent years the role of immune system on the pathogenesis of bronchiectasis is emphasized. In our study we investigated the phagocytosis and oxidative burst functions of monocytes and granulocytes in the cystic bronchiectasis patients with unknown aetiology

Material and Method: The levels of Ig G, Ig A, Ig M, Ig E and the phagocytosis and oxidative burst functions of monocytes and granulocytes were studied in 15 patients with bronchiectasis who were diagnosed with high resolution computed tomography (HRCT). Phagocytosis was assessed normal as 65-95% for monocytes, 95-99% for granulocytes; oxidative burst function was assessed normal as 70-100% for monocytes and 95-100% for granulocytes.

Results: In all patients levels of Ig G, Ig M, Ig A were normal, whereas in 2 cases Ig E was elevated. In 11 cases subgroups of T cells were studied and only 4 cases was determined as normal. In 6 patients monocyte phagocytosis, in 8 patients granulocyte phagocytosis, in 5 patients monocyte oxidative burst function, in 5 patients granulocyte oxidative burst function were determined as low. In 1 patient 4 functions, in 2 patients 3 functions, in 5 patients 2 functions were impaired. At least one function was impaired in 12 (80%) patients. Also there were 8 (53.3%) cases with at least two impaired functions.

Conclusion: We determined impairment in phago-burst function in 80% of our limited number of patients with bronchiectasis. Immune system might be important in the etiology of adult bronchiectasis.

Key words: bronchiectasis, granulocyte, monocyte, phago-burst function

GİRİŞ

Bronşektazi havayolunun anormal dilatasyonu, bronş duvarlarının m.ösküler ve elastik komponentlerinin destrüksiyonu olarak tanımlanır. Bronşektazi antibiyotik kullanımı, çocukluk çağı aşularının yaygın kullanılması, genel hijyen önlemleri, tüberküloz kontrolü ile günümüzde önemini yitirmiş gibi görünse de gelişmekte olan ülkelerde halen önemli sağlık sorunudur⁽¹⁻³⁾.

ABD’de yıllık 100000 bronşektazi olgusu bildirilmektedir⁽⁴⁾. KOAH’da bronşektazi prevalansı ise iki çalışmada sırasıyla %29 ve %50 bildirilmiştir^(5,6). Ülkemizde ise kistik fibrozisin neden olmadığı çocukluk çağı bronşektazileri önemli sağlık sorunu olarak bildirilmektedir^(7,8). Karadağ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %29.7 postinfeksiyöz, %15 immün sistem defektleri (%9 IgG eksikliği, %4,5 IgG alt grup eksikliği), %6,3 primer silyer diskinezi, %4,5 astım, %3,6 yabancı cisim, %2,7 özefageal atrezi-trakeaözefageal fistül bronşektazi nedeni olarak belirtilmiş ve %62,2 olguda da etyolojik bir neden saptanamamıştır⁽⁷⁾.

Bronşektazinin %50 nedeni bilinmemektedir. Yapılan iki büyük çalışmada çocukluk çağında geçirilmiş infeksiyonlar etyolojide yine en fazla oranı içermektedir^(9,10).

Reid tarafından 50 yıl önce tanımlanan kalıcı bronş dilatasyonu ve morfolojik değişiklikler halen geçerliliğini sürdürmektedir. Silindirik veya tübüler bronşektazi yalnızca havayolu dilatasyonu ile karakterizedir ve pnömoni sonrası izlenir. Lokal obstrüksiyon sonrası bronş duvarı destrüksiyonu variköz bronşektazi olarak tanımlanırken; sakküler, kistik bronşektazi ve büyük kistler daha ciddi daha ağır bronşektazileri ifade eder ve ilerleyici hava yolu

dilatasyonu ile karakterizedir⁽¹¹⁾.

Bronşektazi etyolojisinde son yıllarda immün sistem disfonksiyonu üzerinde durulmaktadır. Son görüşe göre konakçı savunmasındaki bozukluk kronik infeksiyonlara neden olmakta ve bu da kalıcı destrüktif değişikliklere neden olmaktadır. Kistik fibrozis mutasyonları, mukosilyer klirens defektleri, havayolu obstrüksiyonu, alerjik bronkopulmoner aspergillozis (APBA) ve hipogamaglobulinemi bunlara örnek verilebilir⁽⁹⁻¹¹⁾. Yine de immün sistem fonksiyonlarının incelendiği çalışmalar az sayıdadır. Humoral immünite üzerinde çalışılmıştır, ancak bronşektazili olgularda immunglobulin(Ig) düzeyleri %10 oranında düşük bulunmuştur. IgG alt grup bozuklukları bronşektazi etyolojisinde yer almaktadır⁽¹²⁻¹⁴⁾. Ig düzeyleri normal olan bronşektazili olgularda H. influenzae aşısına antikor yanıtı %12 olguda düşük saptanmış ve sonuç kontrol grubuna göre anlamlı bulunmuştur⁽¹⁵⁾.

King ve arkadaşları 103 adult bronşektazili olguda immün fonksiyon bozukluklarını incelemişler⁽¹¹⁾. Bu çalışmada IgG3 seviyesi 13 olguda, Th hücreleri 7 olguda, B hücreleri ise 6 olguda, nötrofil oksidatif patlama fonksiyonu 33 olguda düşük bulunmuştur. Erişkinlerde bronşektazi etyolojisinde nötrofil fonksiyonlarının bozukluğunun önemi ilk defa bu çalışmada vurgulanmıştır.

Biz de çalışmamızda etyolojisi bilinmeyen kistik bronşektazili erişkin hastalarda monosit ve granülositlerin fagositoz fonksiyonlarını ve oksidatif patlama fonksiyonlarını araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hastanemiz 4. servis polikliniğine başvuran bronşektazili hastalar çalışmaya alındı. Bronşektazi tanısı YRBT ile konuldu. Astım, KOAH, interstisyel akciğer hastalığı, kollajen doku hastalığı, diabetes mellitus gibi ek hastalığı olmayan, tüberküloz öyküsü olmayan, çocukluk infeksiyonu tanımlamayan ve YRBT'de kistik bronşektazisi olan 15 bronşektazi olgusu çalışmaya alındı. Bu olgularda infeksiyon bulgularının en az bir aydır olmadığı stabil dönemde immünglobulin düzeyleri, lenfosit subgrupları ve fagotest GATA immünoloji laboratuvarında çalışıldı.

Fagotest

Heparinli tam kanda monositlerin ve granülositlerin fagositik aktivitesini kantitatif olarak ölçmek için Phagotest (ORPEGEN Pharma Heidelberg, F.R.G) kiti kullanıldı. Fagositoz monositlerin ve granülositlerin toplam yüzdesi ve ayrı ayrı fagositik aktiviteleri olarak değerlendirildi.

Heparin (Becton Dickinson, Meylan, Cedex, Fransa) içeren tüplere 5 mL periferik kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri, hücre canlılığının korunması için alımı takiben 1-3 saat içerisinde çalışılmaya başlandı. Örnek üzerine opsonize E. coli FITC (fluoresceini-sothiocyanate) (1×10^9 bakteri/mL) ilâve edilerek 37,0°C'lik sıcak su banyosunda 10 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonunda hücrelerin üzerine önceden 0°C'de soğutulmuş Quenching solusyonu (hücrenin dış yüzeyine bağlanan bakteriden kaynaklanacak floresansı baskılamak için) ilâve edilerek 250xg, 4°C'de 5 dakika santrifüj edilerek yıkama işlemi yapıldı. Ortamdaki eritrositler, FACS Lysing Solusyon (Becton Dickinson San Jose, CA 95131 ABD) ile oda ısısında (20-25°C) karanlıkta en fazla 20 dakika inkübe edilerek ortamdaki uzaklaştırıldı. Hücreler bir kez Lysing Solusyon ile yıkandıktan sonra bir kez de PBS ile yıkandı. Daha sonra hücrelerin üzerine hücre başına kaç bakteri fagosit edildiğini anlamak için 0°C'de soğutulmuş DNA staining solusyonu ilâve edildi. 500 L PBS konularak analiz zamanına kadar 2-8°C'de bekletildi. FACS Calibur (Becton Dickinson Immunocytometry Systems San Jose, CA 95131 ABD) model akım sitometrinin CellQuest programı kullanılarak, 15000 lökosit sayılıp, bu lökositlerin içerisindeki monosit ve granülositlerin oranları yüzde ve ortalama floresans yoğunluğu (MFI) olarak değerlendirildi⁽¹⁶⁾.

Oksidatif patlama testi

Heparinli tam kanda monositlerin ve granülositlerin oksidatif patlama aktivitesini kantitatif olarak ölçmek için Bursttest (ORPEGEN Pharma Heidelberg, Almanya) kiti kullanıldı. Oksidatif patlama, nötrofillerin dihidrorodamin 123 (DHR)ü floresan boyası rodamin 123'e oksitleme kapasitesi ile değerlendirildi. Heparin (Becton Dickinson, Meylan, Cedex, Fransa) içeren tüplere 5 mL periferik kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri, hücre canlılığının korunması için, alımı takiben 1-3 saat içerisinde çalışılmaya başlandı. Negatif kontrol (washing solusyon), düşük kontrol fMLP (N-formyl-Met-Leu-Phe), high kontrol (PMA) ve 0°C'de soğutulmuş E. coli FITC (1×10^9 bakteri/mL) olan tüplere örnek ilâve edilerek 37,0°C'lik sıcak su banyosunda 10 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonunda hücrelerin üzerine floregenik substrat olarak dihidrorodamin (DHR) 123 ilâve edilerek tekrar 37,0°C'lik sıcak su banyosunda 10 dakika inkübe edildi.

Ortamdaki eritrositler, FACS Lysing Solusyon (Becton Dickinson San Jose, CA 95131 ABD) ile oda ısısında (20-25°C) karanlıkta en fazla 20 dakika inkübe edilerek ortamdaki uzaklaştırıldı. Hücreler bir kez Lysing Solusyon ile yıkandıktan sonra bir kez de PBS ile yıkandı. Daha sonra hücrelerin üzerine 0 °C'de soğutulmuş DNA staining solusyonu ilâve edildi. 500 L PBS konularak analiz zamanına kadar 2-8°C bekletildi. FACS Calibur (Becton Dickinson Immunocytometry Systems San Jose, CA 95131 ABD) model akım sitometrinin CellQuest programı kullanılarak, 15000 lökosit sayılıp, bu lökositlerin içerisindeki monosit ve granülositlerin oranları yüzde ve MFI olarak değerlendirildi⁽¹⁷⁾.

Fagositoz için monositlerde %65-95; granülositlerde %95-99; oksidatif patlama için monositlerde %70-100; granülositlerde %95-100 aralığı normal olarak değerlendirildi.

SONUÇLAR

Hastaların 8'i kadın, 7'si erkek ve yaş ortalamaları $36,26 \pm 12,95$ yıl (18-59 yıl) idi. Olguların fagotest sonuçları tabloda izlenmektedir (Tablo I). Tabloda izlendiği gibi 3 olgu dışındaki bütün olguların fagotestleri normalden düşük izlenmektedir. Monosit fagositozu 6 olguda %65'in altında, granülosit fagositozu 8 hastada %95'in altında idi. Monosit oksidatif patlama fonksiyonu 5 hastada %70'in, granülosit oksidatif patlama fonksiyonu

5 hastada %95'in altında izlendi. Bir olguda 4 fonksiyon, 2 olguda 3 fonksiyon, 5 olguda ise 2 fonksiyon normalin altında idi. En az iki fonksiyonu bozuk olan 8 olgu (%53,3) vardı. Oniki hastanın (%80) en az bir fonksiyonu bozuktu.

İki olgunun IgE değerleri dışında bütün olgularda IgG, IgM, IgA ve IgE düzeyleri normal izlendi. IgE düzeyi 4. olguda 128 IU/mL (normal<100IU/mL), 11. olguda 1000 IU/mL idi. Lenfosit subgrupları 11 olguda çalışıldı ve 4 olguda normal değerlerde saptandı. Dört olguda Th (CD4) oranı düşük, 1 olguda B hücre (CD19) oranı düşük, 2 olguda ise hem Th hem de B hücre oranı düşük olarak izlendi. Olguların % 74,6'sının lenfosit subgrupları normal değerlerde değildi. Tabloda izlendiği gibi 4, 5. ve 15. olguda herhangi bir bozukluk saptanmadı, fakat 4. olguda lenfosit subgrupları çalışılmadı.

TARTIŞMA

Bronşektazi etyolojisinde son yıllarda immün sistem disfonksiyonu üzerinde durulmaktadır. Son görüşe göre konakçı savunmasındaki bozukluk kronik infeksiyonlara ve bu da kalıcı destrüktif değişikliklere neden olmaktadır.

Önceki yıllarda bronşektazi etyolojisinde humoral immünite üzerinde durulmuş, antikör eksikliği araştırılmıştır. Girişte de bahsedildiği gibi bronşektazi etyolojisinde humoral immünite bozukluğu %10'u geçmemektedir.

Nötrofil fonksiyon bozuklukları bronşektazilerde son yıllara kadar çalışılmamıştır. Genel kanı bu hastaların erken çocukluk yıllarında kaybedildiğidir. Nötrofil fonksiyon bozukluğunun belirgin olduğu kronik granüloamatöz hastalıkta da erişkin yaşa erişme sık değildir⁽¹⁸⁾.

Çalışmamızda kistik bronşektazili 15 olguda %80 oranında granülosit, monosit fonksiyon bozukluğu saptandı. T lenfosit subgrupları ise 11 olgunun sadece 4'ünde normal değerlerde bulundu.

Çalışmamızda oksidatif patlama fonksiyonu 6 olguda (%40) düşük saptandı, King ve ark'nin çalışmasında⁽¹⁰⁾ oksidatif patlama fonksiyonu 1/3 oranında ve en sık görülen immünolojik bozukluk olarak belirtilmiştir. Bizim 15 olguluk serimizde de %40 oranında düşük saptandı. Çalışmamızdaki olgular seçilmiş olguları ve kistik bronşektazileri vardı. King'in çalışmasında bronşektazinin tipinden ve yaygınlığından bahsedilmemektedir. Fagositoz fonksiyonları King'in çalışmasında sadece 1 olguda düşük bulundu. Bizim olgularımızın 10'unda (%66,6) nötrofil ve/veya monosit fagositoz fonksiyon bozukluğu mevcuttu. Biz çalışmamızda daha önceki çalışmadan farklı olarak fagositoz fonksiyonlarını da önemli ölçüde düşük bulduk.

Pasteur ve arkadaşları⁽⁹⁾ ise 150 olguluk bronşektazi serilerinde nötrofil fonksiyon bozukluğunu sadece bir olguda (<%1) saptadılar. Yukarıda belirtilen iki çalışmada da Fagotest çalışılmıştır^(9,10).

King ve arkadaşlarının 2006 yılındaki çalışmasın-

Tablo I: Olguların fagotest ve Th, B hücre sonuçları izlenmektedir, koyu karakter kullanılanlar normalden düşük olan sonuçlardır.

No	Yaş (yıl)/cinsiyet	Fagositoz (%)		Oksidatif Patlama(%)		Th %	B %
		Monosit	Granülosit	Monosit	Granülosit		
		65-95	95-99	70-100	95-100	34-63	7-23
1	30/E	94.6	96.8	61	58.2	26	9
2	59/K	96.7	98.1	12.9	3.4	22	12
3	18/K	53.3	74.3	54.3	96.7	40	5.6
4	24/K	89.6	97.9	79.6	99.2	-	-
5	35/E	99.6	95.7	97	98.2	44	13
6	32/E	98.1	77.5	96.3	87.5	-	-
7	59/E	62.8	97.2	98	99.8	-	-
8	49/E	80.4	72.3	97	98.7	26	9
9	32/K	84.4	89	99	96.2	19	0.9
10	43/K	63	91.3	90	99.4	-	-
11	30/K	56.2	77.4	83	77.4	42	12
12	18/E	33.9	38.2	62.9	83.4	38	14
13	44/E	53.2	85.2	97.4	95.6	33	6.2
14	43/K	67.4	83.5	47.3	51.1	24	26
15	28/K	90.1	97.8	86.5	99.4	41	12

da bronşektazilerde nötrofil-monosit oksidatif patlama fonksiyonu en sık immünolojik bozukluk olarak bildirildi ve yeni bir bulgu olduğu vurgulandı⁽¹⁰⁾. Bu çalışmada oksidatif patlama fonksiyonları kontrol grubundan düşük saptanırken fagositoz fonksiyonları kontrol grubu ile farklı saptanmamıştı. Bizim serimizde ise bu çalışmadan farklı olarak fagositoz fonksiyonları da %66,6 oranında bozuk saptandı.

King ve ark'nın çalışmasında ve bizim serimizde nötrofiller fMLP ile stimüle edildi. fMLP etkili kemotaktik bir peptittir ve oksidatif patlama reaksiyonunu spesifik olarak uyarır⁽¹⁰⁾.

Bronşektazi tekrarlayan infeksiyonlarla karakterizedir. Bronşektazili hastalarda kronik solunum yolu infeksiyonunun mu nötrofil fonksiyonunu bozduğu, nötrofil fonksiyon bozukluğunun mu kronik infeksiyona neden olduğu açık değildir. Proinflamatuvar sitokinler nötrofil fonksiyonlarını stimüle eder, bakteri ürünlerinin ise nötrofil fonksiyonlarını baskılayıcı etkisi mevcuttur^(19,20). Olgularımıza Fagotest akut infeksiyon bulgularının (pürülan balgam, ateş, lökositöz vs.) olmadığı dönemde yapıldı.

Hiperimmün globülin E sendromu (Job's sendromu)'nda nötrofil fonksiyonlarında bozukluk izlenir ve hastalık infeksiyonlarla seyredir ve genellikle erişkin yaşa erişmez. Küçük yaşta kaybedilen bu olgularda 82 kata kadar yükselen IgE değerleri bildirilmektedir⁽²¹⁾. Erişkin yaşa erişen Job sendromunda IgE düzeyleri bu kadar yüksek bulunmamaktadır ve IgE seviyesinin yüksek olmaması erişkinlerde Job sendromunu ekarte ettirmemektedir^(22,23). Job sendromlu olgularda sinopulmoner infeksiyonlar, kistik bronşektazi gelişir ve pnömatoseller izlenir. Nötrofil fonksiyonlarının bozukluğu olan olgularda Job sendromunda olduğu gibi kronik stafilkok infeksiyonlarına bağlı kistik değişiklikler ve pnömatoseller izlenebilir. Nitekim bizim serimizde erişkin yaşta pnömatoselleri ve kistik bronşektazisi olan olgularda nötrofil fago-patlama fonksiyonları bozuk; IgE seviyeleri iki olgu dışında normal düzeylerde bulundu. Bu iki olgunun (no 4 ve 11) IgE düzeyleri normalin 1.5 ve 10 katı idi. Bu olgular Job sendromunun bir varyantı da olabilir. Nötrofil fonksiyonları bozuk olan olgularda Job sendromundaki gibi YRBT'de kistik değişiklikler ve pnömatoseller hakim bulgu idi.

Çalışmamızda, T lenfosit subgrupları 11 olgunun sadece 4'ünde normal değerlerde bulundu. Th

lenfosit ve B hücre oranları %63 olguda (7/11) normalden düşük saptandı. King ve arkadaşları⁽¹⁰⁾ 103 bronşektazili olguda Th hücrelerini 7 olguda, B hücrelerini ise 6 olguda normal orandan düşük buldular. Çalışmamızda Th ve B hücre oranları düşük bulunmuştur. CD4 sayısının düşmesinin fırsatçı infeksiyonlara neden olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir⁽²⁴⁾.

Sonuç olarak; erişkin bronşektazilerde bağışıklık sisteminin ayrıntılı olarak değerlendirilmesinin etyolojinin aydınlatılması açısından önemli olacağı görüşündeyiz. Granülosit fonksiyonlarında bozukluk bronşektazi etyolojisinde önem kazanmaktadır ve bronşektazi etyolojisinde %33 oranında bildirilmiştir. Bizim olgularımızda daha önceki çalışmadan farklı olarak hem fagositoz fonksiyonu hem de oksidatif patlama fonksiyonu yüksek oranda normalden düşük bulunmuştur. Fagotest bozukluğunu %80 kadar yüksek bulmamızı olguların seçilmiş olgular olmasına ve ağır kistik bronşektazilerin çalışmaya alınmasına bağlamaktayız. Bronşektazi olgularında iyi bir immünolojik araştırma etyolojiyi aydınlatmada faydalı olacaktır. Genç hastalarda, cerrahi düşünülen hastalarda ayrıntılı immünolojik değerlendirme yapılması klinik izlem açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Barker AF. Bronchiectasis. N Engl J Med 2002; 346:1383-93.
2. Keistnen T, Saynajakangas O, Tuuponen T, Kivela SL. Bronchiectasis: an orphan disease with a poorly-understood prognosis. Eur Respir J 1997; 10: 2784- 87.
3. Barker AF, Bardana EJ. Bronchiectasis: update of an orphan disease. Am Rev Respir Dis 1988;137: 969- 78.
4. Weycker D, Edelsberg J, Oster G, Tino G. Prevalence and economic burden of bronchiectasis. Clin Pul Med 2005;12: 205- 9.
5. O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, Stockley RA. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. Thorax 2000; 55: 635- 42.
6. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 400- 7.
7. Karadağ B, Karakoç F, Ersu R, Kut A, Bakac S, Dağlı E. Non-

- cystic fibrosis bronchiectasis in children: developing countries. *Respiration* 2005; 72: 233- 8.
8. Gerçek H, Can D, Altınöz S, Bilgili G, Gülle S, Kalkan S ve ark. Bronşektazili 50 pediatrik olgunun değerlendirilmesi. *Toraks Dergisi* 2006; 7: 101- 4.
 9. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1277- 84.
 10. Assessing immune function in adult bronchiectasis. *Clin Exp Immunol* 2006; 144: 440- 6.
 11. King PT, Holdsworth SR, Freezer NJ, Villanueva E, Gallagher M, Holmes PW. Outcome in adult bronchiectasis. *J COPD* 2005; 2: 27- 34.
 12. Barker AF, Craig S, Bardana EJ. Humoral immunity in bronchiectasis. *Ann Allergy* 1987; 59: 179- 82.
 13. Gracia DJ, Rodrigo MJ, Morell F, Vendrell M, Miravilles M, Cruz MJ, et al. IgG subclass deficiencies associated with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 650- 5.
 14. Kessel DA, Velzen-Bland H, Bosch JMM, Rickers GT. Impaired pneumococcal antibody response in bronchiectasis of unknown aetiology. *Eur Respir J* 2005; 25: 482- 9.
 15. Antibody production deficiency with normal IgG levels in bronchiectasis of unknown etiology. *Chest* 2005; 127: 197- 204.
 16. Robinson JP, Carter WO. Flow cytometric analysis of granulocytes. In: Bauer, K.D. et al, eds. *Clinical flow cytometry, principles and applications*. Williams & Wilkins, Baltimore; 1993: 405- 33.
 17. Elbim C, Chollet-Martin S, Bailly S, Hakim J, Gougerot-Pocidalo MA. Priming of polymorphonuclear neutrophils by tumor necrosis factor in whole blood: Identification of two polymorphonuclear neutrophil subpopulations in response to formyl-peptides. *Blood* 1993; 82: 663- 40.
 18. Liese JG, Jendrossek V, Jansson A, Petropoulou T, Kloos S, Gahr M, et al. Chronic granulomatous disease in adults. *Lancet* 1996; 347: 220- 3.
 19. Terada LS, Johansen KA, Nowbar S, Vasil AL, Vasil ML. *Pseudomonas aeruginosa* hemolytic phospholipase C suppresses neutrophil respiratory burst activity. *Infect Immun* 1999; 67: 2371- 76.
 20. Bogomolski YV, Matzner Y. Disorders of neutrophil function. *Blood Rev* 1995; 9: 183- 190.
 21. Buckley RH. The hyper IgE syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2001; 20: 139- 54.
 22. Grimbacher B, Holland S, Puck JM. Hyper IgE syndromes. *Immunol Rev* 2005; 203: 244- 50.
 23. Canbakan S, Özyılmaz E, Çapan N, Ertürk A, Gülhan M, Çayan C, Pekel A. Hyper IgE syndrome in an adult. *ACI International* 2003; 15: 82- 4.
 24. Hutchinson P, Chadban SJ, Atkins RC, Holdsworth SR. Laboratory assessment of immune function in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 983- 7.