

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI
AKUT ATAĞINDA
PROKALSİTONİNİN KLİNİK ÖNEMİ**

Dr. Zinet Gül ERSOY

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Numan NUMANOĞLU

**ANKARA
2009**

Türkiye Cumhuriyeti
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

“Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Akut Atağında Prokalsitoninin Klinik Önemi”
başlıklı, Dr.Zinet Gül Ersoy’a

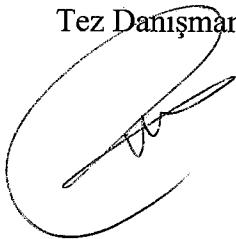
ait bu çalışma aşağıdaki juri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:15/05/2009

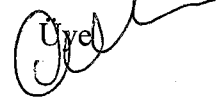

Prof.Dr.Oya Kayacan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı

Prof.Dr.Numan Numanoglu
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Tez Danışmanı



Prof.Dr.Özlem Kumbasar
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı


Üye

TEŞEKKÜR

Ankara Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistan olarak eğitim aldığım süre boyunca hekimlik sanatını öğrenmem ve uygulamamda emeği geçen Ankara Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Oya Kayacan' a,

Engin bilgilerini ve tecrübelerini benimle paylaşan, tezimde bana destek olan ve kendisinden çok şey öğrendiğim tez danışman hocam Sayın Prof. Dr. Numan Numanoğlu'na,

Her zaman yakın desteğini gördüğüm, her konuda olduğu gibi tezimin hazırlanmasında da önemli katkıları olan değerli hocam Sayın Doç. Dr. Akın Kaya'ya,

İhtisas sürecimin tamamında eğitimimde katkıları bulunan ve özveriyle deneyimlerini paylaşan anabilim dalımızın tüm öğretim üyelerine,

Tezimin hazırlanmasında bilgisi ve hoşgörüsü ile bana destek olan Sayın Uzm. Dr. Aydın Çiledağ'a,

Çalıştığım süre boyunca yardıma ihtiyacım olan her konuda ve bilimsel alanda kendimi geliştirmemde katkılarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Banu Eriş Gülbay'a, Uzm. Dr. Elif Şen'e, Uzm. Dr. Zeynep Pınar Önen'e,

Asistanlık hayatım boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, desteklerini her konuda eksik etmeyen değerli asistan arkadaşlarıma,

Uyumlu çalışma ortamı sağlayan tüm klinik çalışanlarına,

Hayatım boyunca arkamda olduklarını bildiğim, beni özveriyle yetiştiren ve bugünlere gelmemi sağlayan sevgili aileme içtenlikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....	i
Teşekkür.....	ii
İçindekiler.....	iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini.....	v
Şekiller Dizini.....	vii
Tablolar Dizini.....	viii
Grafikler Dizini.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. KOAH'IN TANIMI.....	4
2.1.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri.....	4
2.1.2. Patoloji, Patogenez ve Fizyopatoloji.....	7
2.1.3. Evrelerinin Spirometrik Sınıflandırması.....	9
2.1.4. KOAH'ın Ekonomik ve Sosyal Yüğü.....	12
2.2. KOAH AKUT ATAĞI.....	12
2.2.1. Etyoloji.....	13
2.2.2. Patofizyoloji.....	14
2.2.3. Tanı ve Şiddetinin Değerlendirilmesi.....	16
2.2.4. Ayırıcı Tanı.....	20
2.2.5. Tedavi.....	20
2.2.6. Hastaneden Taburcu Edilme ve İzlem.....	26
2.3. KOAH'DA ANTİBİYOTİKLER.....	28

2.4. PROKALSİTONİN.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1. HASTA GRUBU.....	38
3.2. YÖNTEM.....	38
3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	40
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇLAR.....	59
ÖZET.....	62
SUMMARY.....	64
KAYNAKLAR.....	66

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AKG: Arter Kan Gazı

ATS (American Thoracic Society): Amerikan Toraks Derneği

BK: Beyaz Küre

CO₂: Karbondioksit

CRP: C-Reaktif Protein

DLCO (Carbon Monoxide Diffusing Capacity): Kabonmonoksit difüzyon kapasitesi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EKG: Elektrokardiyografi

ERS (European Respiratory Society): Avrupa Solunum Birliği

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

FEV₁ (Forced Expiratory Volume): Zorlu Ekspirasyonun Birinci Saniyesindeki Volüm

FEV₁/FVC: Zorlu Ekspirasyonun Birinci Saniyesindeki Volümün Zorlu Vital Kapasiteye Oranı

FRC (Functional Residual Capacity) : Fonksiyonel Residüel Kapasite

FVC (Forced Vital Capacity): Zorlu Vital Kapasite

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

Hgb: Hemoglobin

Htk: Hematokrit

IL: İnterlökin

İMV: İnvazif Mekanik Ventilasyon

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KOAH AA: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Akut Atağı

LPS: Lipopolisakkarit

MMF (Maximum Mid-expiratory Flow rate): Maksimal Ekspirasyon Ortası Hava Akım Hızı

MMRC: Modifiye Medical Research Council Skalası

NİMV: Noninvazif Mekanik Ventilasyon

PaCO₂: Parsiyel Arteriyel Karbondioksit Basıncı

PaO₂: Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı

PCT: Prokalsitonin

PEF (Peak Expiratory Flow rate) : Tepe Akım Hızı

RV: Residüel Volüm

SaO₂: Oksijen Saturasyonu

SFT: Solunum Fonksiyon Testi

TLC (Total Lung Capacity): Total Akciğer Kapasitesi

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

VAS: Visual Analog Scale

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

V/Q: Ventilasyon Perfüzyon Oranı

YBB: Yoğun Bakım Birimi

ŞEKİLLER DİZİNİ

2.1. KOAH'ın stabl döneminde evrelere göre tedavi.....	11
2.2. KOAH AA'da patojen olan mekanizmalar.....	16

TABLÖLAR DİZİNİ

2.1. KOAH için risk faktörleri.....	7
2.2. KOAH'ta bronkodilatör sonrası FEV ₁ temelinde şiddetin spirometrik sınıflandırılması.....	10
2.3. KOAH AA temel nedenleri.....	14
2.4. KOAH AA'nın klinik bulgulara göre sınıflanması (Anthonisen kriterleri).....	18
2.5. KOAH AA'nda hastaneye yatış endikasyonları.....	22
2.6. KOAH AA'nda YBB'ne yatış endikasyonları.....	22
2.7. KOAH AA'nın hastanede veya acil serviste tedavisi.....	24
2.8. KOAH AA olan hastalarda taburcu edilme ölçütleri.....	27
2.9. KOAH AA olan hastalarda taburcu edildikten 4-6 hafta sonraki izlem görüşmesinde değerlendirilecek noktalar.....	27
2.10. KOAH AA olan hastalarda antibiyotik verilmesi önerilenler.....	28
2.11. KOAH AA'da bakteriyel etken oranları.....	29
2.12. KOAH AA'nda olası etkenler ve seçilecek antibiyotikler.....	33
3.1. MMRC dispne skalası.....	39
4.1. Olguların demografik özellikleri.....	41
4.2. Olguların GOLD'a göre evreleri.....	42
4.3. Olguların yakınmaları.....	42
4.4. Olguların fizik muayene bilgileri.....	42
4.5. Hastanede verilen bronkodilatör tedavi tipleri.....	43
4.6. Olgulara verilen antibiyotik tipleri.....	44
4.7. Tamkan ve AKG değerleri.....	45
4.8. SFT değerleri.....	46

4.9.	PCT, CRP, ESH 1. ve 14. gün değerleri.....	46
4.10.	İzole edilen mikroorganizmalar.....	47
4.11.	PCT, CRP, BK, ESH 1. gün alt grupları.....	47
4.12.	PCT 1. gün alt gruplarının demografik özellikleri.....	48
4.13.	Atak tiplerinin PCT, CRP, BK, ESH ortalamaları ile ilişkisi.....	50
4.14.	GOLD evrelerinin PCT, CRP, BK, ESH ortalamaları ile ilişkisi.....	50

GRAFİKLER DİZİNİ

4.1. Anthonisen kriterlerine göre olguların atak tipleri.....	43
4.2. MMRC 1. ve 14. gün değerleri.....	44
4.3. VAS 1. ve 14. gün değerleri.....	45
4.4. FEV ₁ 1. ve 14. gün değerleri.....	46
4.5. PCT ve PaCO ₂ ilişkisi.....	49
4.6. PCT ile NIMV kullanma ilişkisi.....	49
4.7. Balgam kültüründe üreme olması ile PCT ilişkisi.....	50

BÖLÜM 1

GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH); başta sigara olmak üzere zararlı toz ve partiküllerin yanı sıra diğer çevresel ve kişiye bağlı risk faktörlerinin etkisi ile ortaya çıkan kısmen reversibl hava yolu obstrüksiyonu ve hava akımlarında azalma ile seyreden ilerleyici bir hastalıktır. KOAH insidensi hem dünyada hem Türkiye’de giderek artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre dünyada 600 milyon KOAH hastası vardır ve her yıl 2.3 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmektedir. Amerika Birleşik Devletleri’nde en sık görülen ,dördüncü ölüm nedeni olan KOAH, ölüm nedenleri sıralamasındaki ilk 10 hastalık arasında ön sıralara yükselen tek hastalıktır. Sigara bağımlılığın artmasına paralel olarak KOAH’ın, 2020 yılında dünya genelinde üçüncü ölüm nedeni olması beklenmektedir. KOAH’ın kronik ve progresif seyri sırasında sıklıkla kısa süreli semptom artışları ile atak olmaktadır. Bu semptomlar genellikle nefes darlığı, öksürük, balgam miktarı ve pürülansında artış şeklinde olmaktadır. Orta ve ağır KOAH olgularında yılda ortalama 1,5-3,5 atak olmaktadır. Ataklar KOAH’lı olguların yaşam kalitesi üzerine negatif etki etmekte, hastaneye yatışların ve ölümlerin en sık nedenini oluşturmaktadır. Alt solunum yollarında mikroorganizma varlığı inflamasyonu artırarak akciğerleri hasara uğratmaktadır. Atakların 2/3’ü infeksiyon nedenlidir. Alt solunum yollarını infekte ederek atağa neden olan üç sınıf patojen vardır; respiratuvar viruslar, atipik bakteriler ve aerobik gram-pozitif ve gram-negatif bakterilerdir. Pratikte ataklar sırasında antibiyotik kullanımı yaygındır. Her atak için ilaç maliyeti 123 ile 666 dolar arasında değişmektedir. Ancak hastaların yaklaşık %50’sinde atak nedeni bakteriyel infeksiyonlar olduğundan her hastada yarar sağlamamaktadır. Bu nedenle KOAH Akut Atağı (KOAH AA) olan olgularda bakteriyel enfeksiyonu gösteren ucuz, ölçümü kolay, noninvazif testlere ihtiyaç vardır.

Prokalsitonin (PCT); tiroid bezinin C hücrelerinde üretilen kalsitoninin prokürsörüdür. PCT 13kDa moleküler ağırlığı olan, 116 aminoasid içeren bir

polipeptiddir. İlk kez 1989 yılında Ghillani ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. PCT ve kalsitonin sentezi preprokalsitonin adı verilen bir peptidin transkripsiyonu ile başlamaktadır. Bu proteinin bir sinyal dizisi prokalsitoninin N-terminal bölgesi kalsitonin dizisi ve katakalsin adı verilen PCT'nin C-terminal bölgesini içermektedir. Sinyal dizisi proteinin endoplazmik retikuluma alınmasına aracılık eder. Endoplazmik retikuluma alındıktan sonra degrade olur, daha sonra ileri proteoliz ile kalsitonin prokalsitoninden ayrışır. Endotoksin ve sitokinlerin etkisiyle bu son basamak inhibe olur ve PCT fragmanları (kalsitonin ve N-ProCT) dolaşıma salınır. Normalde ise tüm PCT parçalanır ve kan dolaşımına salınmaz. Bu nedenle sağlıklı erişkinlerde PCT düzeyi 0,1ng/mL'nin altındadır. Enfeksiyon sırasında bu değer 0,5ng/mL'nin üzerine çıkmaktadır. Sistemik bulguları olan ciddi bakteriyel, paraziter veya fungal enfeksiyonlarda 1000ng/mL'nin üzerinde serum PCT düzeyleri ölçülebilmektedir. PCT'nin yarı ömrü yaklaşık 20-24 saattir. Sepsiste PCT'nin esas üretim yeri tam olarak bilinmemektedir. Bununla beraber septik hastalarda karaciğerin kendisi veya akciğerlerdeki nöroendokrin hücreler tiroid dışı PCT'nin olası üretim yerleridir. Total tiroidektomi geçiren hastalarda enfeksiyon durumunda serum PCT düzeylerinin yükseldiğinin gösterilmesi, PCT kaynağının yalnızca tiroid bezindeki C hücreleri olmadığını düşündürmektedir. Enfeksiyon hastalığının tanısında hiçbir yöntem, etkenin ortaya konulması kadar güvenilir olmamakla birlikte; PCT ölçümleri başta sepsis olmak üzere özellikle ağır bakteriyel enfeksiyonların tanısında kullanışlı olabilmektedir. Örneğin; akut pankreatitte enfeksiyon ile steril nekrozun ayırıcı tanısında ve biliyer pankreatiti toksik etyolojilerden ayırt etmede, nedeni bilinmeyen ateşin infeksiyöz etyolojili olduğunun desteklenmesinde, Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu'nda infeksiyöz ve infeksiyöz olmayan etyolojilerin ayırt edilmesinde başvurulabilen bir yöntemdir.

Çalışmalar, bakteri endotoksinin [lipopolisakkarit, (LPS)] PCT'nin üretimini sağlayan en güçlü uyaran olduğunu ortaya koymuştur. Viral hastalıklar, otoimmün hastalıklar, onkolojik hastalıklar, lokal ve sınırlı enfeksiyonlar ise belirgin PCT artışına neden olmazlar. Bir akut faz yanıtı olarak kabul gören PCT, özellikle bakteriyel-viral enfeksiyonların ayırımında klinikte giderek kullanım alanı bulmakta ve bakteriyemi ve sepsisin belirlenmesinde PCT'nin sistemik inflamatuvar yanıt belirtilerinden daha

değerli olduğu bildirilmektedir. Bazı viral infeksiyonlarda akut faz yanıtı olarak C-reaktif protein (CRP) ve bazı sitokinler artmış bulunurken PCT viral infeksiyonlarda düşük, bakteriyel infeksiyonlarda ise yüksek bulunmaktadır. Bakteriyel infeksiyonların belirlenmesinde, PCT'deki artışın diğer akut faz yanıtlarından daha duyarlı ve özgül olduğu ileri sürülmektedir. PCT, ciddi bakteriyel infeksiyonların aktivitesini ve prognozunu izlemek için de kullanılabilir. Devamlı yüksek kalan veya yükselen PCT düzeyi hastalığın aktivitesinin devam ettiğini ve prognozun kötü olacağını, PCT düzeyinde azalma ise tedavinin etkili olduğunu, prognozun da genellikle iyi olabileceğini gösterir.

Daha önce de belirtildiği gibi, KOAH AA'larının sadece bir kısmında neden bakteriyel infeksiyonlar olmasına rağmen, antibiyotikler çok sık kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, KOAH AA'da serum PCT düzeyi kılavuz olarak alındığında, antibiyotik kullanım sıklığının azaldığı saptanmıştır. Bu nedenle, bu hasta grubunda antibiyotik kararında PCT'nin kılavuz olarak kullanılmasının, gereksiz antibiyotik kullanımını önleyeceği bildirilmektedir.

Bu çalışmada amaç, KOAH AA olan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası serum PCT düzeylerini ölçerek, bakteriyel infeksiyon sıklığını ve dolayısıyla antibiyotik ihtiyacını belirlemek, tedavi yanıtını değerlendirmedeki rolünü ve diğer infeksiyon belirteçleriyle ilişkisini ortaya koymaktır.

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

2.1 KOAH'IN TANIMI

KOAH, başta sigara olmak üzere zararlı toz ve partiküllerin yanı sıra diğer çevresel ve kişiye bağlı risk faktörlerinin etkisi ile ortaya çıkan kısmen reversibl hava yolu obstrüksiyonu ve hava akımlarında azalma ile seyreden bir hastalıktır. Hava akımı kısıtlanması genellikle ilerleyicidir ve akciğerlerin zararlı partikül ya da gazlara verdiği anormal inflamatuvar yanıtla bağlantılıdır (1).

KOAH tanısı, hastalık riski olan kişilerde, bronkodilatör uygulamayı takiben solunum fonksiyon testinde (SFT) kalıcı ekspiratuvar hava akımı kısıtlılığının varlığı ile konulur. KOAH tanısı için birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volümünün (FEV_1), zorlu vital kapasiteye (FVC) oranı (FEV_1/FVC) %70'den küçük olmalıdır.

2.1.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Geçmişteki kesinlikten yoksun ve değişken KOAH tanımları prevalans, morbidite ve mortalitesinin sayısal değerlendirmelerini güçleştirmiştir. Ayrıca, KOAH'ın bilinmemesi ve yeterince tanı almaması, bildirimlerin, gerçek durumun önemli ölçüde altında olmasına neden olmuştur. Eksik bildirimin boyutları ülkeden ülkeye farklılık gösterir ve sağlık çalışanlarının ne ölçüde KOAH'ı fark edip tanıdıklarına, kronik hastalıklarla ilgilenen sağlık hizmetlerinin nasıl örgütlendiğine ve KOAH tedavisine yönelik ilaçlara erişim olanağına bağlıdır (2).

Prevalans: KOAH prevalansına ilişkin tahminler, örnekleme yöntemleri, yanıt yüzdeleri, spirometride kalite kontrolü ve spirometrinin bronkodilatör öncesinde ya da

sonrasında yapılması türünden farklı birçok değişkenlikten etkilenebilir. Bütün bu karmaşıklıklara karşın, KOAH prevalansı konusunda bazı sonuçlara varmaya olanak sağlayan veriler elde edilmeye başlanmıştır. KOAH prevalansının sigara içen ya da geçmişte sigara içmiş kişilerde sigara içmeyenlerden, 40 yaşın üzerindeki kişilerde 40 yaşın altındakilerden ve erkeklerde kadınlardan önemli ölçüde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (3, 4, 5). KOAH'a ait solunum semptomları ve fizik muayene bulguları ile hastalığın şiddeti arasında her zaman paralellik olmayabilir. SFT'leri ileri derecede bozuk olan hastalarda dahi çok az ya da hiç solunum semptomu olmayabilir. Bu nedenle, hastalığın tanısının güçleşmesi ve hastaların kayıt altına alınamamaları hastalık prevalansı ve morbitide verilerinin güvenilirliğini zayıflatmaktadır. DSÖ ve Dünya Bankası'nın desteği ile yapılan "küresel hastalık yükü çalışması" sonuçlarına göre, 1990 yılı verileriyle dünyada KOAH prevalansının erkeklerde 9.34/1000, kadınlarda ise 7.33/1000 olduğu tahmin edilmiştir. Bu değerler tüm yaş gruplarını yansıttığı için KOAH'ın asıl sorun olduğu ileri yaşlardaki gerçek prevalansın bu sayılardan daha yüksek olacağı öngörülmektedir. Türkiye'de ise 5 milyon kişiyi etkileyen, her yıl 25.000 kişinin ölümüne neden olan KOAH ülkemizin önemli bir halk sağlığı sorunudur. Son yıllarda Sağlık Bakanlığı ve DSÖ'nün birlikte yürüttüğü Ulusal Hastalık Yükü ve Maliyet Etkililik Çalışmasında (6) KOAH, tüm ölümlerin %5.8'inin nedeni olup, Türkiye'de ölüm nedenleri arasında üçüncü sırada yer almıştır.

Morbidite: Geleneksel olarak morbidite ölçümlerinde hekim başvuruları, acil servis başvuruları ve hastaneye yatışlar temel alınır. Bu parametrelerle ilgili KOAH veritabanları daha güç erişilen ve genellikle mortalite veritabanlarından daha az güvenilir kaynaklar olsa da, elimizdeki sınırlı veriler KOAH'a bağlı morbiditenin yaşla arttığını ve erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğunu göstermektedir (7, 8). Genellikle erken evrelerde (evre I ve II) KOAH'ın fark edilmemesi, tanının konulmaması ve tedavi uygulanmaması nedeniyle, hastanın tıbbi kayıtlarında bu tanıya rastlanmayabilir.

KOAH'a bağlı morbiditede, doğrudan KOAH'la ilgili olmamakla birlikte hastanın sağlık durumunu ya da tedavisini etkileyebilecek, diğer ek kronik sorunların da (ör-

neğin; kas ve iskelet sistemi hastalıkları, diabetes mellitus) rolü olabilir (9). Daha ileri evre hastalığı (evre III ve IV) bulunan kişilerde KOAH'a bağlı morbidite, yanlışlıkla ek başka bir hastalığa da atfedilebilir.

Mortalite: KOAH birçok ülkede en önemli ölüm nedenlerinden biridir. Küresel Hastalık Yüğü Çalışması'nda (Global Burden of Disease Study) (10, 11, 12), 1990'da dünyada önde gelen altıncı ölüm nedeni olan KOAH'ın, 2020'de üçüncü sıraya yükseleceğı öngörölmüştür. Bu mortalite artışına sigara içme salgınının giderek artması ve ölkelerin çoğunda demografik yapının değışmesi ve nüfusun daha büyük bir bölümünün daha uzun yaşaması yol açmaktadır.

Risk faktörleri: Sigara içiminin KOAH için en yaygın risk faktörü olduğunun belirlenmesi, sigara bırakma programlarının KOAH'ın önlenmesinde başlıca öğelerden biri, hastaların bakımında da önemli bir girişim olarak ele alınmasını sağlamıştır. Ancak sigara içme, en iyi araştırılmış KOAH risk faktörü olsa da, tek faktör değildir ve epidemiyolojik çalışmalarda sigara içmeyen kişilerde de kronik hava akımı obstrüksiyonu gelişebileceğini gösteren kanıtlar tutarlı bir biçimde artmaktadır (13, 14).

Genetik bağlantı çalışmalarında KOAH patogeneğinde farklı birçok genin rolü olduğu ileri sürölmüştür. Bununla birlikte, bu çalışmaların sonuçları genellikle çelişkili-dir ve KOAH gelişmesi üzerinde etkili fonksiyonel genetik varyantlar (α_1 -antitripsin eksikliği dışında) saptanamamıştır (15). Mesleki alanda maruz kalınan maddeler arasında organik ve inorganik tozlar ve kimyasal maddeler ve buharlar bulunmaktadır. Amerikan Toraks Derneğı (ATS) tarafından yayımlanan bir bildiride KOAH ile uyumlu semptomların ya da fonksiyon bozukluklarının %10-20'sinden mesleki nedenlerle maruz kalınan risklerin sorumlu olduğu sonucuna varılmıştır (16). İyi havalandırılmayan konutlarda yemek pişirme ve ısınma amacıyla biyomas kullanılmasına bağlı iç ortam hava kirliliğinin de KOAH için (özellikle gelişmekte olan ölkelerde kadınlar arasında) önemli bir risk faktörü olduğunu gösteren kanıtlar giderek artmakta ve günümüzde bu konudaki vaka-kontrol çalışmalarına ve tasarlanmış diğeri bazı çalışmalara erişim olanağı bulunmaktadır (17, 18). Gelişmiş ölkelerde yürütö-

len çalışmalar günümüzde kadınlarda ve erkeklerde hastalık prevalansının hemen hemen eşitlendiğini göstermekte, bunun da tütün kullanımında değişen kalıpları yansıtır olabileceği düşünülmektedir (19). Çocukluk çağında şiddetli solunum sistemi enfeksiyonu öyküsünün erişkin çağda akciğer fonksiyonunda azalma ve solunum semptomlarında artışla bağlantılı olduğu ileri sürülmüştür (20, 21). KOAH gelişme riskinin sosyoekonomik durumla ters orantılı olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır (22). Bununla birlikte, bu ilişkinin sigara dumanına maruz kalma, iç ve dış ortam hava kirliliğine maruz kalma, kalabalık konutlarda yaşama, kötü beslenme ya da düşük sosyoekonomik düzeyle ilişkili faktörlerden hangisini yansıttığı henüz açıklığa kavuşturulamamıştır. Tablo 2.1’de KOAH için risk faktörleri gösterilmiştir.

Tablo 2.1. KOAH için risk faktörleri	
Çevresel faktörler	Kişiyeye bağlı faktörler
Sigara içimi	Genetik faktörler (α_1 antitripsin eksikliği)
Mesleki toz ve dumanlar	Cinsiyet
Hava kirliliği	Hava yolu hiperreaktivitesi, astım ve atopi
Sosyoekonomik faktörler	
Diyetle ilgili faktörler	
Solunum yolu enfeksiyonları	

2.1.2. Patoloji, Patogenez ve Fizyopatoloji

KOAH'a özgü patolojik değişiklikler proksimal hava yolları, periferik hava yolları, akciğer parankimi ve pulmoner damarlarda gözlemlenmektedir (23). Bu patolojik değişiklikler arasında, akciğerin farklı bölgelerinde özgül inflamatuvar hücre tiplerinin görüldüğü kronik inflamasyon ve tekrarlanan hasar ve onarımlara bağlı yapısal değişiklikler bulunmaktadır. Akciğerde meydana gelen doku hasarının sonucunda mukus hipersekresyonu, hava yolu daralması ve fibrozis ile birlikte parankim destrüksiyonu ve damarsal değişiklikler ortaya çıkar. Bronş duvarının histopatolojik incelenmesinde duvar epitelinde yer yer destrüksiyon, periferik hava yollarında goblet hücrelerinin sayısında artış, epitelyal ve subepitelyal tabakada nötrofil, makrofaj, T lenfosit birikimi izlenmektedir. Ayrıca bronş duvarında geçirgenlik artışına bağlı olarak ödem ve düz kas kitlesinde artış bulunmaktadır. Hava yollarındaki inflamatuvar ve

yapısal değişiklikler genellikle hastalık ağırlaştıkça artar ve sigara bırakıldıktan sonra da varlığını sürdürür.

KOAH hastalarının solunum yolundaki inflamasyonun, solunum yolunun sigara dumanı gibi tahriş edici kronik faktörlere verdiği normal inflamatuvar yanıtın şiddetlenmesi olduğu düşünülmektedir. Bu güçlenmenin mekanizmaları henüz anlaşılmamıştır; ancak genetik olarak belirleniyor olabilir. Öte yandan bazı hastalarda sigara içmemelerine karşın KOAH gelişmekte ama bu hastalardaki inflamatuvar yanıtın niteliği bilinmemektedir (24). İnflamasyonun yanı sıra proteaz-antiproteaz dengesinde bozulma ve oksidatif stres artışı da KOAH patogenizinde önemli rol oynamaktadır.

Günümüzde KOAH'ta altta yatan hastalık sürecinin tipik fizyolojik anormalliklere ve semptomlara nasıl yol açtığı iyi bilinmektedir. Örneğin, FEV₁ azalması esas olarak periferik hava yollarındaki inflamasyon ve daralmadan ve daha ağır amfizemde dinamik hava yolu kollapsından kaynaklanırken, gaz transferindeki azalma amfizemdeki parankim hasarına bağlıdır. Küçük hava yollarındaki inflamasyon, fibrozis ve lümenal eksüdasyon derecesiyle FEV₁ ve FEV₁/FVC yıllık azalma arasında, hatta belki de KOAH'ın temel özelliği olan hızlı FEV₁ azalması arasında bağlantı vardır (25). Gaz değişimi anormallikleri hipoksemi ve hiperkapniye yol açar ve KOAH'ta birkaç mekanizmaya bağlı olarak gelişir. Genelde, hastalık ilerledikçe gaz transferi daha da bozulur. KOAH'ın ileri evrelerinde hafif ya da orta şiddette pulmoner hipertansiyon gelişebilir ve nedeni küçük pulmoner arterlerdeki hipoksik vazokonstrüksiyondur. KOAH'ta, özellikle de şiddetli hastalık bulunan kişilerde birden çok sistemik özellik olduğu ve bunların sağkalım ve ek hastalıklar üzerinde büyük bir etki yaptığı giderek daha iyi anlaşılmaktadır (26).

KOAH'lı hastaların sistemik bulguları özellikle ileri olgularda, kaşeksi, iskelet kas kaybı, kardiyovasküler hastalık riskinde artma, anemi, osteoporoz ve depresyondur. Alevlenmeler inflamatuvar yanıtın daha artmasına ve olayın progresyonuna katkıda bulunur.

2.1.3. Evrelerinin Spirometrik Sınıflandırması

KOAH şüphesi olan bütün hastalarda spirometri yapılmalıdır. KOAH tanısı, hastalık riski olan kişilerde, bronkodilatör uygulamayı takiben SFT’de kalıcı ekspiratuvar hava akımı kısıtlılığının varlığı ile konulur. KOAH’ta şiddetin değerlendirilmesinde hastadaki semptomların düzeyi, spirometrik bozukluğun şiddeti (Tablo 2. 2) ve solunum yetersizliği, sağ kalp yetersizliği, kilo kaybı ve arteriyel hipoksemi gibi komplikasyonların varlığı temel alınır (1). KOAH tanısı için FEV_1/FVC oranı %70’den küçük olmalıdır. Ancak yaşa bağlı olarak FEV_1/FVC oranı düşeceği için ileri yaşlarda normalde de FEV_1/FVC oranı %70’in altına inebilir. Bu nedenle ileri yaştaki olgularda FEV_1/FVC %70 sabit oranı yerine, normale göre yüzdesinin değerlendirilmesini savunan görüşler de vardır.

GOLD önceki rehberlerde, asemptomatik ve halen solunum fonksiyonları normal olmasına rağmen sigara kullanımı veya çevresel maruziyet nedeniyle KOAH gelişme riski olan kişileri içeren evre 0’ı tanımlamış, ancak bu gruptaki tüm olguların evre 1’e ilerleyeceğini destekleyen kanıtların olmaması nedeniyle 2006 GOLD rehberinde evre 0 çıkarılmıştır. Ancak kronik öksürük ve balgam çıkarmanın önemi yeni rehberde de vurgulanmaktadır. GOLD rehberi, KOAH şiddetini FEV_1 ’deki azalmanın düzeyine göre hafif, orta, ağır ve çok ağır olmak üzere dört evrede gruplandırmaktadır. Bronkodilatör ilaç sonrası ölçülen $FEV_1 > \%80$ ise hafif, $\%80 < FEV_1 < \%50$ ise orta, $\%50 < FEV_1 < \%30$ ise ağır ve $FEV_1 < \%30$ ise çok ağır KOAH’tan söz edilir. $FEV_1 < \%50$ ’den küçük, solunum ve kalp yetersizliği bulgularının saptandığı olgular da çok ağır KOAH olarak değerlendirilir. Hastalığın ağırlığının değerlendirilmesinde semptomların ağırlığı, hava akımı kısıtlılığının ağırlığı, alevlenme sıklığı, komplikasyonların ve eşlik eden hastalıkların varlığı, solunum yetmezliğinin varlığı, hastanın genel sağlık durumu, hastalığı için kullandığı ilaçların sayısının önemi vurgulanmıştır. Hastalığın tanısında spirometri temel olduğundan, erken dönemde saptayabilmek için risk grubundaki kişilerde solunum fonksiyon testlerinin yapılması önemlidir.

Tablo 2.2. KOAH'ta bronkodilatör sonrası FEV₁ temelinde şiddetin spirometrik sınıflandırması

Evre I: hafif	FEV ₁ /FVC <0.70 FEV ₁ ≥%80 [beklenenin]
Evre II: orta şiddette	FEV ₁ /FVC <0.70 %50 ≤ FEV ₁ <%80 [beklenenin]
Evre III: ağır	FEV ₁ /FVC <0.70 %30 ≤ FEV ₁ <%50 [beklenenin]
Evre IV: çok ağır	FEV ₁ /FVC <0.70 FEV ₁ <%30 [beklenenin] ya da FEV ₁ <%50 [beklenenin] ile birlikte kronik solunum yetersizliği*
*Solunum yetersizliği: deniz seviyesinde nefes alırken parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO ₂) < 60 mmHg, parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı (PaCO ₂) >50 mmHg.	

Solunum fonksiyon testinin düşünülmesi gereken olgular:

- Sigara ve/veya çevresel veya mesleki toksik maddelere maruz kalanlar,
- Ailede kronik akciğer hastalığı öyküsünün varlığı,
- Öksürük, balgam veya nefes darlığı yakınmalarının olmasıdır.

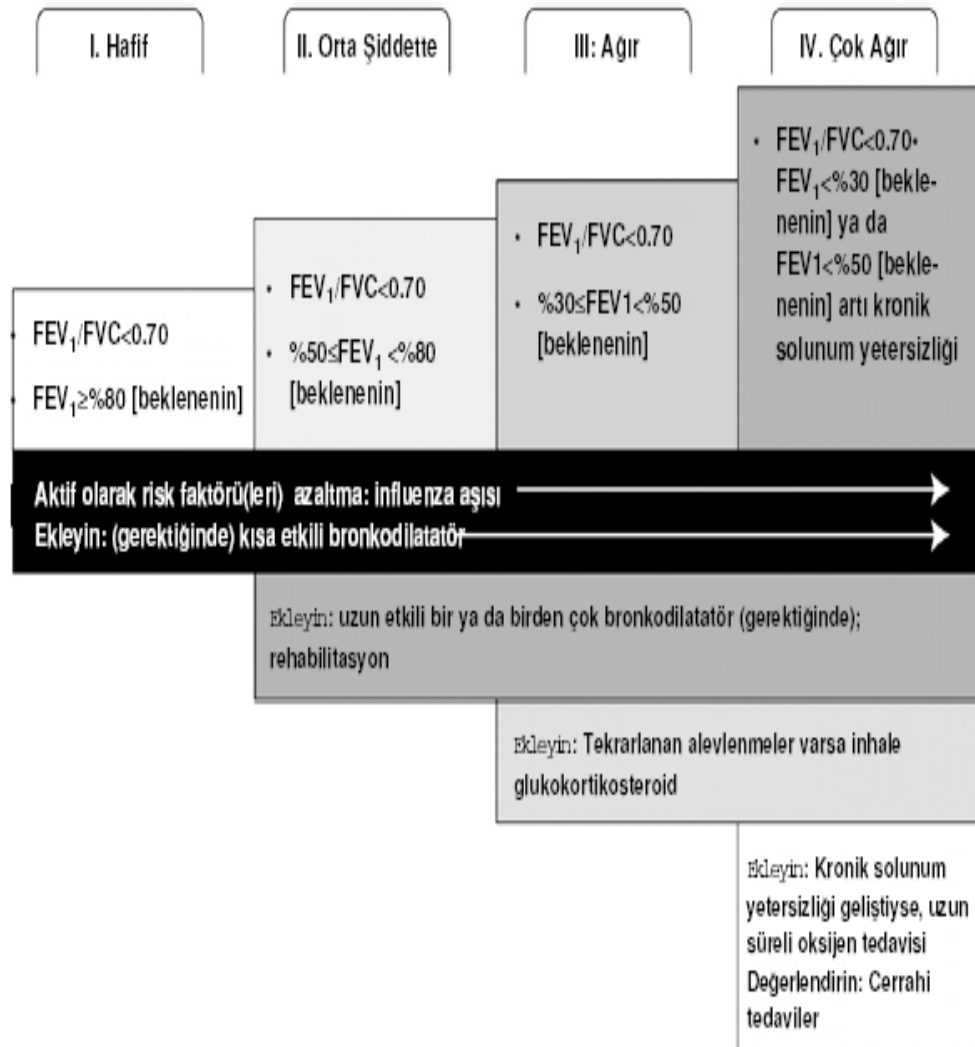
Reversibilite testi yapıldığında (bronkodilatör ilaca FEV₁ yanıtı) genellikle FEV₁ artışı başlangıca göre <%15 veya beklenene göre <%12 ve 200 mL altındadır. KOAH olgularında fonksiyonel residüel kapasite (FRC), residüel volüm (RV) ve total akciğer kapasitesi (TLC) artar. Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) azalır. DLCO astım KOAH ayırımında en iyi fizyolojik belirleyicidir.

KOAH'lı hastanın yönetiminde dört temel yaklaşım vardır:

1. Hastalığın değerlendirilmesi ve izlenmesi,

2. Risk faktörlerinin azaltılması,
3. Stabil KOAH tedavisi,
4. Alevlenmelerin tedavisi.

KOAH tedavisinin amacı; akciğer fonksiyonlarını iyileştirmek, hastalığın ilerlemesini engellemek, semptomları ve atakları azaltmak ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Hastalığın şiddeti ve tedaviye verdiği yanıtla KOAH'ın stabil döneminde hastalığın sınıflaması yapılır. Evrelere göre önerilen KOAH tedavisi şekil 2.1'de verilmiştir.



Şekil 2.1. KOAH'ın stabl döneminde evrelere göre tedavi (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Küresel Girişimi [Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)] 2007 çalışma özeti raporundan alınmıştır).

2.1.4. KOAH'ın Ekonomik ve Sosyal Yüğü

KOAH masraflı bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde, KOAH alevlenmeleri sağlık sistemi üzerindeki en büyük yükü oluşturmaktadır. Avrupa Birliği'nde solunum sistemi hastalıkları maliyetinin, toplam sağlık bütçesinin tahminen yaklaşık %6'sını oluşturduğu ve KOAH'ın solunum sistemi hastalıklarının neden olduğu maliyetin %56'sından (38.6 milyar Avro) sorumlu olduğu hesaplanmıştır (27). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2002 yılında doğrudan KOAH maliyeti 18 milyar dolar, dolaylı maliyetler toplamı ise 14.1 milyar dolar olduğu hesaplanmıştır (28). Bu maliyetler sağlık hizmetlerinin nasıl sunulduğuna ve ödendiğine bağlı olduğu için, hasta başına maliyet ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir (29). Bekleneceği gibi, KOAH'ın şiddeti ile bakım maliyeti arasında çarpıcı bir doğrudan ilişki vardır (30) ve hastalık ilerledikçe maliyetlerin dağılımında değişiklikler gözlemlenmektedir.

2.2. KOAH AKUT ATAĞI

KOAH'ta sık sık semptomların alevlendiği görülür (31, 32). KOAH AA “KOAH'lı bir hastada hastalığın doğal seyrinde, başlangıçtaki dispne, öksürük ve/veya balgam düzeyinde normal günlük farklılıkların ötesinde bir değişimle karakterize, akut başlangıçlı ve olağan ilaç tedavisinde değişiklik gerektirebilen bir olay şeklinde tanımlanır (33, 32). Alevlenmeler klinik tabloya (semptom sayısı) ve/veya sağlık bakım kaynaklarının kullanımına göre sınıflandırılır (33). Ortalama atak süresi 7 gündür (35). Alevlenmelerin etkisi anlamlıdır ve hastanın semptomlarının ve akciğer fonksiyonunun iyileşmesi birkaç hafta alabilir (36). Ataktan 35 gün sonra hastaların zirve akım hızlarının başlangıç değerine dönebilme oranı %75 olarak bildirilmiştir, hastaların %7'sinde ise 3 ay sonra bile başlangıç değerlerine dönülmediği izlenmiştir (37).

Atak; hastalıkla ikişkili yaşam kalitesini düşürür, solunum yetmezliğine yol açar, erken ölümlere neden olur. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 500 000 hasta atak

nedeniyle hastaneye yatırılmaktadır. KOAH tanılı hastalar yılda 1-3 kez atak nedeniyle hekime başvurmakta, %3-16'sı hastaneye yatırılmakta ve %3-10'u ölümle sonuçlanmaktadır (37). Ağır KOAH'lı olgulardaki yoğun bakım gerektiren hastanede ki mortalitenin %11 olduğu ancak 6. ayda %33'e ulaştığı saptanmıştır (38). Yakın zamanda atak geçirenler atak geçirmeyenlerden, hastanede yatışı gerekenler geçirmeyenlerden daha yüksek ölüm riskine sahip bulunmuştur (39).

2.2.1. Etyoloji

KOAH AA infeksiyon ve çevresel etkenler gibi çok çeşitli etyolojik faktörlerden kaynaklanabilir. Tablo 2.3'de sık görülen atak nedenleri gösterilmiştir. En yaygın alevlenme nedenleri trakeobronşiyal yapının infeksiyonu ve hava kirliliğidir (40); ancak şiddetli alevlenmelerin üçte birinde neden saptanamamaktadır. Bakteriyel infeksiyonların rolü tartışmalıdır ama son araştırmalar alevlenmeler sırasında hastaların en az %50'sinde alt hava yollarında yüksek konsantrasyonlarda bakteri olduğunu göstermiştir (41, 42). Bu bakteri suşlarına karşı özgül bağışıklık yanıtları gelişmesi ve bakteriyel alevlenmelere nötrofil inflamasyonunun eşlik etmesi de alevlenmelerin bir bölümünden bakterilerin sorumlu olabileceği görüşünü desteklemektedir (43, 44). İnfeksiyonların %40-50'si bakteriler, %30'u viruslar, %5-10'u atipik bakteriler tarafından oluşturulur (35). KOAH alevlenmesi olan hastalarda alt hava yollarında en çok saptanan bakteriler *H. influenzae*, *S. pneumoniae* ve *M. catarrhalis*'tir (45, 46, 47). KOAH alevlenmesi olan hastalarda *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae* gibi atipik patojen adı verilen bakteriler de saptanmıştır (47, 48). KOAH ataklarından sorumlu olan virüsler genellikle influenza, parainfluenza ve coronavirüslerdir (49). Yapılan bir çalışmada atakların %25'inde virus ve bakteri ko-infeksiyonu saptanmıştır (50).

Tablo 2.3. KOAH AA temel nedenleri

Primer	Sekonder (atağı taklit eden durumlar)
Trakeobronşiyal infeksiyonlar	Pnömoni
Hava kirliliği	Pulmoner emboli
Oksijen tedavisine uyumsuzluk	Pnömotoraks
Pulmoner rehabilitasyona uyumsuzluk	Kosta kırığı, göğüs travması
	Sedatif, narkotik ve β -blokerlerin uygun olmayan kullanımı
	Sağ/sol kalp yetmezliği ve aritmiler

Epidemiyolojik çalışmalar; egzoslardan ve endüstriden kaynaklanan, çapı 10 mikrondan küçük partiküllerin oluşturduğu hava kirliliğinin kronik solunumsal semptomlara ve akciğer fonksiyon testlerinde azalmaya neden olduğunu göstermiştir (51). Sülfür dioksit ve nitrojen dioksit de aynı etkiyi gösterir. Bu nedenle hava kirliliği KOAH olanlarda önemli oranda hastaneye yatış ve mortalite artışına neden olmaktadır. Hava kirliliği ve solunan partiküller KOAH ataklarının yaklaşık %9'undan sorumludur (52).

Atakların tekrarlamasına yol açan risk faktörleri içinde en önemlisi altta yatan hastalığın şiddetidir. Stabil dönemde dispnesi daha fazla olan hastalarda atak sıklığı daha fazladır.

2.2.2. Patofizyoloji

Atağa neden olan bakteri ve viral infeksiyonların KOAH patogenezi üzerindeki etkileri tam anlaşılamamıştır. Alt solunum yollarının sık tekrarlayan infeksiyonlarının hastalık tablosunu daha kalıcı yaptığı ve en azından geçici olarak fonksiyonel bozuklukları artırdığı kabul edilir. Sigara içimi; hava yolu savunma mekanizmalarını,

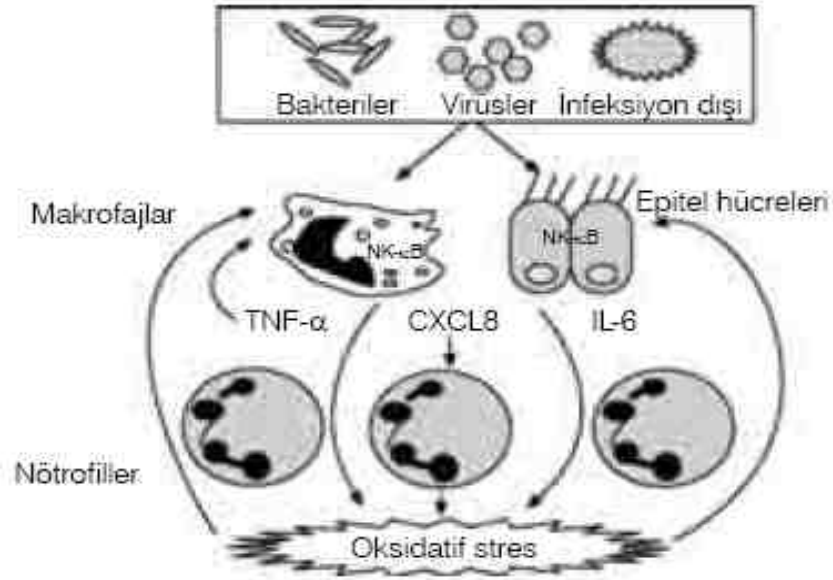
sili epitel tabakasını hasarlandırarak, mukus viskozitesini arttırarak ve mukosiliyer klirensi yavaşlatarak bozar. Bu patolojiler alt solunum yollarının bakteriyel kolonizasyonuna neden olur.

Mukus tabakasına veya epitel hücrelerine yerleşen bakteriler salgıladıkları ürünlerle aşırı mukus üretimini stimüle eder, sililerin vuru sıklığını azaltır, epitel hücrelerini hasarlandırır ve immün efektör hücre fonksiyonunu bozarlar. Dahası bakteriyel proteazlar lokal immunglobinleri hasarlandırır (53). Bakteriler başta nötrofiller olmak üzere pek çok inflamatuvar hücreyi bu bölgeye toplarlar. Nörofillerden salgılanan proteazlar ve toksik oksijen radikalleri epitelyal tabakadaki hasarı daha da artırırlar. Böylece sigara içimi sonrası bakteriyel kolonizasyon hasarlandırarak inflamasyona ve bakteriyel kolonizasyonun daha da artmasına neden olur. Sonuçta bir kısır döngü gelişir (54).

Bakteriler, virüsler ve hava kirliliği gibi başka faktörler, hava yolu epitelindeki transkripsiyon faktör, nükleer faktörü (NF)- κ B ve makrofajları etkin hale getirebilir ve ardından interlökin (IL)-8 (CXCL8) dahil olmak üzere inflamatuvar sitokinlerin salınmasına neden olabilir; bunlar da nötrofilleri, inflamasyonu amplifiye eden tümör nekrozis faktör (TNF)- α ve IL-6'yı ortama çekebilir. Artan nötrofil sayısı oksidatif strese o da inflamatuvar sürecin ilerlemesine neden olur (35, Şekil 2.2)

Akciğerlerde gaz değişim bozukluklarının gelişmesi KOAH AA'nın karakteristik özelliklerinden biridir. Hastalarda tipik olarak, hiperkapninin de eşlik edebildiği şiddetli hipoksemi vardır. Altta yatan temel mekanizma solunum fonksiyonlarının bozulması sonucunda ventilasyon perfüzyon (V/Q) dengesinin bozulmasıdır. Enfeksiyon ve/veya inflamasyon; bronkospazm ve mukus hipersekresyonuna yol açarlar. V/Q oranı daha da bozulur. Alveoler hipoventilasyon ve intrapulmoner şant oranında artma hipoksemiye neden olan diğer fizyopatolojik mekanizmalardır. Hava yolu direncinde artış ve dinamik hiperinflasyon solunumun işini artırır. Böylece klinik tabloya solunum kasları yetersizliği eklenir ve solunum kaslarının oksijen tüketimi önemli oranda artar. Sonuçta karışık venöz oksijen basıncı düşer. Bütün bu me-

kanizmalara asit-baz dengesinde bozulma da eklenerek akut solunum yetmezliği tablosu gelişebilir.



Şekil 2.2. KOAH AA'da patojen olan mekanizmalar

2.2.3. Tanı ve Şiddetinin Değerlendirilmesi

Alevlenmenin başlıca semptomu olan artmış nefes darlığına, çoğu zaman hışıltılı solunum (wheezing) ve göğüste sıkışma hissi, öksürük ve balgam artışı, balgam renginde ve/veya kıvamında değişiklik ve ateş eşlik eder. Alevlenmelere taşikardi ve taşipne, kırıklık, uykusuzluk, uykululuk, halsizlik, depresyon ve konfüzyon gibi özgül bazı yakınmalar da eşlik edebilir. Egzersiz toleransında azalma, ateş ve/veya radyolojik incelemede pulmoner hastalığı düşündüren yeni anormallikler KOAH atağının habercisi olabilir. Balgam hacminde ve pürülansında artış ve daha önce kronik balgam çıkarma öyküsü olması bakteriyel kökene işaret eder (36, 44).

Anthonisen tarafından 1987 yılında yapılan metaanalizdeki sınıflama günümüzde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu sınıflamada KOAH atağının 3 temel semptomu olan nefes darlığı, balgam miktarında artış ve balgam pürülansında artış temel alınarak alınarak atak değerlendirilmektedir (36). Tip 1 (şiddetli/ağır) atakta 3 semptomun üçü de vardır. Tip 2 (orta) atakta 2 semptom vardır. Tip 3 (hafif) atakta ise 3

temel semptomdan sadece birisi söz konusudur. Bu durumda ataktan behsedebilmek için ise; son 5 gün içinde üst solunum yolu infeksiyonu varlığı, başka bir nedene bağlanamayan ateş, hışıltılı solunum, öksürükte artış, solunum sayısında ya da nabızda %20 artış semptomlarından en az birisi klinik tabloya eşlik etmelidir. (Tablo 2.4)

Bir başka sınıflandırmada ise KOAH AA şiddetine göre gruplanmıştır (33). Hafif atakta; hasta normal yaşantısına devam eder ancak ilaç kullanma ihtiyacı artmıştır. Orta atakta; hastanın ilaç kullanma ihtiyacı artmıştır ve ilave tıbbi yardım gerekir. Bu hastaların hastaneye yatışı gerekebilir. Şiddetli atakta; hastanın kliniği mutlaka hastaneye yatışı gerektirir.

Atağın şiddetinin değerlendirilmesinde hastanın atak öncesi tıbbi öyküsü, eşlik eden önceki hastalıklar, semptomlar, fizik muayene, arteriyel kan gazı ölçümleri ve diğer laboratuvar testleri temel alınır. Mümkün olan her durumda hekim önceki değerlendirmelerin sonuçlarını elde ederek, güncel klinik verilerle karşılaştırmalıdır. Özellikle nefes darlığı ve öksürük ataklarının sıklık ve şiddeti, balgam hacmi ve rengi ve günlük aktivitelerdeki kısıtlanma derecesi konularında özgül bilgiler gereklidir. Erişim olanağı varsa, önceki arteriyel kan gazı ölçümlerinin akut atak sırasındaki değerlerle karşılaştırılması son derece yararlıdır; test sonuçlarındaki akut bir değişiklik, bu testlerin mutlak değerlerinden daha önemlidir. Dolayısıyla, hekimler fırsat buldukça hastalarına alevlenme nedeniyle hastaneye gelirken son değerlendirmenin bir özetini de getirmelerini söylemelidir. Hastanın yıllık atak sayısı da kaydedilmelidir. Yılda 4 veya daha fazla atak hastanın prognozunu kötü olduğunu gösterir. Evre IV KOAH hastalarında, şiddetli alevlenme belirtilerinin en önemlisi mental durum değişikliğidir ve bu hastanın derhal hastanede değerlendirilmesi gerektiğini gösterir.

Tablo 2.4. KOAH AA'nın klinik bulgulara göre sınıflandırması (Anthonisen kriterleri)

Temel semptomlar Dispne artışı Balgam miktarı artışı Balgam pürülansında artış
Tip 1 (Ağır) Atak 3 semptomunda bir arada bulunması
Tip 2 (Orta) Atak 2 semptomun bir arada bulunması
Tip 3 (Hafif) Atak 1 semptomun varlığı ve aşağıdakilerden en az birinin eklenmesi: Başka bir nedene bağlanamayan ateş Öksürükte artış Nabızda %20 artış Solunum sayısında %20 artış Hışıltılı solunum Son 5 günde üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları

Spirometri ve PEF: KOAH AA'nda bir hastada basit spirometrik testlerin gerektiği gibi yapılması bile zor olabilir. Akut atak sırasında bu ölçümler doğru sonuç vermez; dolayısıyla rutin olarak kullanılması önerilmemektedir. Atak döneminde yapılan SFT önceki SFT değerleri ile karşılaştırılmalıdır. Tepe akım hızı (PEF)<100L/dakika veya FEV₁<1L olması kronik ciddi obstrüksiyonu olan hastalar hariç ağır bir atağın göstergesidir.

Pulse oksimetri ve arteriyel kan gazı ölçümü: Hastada oksijen saturasyonunu ve oksijen desteği gereksinimini değerlendirmek için pulse oksimetri kullanılabilir. Hastaneye yatırılması gereken hastalarda alevlenmenin şiddetini değerlendirmek için, arteriyel kan gazlarının ölçülmesi önemlidir. KOAH AA'da tipik olarak

hiperkapninin eşlik ettiği ya da etmediği belirgin hipoksemi görülür. Ana mekanizma inflamasyonunun artması, bronkospazm ve mukus hipersekresyonu nedeniyle ventilasyon-perfüzyon dengesizliğidir. Respiratuvar asidoz solunum yetmezliği gelişen ataklarda önemli bir prognostik faktördür ve temel tedavi yaklaşımı asidozu ortadan kadiracak şekilde olmalıdır. Oda havasını soluyan bir hastada $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg ve/veya $\text{SaO}_2 < 90 \pm \text{PaCO}_2 > 50$ mmHg değerleri solunum yetersizliğine işaret eder. Bunun yanında, solunum yetersizliği olan bir hastada orta şiddette ya da şiddetli asidoz ($\text{pH} < 7.35$) ve hiperkapni ($\text{PaCO}_2 > 45-60$ mmHg) olması durumunda mekanik ventilasyon endikasyonu vardır (55, 56).

Akciğer grafisi ve EKG: Akciğer grafisi (posterior/anterior ve lateral) atak semptomlarını taklit eden alternatif tanıların saptanmasında yararlıdır. Elektrokardiyografi (EKG) sağ kalp hipertrofisi, aritmi ve iskemik atak tanısında yararlıdır. Sağ ventrikül hipertrofisi ve geniş pulmoner arterler EKG ve radyografi sonuçlarında yanılıya yol açtığı için, özellikle ileri KOAH'ta pulmoner emboliyi alevlenmeden ayırt etmek çok güç olabilir. Düşük bir sistolik kan basıncı ve yüksek akımlı oksijen tedavisine karşın PaO_2 'nin 60 mmHg'nin üzerine çıkmaması pulmoner emboliyi düşündürür. Pulmoner emboliyi düşündüren güçlü işaretler varsa, en iyisi atakla birlikte bunu da tedavi etmektir.

Balgam incelemesi: Stabil kronik bronşitte balgam mukoid yapıdadır ve hakim hücre makrofajdır. Akut atak dönemlerinde balgam pürülan hale gelir. Bu dönemde nötrofiller artar. Balgam yaymasında; nötrofil artışı hem bakteriyel hem de viral infeksiyonlarda izlenirken, eosinofil artışının sadece viral infeksiyonlarda yükseldiği gösterilmiştir (50). Gram boyama ile mikroorganizmalar gösterilebilir. *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* KOAH alevlenmelerinde rol oynayan en yaygın bakteriyel patojenlerdir. İnfeksiyöz bir alevlenmede ilk antibiyotik tedavisine yanıt alınmazsa, gram boyamada bilinmeyen bir bakteri görüldüğünde, gram-negatif basil veya stafilokok benzeri bakteriler yaygın olarak izlendiğinde, daha önce antibiyotik kullanım öyküsü olduğunda, şiddetli KOAH ve ya pnömoni varlığında balgam kültürü ve antibiyogram yapılmalıdır.

Diğer laboratuvar testleri: Tam kan sayımında polisitemiye (hematokrit >%55) işaret eden ya da kanamayı düşündüren bulgular olabilir. Lökosit sayısı genellikle çok bilgi vermez. Alevlenmeyle bağlantılı biyokimyasal test anormallikleri de olabilir ve bunlar arasında elektrolit bozuklukları (örn., hiponatremi, hipokalemi), yetersiz glüköz kontrolü ya da metabolik asit-baz bozukluğu sayılabilir. Bu anormallikler ek hastalıklara bağlı da olabilir. CRP; infeksiyon, inflamasyon tanısında kullanılan ve KOAH AA'nda yükselmesi infeksiyon lehine değerlendirilen bir akut faz reaktanıdır (57).

2.2.4. Ayırıcı Tanı

Belirgin KOAH alevlenmeleri olan ve tedaviye yanıt vermeyen hastalar yeniden değerlendirilerek, pnömoni, konjestif kalp yetersizliği, pnömotoraks, plevral efüzyon, pulmoner emboli ve kardiyak aritmi gibi, KOAH alevlenme semptomlarını ağırlaştıran ya da taklit eden başka tıbbi sorunlar yönünden araştırılmalıdır (58). Tedavi rejimine uyumsuzluk da semptomların artmasına yol açarak, tablonun gerçek bir alevlenmeyle karıştırılmasına neden olabilir. Konjestif kalp yetersizliğine bağlı akut dispne bulunan hastalar diğer klinik bilgiler yanında serumdaki beyin tipi natriüretik peptid düzeylerinde artışla KOAH alevlenmelerinden ayırt edilebilir (59).

2.2.5. Tedavi

EVDE TEDAVİ: Son evre KOAH hastalarının evde bakılmasına ilgi giderek artmaktadır; ancak hastanede tedavi yerine bu yaklaşımın tercih edilmesinde hangi ölçütlerin temel alınacağı tam olarak belirlenmemiştir ve farklı sağlık hizmeti ortamlarında bu ölçütler farklılık gösterecektir (60).

Bronkodilatör tedavi: KOAH alevlenmelerinde evde uygulanan tedavide mevcut kısa etkili bronkodilatör, tercihen β_2 -agonistin dozu ve/veya sıklığı artırılır (Kanıt

A). Eğer o sırada kullanılmıyorsa, semptomlar giderilene kadar tedaviye antikolinergik ilaç da eklenir (Kanıt D).

Glukokortikosteroidler: Sistemik glukokortikosteroidler KOAH alevlenmelerinin tedavisinde yararlıdır. Bu tedavi iyileşme süresini kısaltır, akciğer fonksiyonunu (FEV_1) ve hipoksemi (PaO₂) düzeltir (61) (Kanıt A), ayrıca erken nüks riskini ve tedavi başarısızlığını azaltabilir, hastanede yatış süresini de kısaltabilir (62). Hastanın başlangıçtaki FEV_1 değeri %50'nin [beklenenin] altındaysa, bronkodilatörler yanında bu tedavi de düşünülmelidir. Yedi ile on gün boyunca günde 30 ile 40 mg prednizolon dozu önerilmektedir (63).

HASTANEDE TEDAVİ: KOAH alevlenmesinde ölüm riski respiratuvar asidoz gelişmesiyle, önemli ek hastalıkların bulunmasıyla ve ventilasyon desteği gereksinimiyle yakından ilişkilidir. Bu özelliklerin bulunmadığı hastalarda ölüm riski yüksek değildir; ancak genellikle ağır KOAH hastalarının alevlenmeler sırasında zaten hastaneye yatırılması gerekmektedir. Bu hastaların bakımını bütünüyle toplum içinde yürütme çabalarında yalnızca sınırlı başarı sağlanmıştır; ancak acil servisteki ilk değerlendirmenin ardından bu hastaların toplumsal destekleri artırılarak gözetim altında uygulanan bir tıbbi tedavi paketiyle evlerine gönderilmeleri çok daha başarılı olmaktadır (64). Hastaneye yatış masraflarından tasarruf topluma dayalı bir KOAH bakım ekibi bulundurmaya bağlı ek maliyetle dengelenmektedir. Bununla birlikte, bu yaklaşımlarla ilgili ayrıntılı maliyet-yarar analizleri yapılması beklenmektedir.

Tablo 2.5'de KOAH alevlenmelerinde hastanede değerlendirme/hastaneye yatış sırasında göz önünde bulundurulması gereken bir dizi ölçüt gösterilmiştir. Bazı hastaların derhal yoğun bakım birimi (YBB)'ne yatırılması gerekecektir (Tablo 2.6). Akut solunum yetersizliğini saptamak ve başarıyla tedavi etmek için yeterli personel, beceri düzeyi ve araç gereç varsa, ağır KOAH alevlenmelerinde hastaların ara bakım ya da özel solunum bakımı birimlerine yatırılmaları da uygun olabilir.

**Tablo 2.5. KOAH AA’nda hastaneye yatış endikasyonları
(GOLD 2007 çalışma özeti raporundan alınmıştır)**

Semptomların yoğunluğunda, istirahat halinde ani dispne gelişmesi ya da yaşamsal bulgularda değişiklik gibi belirgin artış

Altta yatan KOAH’ın şiddetli olması

Yeni fiziksel belirtilerin (örneğin; siyanoz, periferik ödem) saptanması

Alevlenmelerin başlangıçtaki ilaç tedavisine yanıt vermemesi

Önemli ek hastalıkların olması

Sık alevlenmeler

Yeni ortaya çıkan aritmiler

Tanısal belirsizlik

İleri yaş

Evde yeterli destek olmaması

**Tablo 2.6. KOAH AA’nda YBB’ne yatış endikasyonları
(GOLD 2007 çalışma özeti raporundan alınmıştır)**

Başlangıçtaki acil tedaviye yeterli yanıt vermeyen şiddetli dispne

Mental durum değişiklikleri (konfüzyon, letarji, koma)

Oksijen desteğine rağmen inatçı ya da ağırlaşan hipoksemi ($\text{PaO}_2 < 40$ mmHg) ve/veya şiddetli/ ağırlaşan hiperkapni ($\text{PaCO}_2 > 60$ mmHg) ve/veya şiddetli/ağırlaşan asidoz ($\text{pH} < 7,25$)

İnvazif mekanik ventilasyon gereksinimi

Hemodinamik dengesizlik-vazopresör uygulaması gereksinimi

Hasta acil servise getirildiğinde ilk yapılması gereken oksijen desteği sağlamak ve alevlenmenin yaşamı tehdit edici nitelikte olup olmadığını belirlemektir. Öyleyse, hasta derhal YBB'ne nakledilmelidir. Aksi halde, acil serviste ya da hastanede tedavi edilebilir. KOAH AA'nın hastanede veya acil serviste tedavisi tablo 2.7 'de verilmiştir.

Kontrollü oksijen tedavisi: KOAH'ı olan hastalarda akut solunum yetmezliği hayatı tehdit eden bir durum olduğu için hipokseminin düzeltilmesi ve oksijen tedavisi büyük önem taşır. Oksijen tedavisi KOAH alevlenmelerinde hastanede tedavinin temel taşı oluşturur. Oksijen desteği hastadaki hipoksemiye giderecek şekilde ayarlanmalıdır. Komplikasyonsuz alevlenmelerde yeterli oksijenasyon düzeyine ($\text{PaO}_2 > 60 \text{ mmHg}$, ya da $\text{SaO}_2 > 90\%$) ulaşmak kolaydır; ancak semptomlarda pek değişiklik olmaksızın sinsice karbondioksit (CO_2) retansiyonu gelişebilir. Oksijen tedavisi başladıktan 30-60 dakika sonra arteriyel kan gazları ölçülerek, CO_2 retansiyonu ya da asidoz gelişmeksizin yeterli oksijenasyon sağlandığından emin olmak gerekir. Tedavide düşük ve yüksek akımlı oksijen sistemleri kullanılabilir. Nazal kanüller, yüz maskeleri ve rezervuarlı maskeler düşük akımlı sistemlerdir. Venturi maskeleri ise yüksek akımlı sisteme örnektir ve kontrollü oksijen uygulaması nazal kanüllerden daha başarılıdır; ancak hastalar bunu daha zor tolere etmektedirler (55).

Bronkodilatör tedavi: Kısa etkili inhale β_2 -agonistler KOAH alevlenmelerinin tedavisinde tercih edilen bronkodilatörlerdir (65) (Kanit A). Bu ilaçlara hemen yanıt alınmazsa, tedavi rejimine bir antikolinergik eklenmesi önerilmektedir; ancak bu kombinasyonun etkililiğine ilişkin kanıtlar tartışmalıdır. Klinikte yaygın olarak kullanılmasına karşın, KOAH alevlenmelerinin tedavisinde metilksantinlerin rolü tartışmalı olmaya devam etmektedir. İntravenöz metilksantin (teofilin ya da aminofilin) günümüzde kısa etkili bronkodilatörlerle beklenen ya da yeterli yanıt alınamayan hastalarda, ikinci seçenek tedavi olarak ele alınmaktadır (66) (Kanit B). Bu tedaviyle akciğer fonksiyonu ve klinik sonuçlar açısından sınırlı yarar sağlanmakta ve tutarlı sonuç alınamamaktadır, oysa tedavinin istenmeyen etkileri önemli boyutlardadır (67). Akut alevlenme sırasında inhale glukokortikosteroid ile birlikte ya da tek başı-

na uzun etkili inhale bronkodilatörleri (β_2 -agonistler ya da antikolinerjikler) değerlendiren klinik çalışma yapılmamıştır.

**Tablo 2.7. KOAH AA'nın hastanede veya acil serviste tedavisi
(GOLD 2007 çalışma özeti raporundan alınmıştır)**

Semptomların şiddetini, kan gazlarını ve akciğer grafisini değerlendirin

Kontrollü oksijen tedavisi uygulayın ve 30-60 dakika sonra arter kan gazı ölçümünü tekrarlayın

Bronkodilatörler:

- ✓ Dozları artırın ve/veya sıklaştırın
- ✓ β_2 agonistlerle antikolinerjikleri birlikte uygulayın
- ✓ Hava haznesi (spacer) ya da jet nebulizatör kullanın
- ✓ Gerekirse tedaviye intravenöz metilksantin eklemeyi düşünün

Oral ya da intravenöz glukokortikosteroid ekleyin

Bakteriyel infeksiyon belirtileri varsa antibiyotik (oral ya da seyrek olarak intravenöz) tedavisini düşünün

İnvazif olmayan mekanik ventilasyonu düşünün

Her zaman :

- ✓ Sıvı dengesini ve beslenmeyi izleyin
- ✓ Subkütan heparini düşünün
- ✓ İlişkili sorunları (örneğin; kalp yetersizliği, aritmiler) saptayın ve tedavi edin
- ✓ Hastanın durumunu yakından izleyin

Glukokortikosteroidler: KOAH alevlenmelerinin hastanedeki tedavisinde diğer tedavilerin yanında oral ya da intravenöz glukokortikosteroidler de önerilmektedir (68) (Kanıt A). Uygun doz tam olarak belirlenememiştir; ancak yüksek dozlarda yan etki riski anlamlı düzeydedir. 7-10 gün boyunca günde 30-40 mg oral prednizolon etkili ve güvenlidir (Kanıt C). Uzun süreli tedavi etkinliği artırmazken, yan etki riskini yükseltmektedir.

Antibiyotik: KOAH alevlenmelerinde antibiyotik tedavisinin rolü bölüm 2.3’de tartışılmaktadır.

Solunum uyarıcıları: Akut solunum yetersizliğinde solunum uyarıcıları kullanılması önerilmemektedir (65). Bazı ülkelerde intravenöz formülle kullanıma sunulmuş özgül olmayan ancak görece güvenli bir solunum uyarıcısı olan doksapram, yalnızca invazif olmayan aralıklı ventilasyona erişim olanağı yoksa ya da bu yöntem tavsiye edilmemişse, kullanılmalıdır.

Ventilasyon desteği: KOAH AA’na bağlı akut solunum yetmezliği olan hastalarda hipoksemi ve/veya hiperkapni medikal tedavi ile kontrol altına alınamadığında, hastanın ventilasyonunun desteklenmesi gereksinmesi ortaya çıkmaktadır. Böyle bir klinik durumda pozitif basınçlı ventilasyon, invazif mekanik ventilasyon (İMV) ya da noninvazif mekanik ventilasyon (NİMV) olarak uygulanabilir. İMV için hastanın entübe edilmesi gereklidir. NİMV ise hastaya endotrakeal tüp takmadan, genellikle yüz ya da nazal maske ile uygulanan bir destek tedavisidir. Uygun hastalara NİMV uygulaması ile İMV sırasında özellikle entübasyondan kaynaklanan bazı komplikasyonlardan kaçınmak ve mortaliteyi azaltmak mümkün olmaktadır.

Diğer önlemler: Hastanede uygulanabilecek diğer tedaviler arasında şunlar bulunmaktadır; sıvı tedavisi (sıvı dengesinin doğru biçimde izlenmesi önemlidir), beslenme (gerektiğinde beslenme desteği), polisitemi ya da dehidratasyon bulunan, geçmişte tromboembolik hastalık öyküsü olan ya da olmayan yatağa bağımlı hastalarda derin ven trombozu profilaksisi (mekanik gereçler, heparinler, vb.) ve balgam temizliği (öksürmeyi uyarak ve ev tedavisinde olduğu gibi düşük hacimli zorlu ekspirasyonlarla). Aşırı balgam çıkarma ya da lobar atelektazi bulunan hastalarda manüel ya da mekanik göğüs perküsyonu ve postüral drenaj yararlı olabilir.

2.2.6.Hastaneden taburcu edilme ve izlem

KOAH alevlenmesi gelişen her hasta açısından optimum hastanede yatış süresini belirlemek için yeterli klinik veri bulunmamaktadır (31, 69). Tablo 2.8'deki taburcu edilme ölçütleri, uzmanların görüş birliği ve sınırlı verilerle desteklenmektedir. Tablo 2.9'da hastaneden taburcu edildikten 4-6 hafta sonraki izlem değerlendirmesinin kapsamı gereken konular sıralanmıştır. Bundan sonraki izleme stabil KOAH hastalarıyla aynıdır ve sigara bırakma gözetimi, ilaç tedavilerinin her birinin etkinliğinin izlenmesi ve spirometrik parametrelerdeki değişikliklerin izlenmesi bileşenlerinden oluşmaktadır (64).

KOAH alevlenmeleri sırasında hipoksemik olan hastalarda, taburcu edilme öncesinde ve izleyen 3 ay içinde arteriyel kan gazları ve/veya pulse oksimetri değerlendirilmelidir. Hasta hipoksemik olmaya devam ederse, uzun süreli oksijen desteği gerekli olabilir.

Taburcu edilme öncesinde gelecekteki alevlenmeleri önleme olanakları gözden geçirilmeli, özellikle sigarayı bırakma, aşıların tamamlanması (influenza, pnömokok aşısı), inhaler tekniği de dahil olmak üzere güncel tedaviye ilişkin bilgiler (70) ve alevlenme semptomlarının nasıl fark edileceği üzerinde durulmalıdır. Alevlenme ve hastaneye yatış sıklığını azalttığı ve bir sonraki hastaneye yatışa kadar geçen süreyi uzattığı bilinen uzun etkili inhale bronkodilatörler, inhale glukokortikosteroidler ve kombine inhalerler türünden farmakoterapi konusu özel olarak ele alınmalıdır. Sosyal sorunlar tartışılmalı ve hastada önemli boyutlarda yeti kaybı sürüyorsa, bakımdan esas olarak kimlerin sorumlu olacağı saptanmalıdır.

**Tablo 2.8. KOAH AA olan hastalarda taburcu edilme ölçütleri
(GOLD 2007 çalışma özeti raporundan alınmıştır)**

İnhale β_2 -agonist tedavisinin her 4 saatte birden daha sık uygulanması gerekmiyor

Başlangıçta yatağa bağlı olmayan hasta odada dolaşabiliyor

Hasta yemek yiyebiliyor ve sık sık dispneyle uyanmaksızın uyuyabiliyor

Hasta 12-24 saattir klinik olarak stabil

Arteriyel kan gazları 12-24 saattir stabil

Hasta (ya da evdeki bakıcısı) ilaçların doğru kullanımını tam olarak anlıyor

İzlem ve evde bakım düzenlenmeleri (hemşirenin ev ziyareti, oksijen desteği, yemekler) tamamlandı

Hasta, ailesi ve hekim hastanın başarıyla evde tedavi edilebileceği düşüncesinde

**Tablo 2.9. KOAH AA olan hastalarda taburcu edildikten 4-6 hafta sonraki izlem görüşmesinde değerlendirilecek noktalar
(GOLD 2007 çalışma özeti raporundan alınmıştır)**

Sıradan yaşamla baş edebilme

FEV₁ ölçümü

İnhaler tekniğinin yeniden değerlendirilmesi

Önerilen tedavi rejiminin anlaşılıp anlaşılmadığı

Uzun süreli oksijen desteği ve /veya evde nebulizatör gereksinimi
(çok ağır KOAH hastalarında)

2.3. KOAH' DA ANTİBİYOTİKLER

KOAH'ta profilaktik amaçla sürekli antibiyotik kullanılmasının alevlenmelerin sıklığı üzerinde hiçbir etki yapmadığı gösterilmiş ve 5 yıl boyunca kış aylarında sürdürülen kemoprofilaksinin etkinliğini araştıran bir çalışmada hiçbir yarar sağlanmadığı sonucuna varılmıştır (71). Günümüzde infeksiyöz KOAH alevlenmeleri ve diğer bakteriyel infeksiyonlar dışında antibiyotik kullanımının yararlı olduğunu gösteren kanıt bulunmamaktadır (72) (Kanıt A). Mevcut bulgular ışığında (55, 73) tablo 2.10'daki hastalara antibiyotik verilmesi önerilmektedir.

Tablo 2.10. KOAH AA olan hastalarda antibiyotik verilmesi önerilenler

KOAH alevlenmesinde şu üç kardinal semptom olan hastalarda: dispne artışı, balgam hacminde artışı ve balgam pürülansında artışı (Kanıt B)

KOAH alevlenmesinde iki kardinal semptom olan hastalarda; bu semptomlardan biri balgam pürülansında artışı ise (Kanıt C)

Mekanik ventilasyon gerektiren ağır KOAH alevlenmesi olan hastalarda (Kanıt B)

KOAH alevlenmelerinde infeksiyon etkenleri viral ya da bakteriyel olabilir (45, 74). KOAH alevlenmesi olan hastalarda alt hava yollarında en çok saptanan bakteriler *H.influenzae*, *S. pneumoniae* ve *M. catarrhalis*'tir (45, 46, 47). KOAH alevlenmesi olan hastalarda *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae* gibi atipik patojen adı verilen bakteriler de saptanmıştır (47, 48); ancak tanısal güçlükler nedeniyle bu mikroorganizmaların gerçek prevalansı bilinmemektedir. 14 çalışmanın metanalizi sonucu sıralanmış KOAH AA'na neden olan bakteri oranları tablo 2.11'de verilmiştir (75).

Pratikte ataklar sırasında antibiyotik kullanımı yaygındır. 1955-1994 yılları arasında yapılmış çalışmaların değerlendirildiği meta-analizde KOAH ataklarında antibiyotik tedavisinin küçük fakat anlamlı bir fayda sağladığı saptanmıştır (76).

Tablo 2.11. KOAH AA'da bakteriyel etken oranları

Etken	Oranı (%)
<i>Haemophilus influenza</i>	13–50
<i>Moraxella catarrhalis</i>	9–21
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7–26
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1–13
<i>Enterobacteriaceae</i>	3–19
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	2–32
<i>Staphylococcus aureus</i>	1–20

Anthonisen ve arkadaşlarının çalışmasında 173 hastadaki 362 atak değerlendirilmiştir. Atakların %40'ı çok ciddi ve üç kardinal semptom olan nefes darlığı, balgam miktarı ve pürülansında artış olan tip 1, % 40 olguda tip 2 ve %20 olguda da tip 3 atak izlenmiştir. Çalışmada, antibiyotik tedavisinden özellikle tip 1 ataktaki hastaların en çok fayda gördüğü, tip 2 ataktaki hastaların kısmi fayda gördüğü ve tip 3 ataktaki hastaların ise fayda görmediği saptanmıştır. Üç kardinal semptomdan ikisinin varlığında antibiyotik tedavisi önerilmiştir (36).

Stockley ve arkadaşlarının yaptığı bir prospektif çalışmada, atak sırasında balgam rengine göre hastalar mukoid ve yeşil pürülan balgam olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Yeşil pürülan balgamı olanlarda, bakteri konsantrasyonu yüksek olarak bulunmuş ve balgam renginin antibiyotik başlamak için faydalı bir kriter olduğu belirtilmiştir (77).

Hangi hastaların antibiyotik kullanımından yararlanacağı net değildir. Stabil dönemdeki hastalığın şiddeti, havayolu obstrüksiyonu ve gaz alışverişindeki bozulmanın derecesi, komorbid durumların bulunması atak kliniğini etkileyen antibiyotik

endikasyonunu doğuran faktörlerdir. Şiddetli atak geçirenler daha hafif geçirenlere göre antibiyotik tedavisinden daha çok yararlandıkları bildirilmektedir.

Son zamanlarda KOAH ataklarda antibiyotik tedavi kararını vermeyi sağlayacak objektif parametreler arayışı yaygınlaşmaktadır. Klinik ve fonksiyonel değerlendirme yanında CRP, IL-6, IL-1 β , TNF- α ve amiloid gibi bazı biyolojik belirteçler üzerinde çalışılmaktadır (78, 79, 80, 81). Bu belirteçlerden biri de özellikle son yıllarda üzerinde durulan PCT'dir. KOAH AA olan hastalarda antibiyotik kullanımının PCT rehberliğinde yapılması durumunda antibiyotik kullanım sıklığı %72'den %40'a düştüğü, ayrıca rölaps olasılığını arttırmadığı, bir sonraki alevlenmeye dek geçen sürenin kısalmadığı ve akciğer fonksiyonlarında düşüşün hızlanmadığı gösterilmiştir (82).

Ataklı olgularda antibiyotik seçiminde temel patojenler olan *H. influenzae*, *S. pneumoniae* ve *M. catarrhalis* göz önüne alınmalıdır. Bu nedenle, amoksisilin, kotrimoksazol, tetrasiklin, eritromisin kullanılan hastalarda amoksisilin-klavulunik asit, azitromisin ve siprofloksasine oranla daha düşük başarı elde edilmiş ve tedavi sırasında daha sık oranda hastaneye yatırılmaları gerekmiştir (37). Başarısız sonuçlarda, *H. influenzae* ve *M. catarrhalis*'in beta laktamaz üretimi *S. pneumoniae*'nın giderek artan penisilin direncinin etkili olduğu bildirilmektedir (83).

Kanada uzlaşısı raporunda antibiyotik seçimi için hastaların riskleri göz önüne alınmaktadır. FEV₁ değeri beklenenin %50'sinin üzerinde olan, ek kalp hastalığı olmayan hastalarda ön planda temel patojenler söz konusudur ve bu olgularda tedavi başarı oranı çok yüksektir. Tedavide birinci kuşak ajanlar (eritromisin, amoksisilin, kotrimoksazol) kullanılabilir. Bölgesel direnç olasılığı, beta laktamaz üretimi ya da penisilin direnç oranları göz önüne alınarak 2. kuşak makrolidler, 2-3. kuşak sefalosporinler, beta laktam-beta laktamaz inhibitör kombinasyonları, kinolonlar da kullanılabilir (84).

Etkenlerin spirometrik bulgular yani hastalık evresine paralel olarak farklılık göstermeleri, KOAH AA'da antibiyotik seçimi ilkelerini de belirleyecek bir bulgudur (45). Tablo 2.12'de KOAH'ın şiddetine göre antibiyotik seçim önerileri verilmiştir.

KOAH AA olan hastalar arasında yüksek riskli olgular; FEV₁ değeri beklenin %50'sinden düşük olanlar, ek hastalığı olanlar, hastalık süresi uzun olanlar, yılda 4'den çok atak geçirenler, uzun süreli oksijen kullanım öyküsü olanlar, sistemik kortikosteroid kullananlar olarak tanımlanmıştır (1). Bu yüksek riskli grupta temel patojenlere ek olarak *Enterobacteriaceae* olasılığı da göz önüne alınarak beta laktam-beta laktamaz inhibitör kombinasyonları (amoksisilin-klavulanik asit) veya kinolonlar öncelikle tercih edilmelidir (45). Kinolonların, bu hasta grubunda 2. kuşak makrolid ve 2. kuşak sefolosporinlere oranla daha yüksek bakteriyolojik eradikasyon oranlarına sahip oldukları ve daha uzun enfeksiyonsuz süre sağladıkları saptanmıştır. Diğer yandan uygunsuz kinolon kullanımının kinolon direncini tetikleyeceği de akılda tutulmalıdır. Bu hastaların önemli bir grubunda tedaviye yanıt vermeyen olgularda ayırıcı tanıda *Pseudomonas* da düşünülmelidir.

Kronik bronşiyal süpürasyona yol açan bronşiektazi gibi yapısal akciğer hastalığı olanlar, yılda 4 ve daha sık atak geçirenler veya kronik olarak oral steroid kullanım öyküsü olanlarda ise *Enterobacteriaceae* ve *Pseudomonas* ön planda düşünülerek antipsödomonal ajanlarla kombinasyon düşünülmelidir (84).

Sonuçta endikasyon konulduğunda hangi antibiyotiğin verileceği GOLD ve Amerikan Toraks Derneği (ATS)/ Avrupa Solunum Birliği (ERS)'nin de yol gösterici önerileri doğrultusunda değerlendirilen hastanın ait olduğu toplumdaki lokal bakteri prevalansına göre yapılmalıdır (1, 35).

Antibiyotiğin oral ya da parenteral verilme kararı hastanın oral alıp almamasına ve ilacın farmakokinetiğine bağlıdır. Başta parenteral yol seçildiğinde de klinik durum stabilize edildiğinde oral yola geçilir (1).

Son 3 ayda atak nedeniyle sistemik antibiyotik kullanmış olan hastalarda dirençli suşların sıklığının artacağı, bakteriyolojik eradikasyonda ve tedavide başarısızlığın artacağı düşünülmelidir. Tedavi süresi atağın şiddeti, seçilmesi gereken antibiyotik, hastadaki KOAH şiddeti, ek yapısal akciğer hastalığı olup olmamasına bağlı olarak 5-10 gündür (1).

Tablo 2.12. KOAH AA’nda olası etkenler ve seçilecek antibiyotikler				
	Olası etken	Oral tedavi	Alternatif	Parenteral
Grup A Hafif KOAH Antibiyotik gerekme- yebi- lir	<i>H.Influenzae</i> <i>S.Pneumoniae</i> <i>M.Catarrhalis</i> <i>(M.Pneumonia)</i> <i>(C.Pneumonia)</i> Virüsler	Amoksisilin Tetrasiklin	Makrolid ² KAM ¹ Levofloksasin ³ Moksifloksasin ³	
Grup B Orta-Ağır KOAH Psödomonas riski yok	<i>H.Influenzae</i> <i>S.Pneumoniae</i> <i>M.Catarrhalis</i> <i>(M.Pneumonia)</i> <i>(C.Pneumonia)</i> Virüsler <i>Enterobacteriaceae</i>	KAM ¹	Levofloksasin ³ Moksifloksasin ³	Amoksisilin KAM ¹ 2-3.kuşak sefalosporin ⁴ Levofloksasin ³ Moksifloksasin ³
Grup C Orta-Ağır KOAH Psödomonas riski var	<i>H.Influenzae</i> <i>S.Pneumoniae</i> <i>M.Catarrhalis</i> <i>(M.Pneumonia)</i> <i>(C.Pneumonia)</i> Virüsler <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas aeruginosae</i>	Siprofloksasin		Siprofloksasin Antipsödomonal be- ta laktam ⁵ +/- Aminoglikozid ⁶
Grup A: Hastaneye yatış gerektirmeyen Grup B: Hastaneye yatış gerektiren ancak psödomonas riski taşımayan orta-ağır KOAH Grup C: Hastaneye yatış gerektiren ve psödomonas riski taşıyan orta-ağır KOAH 1. KAM: Amoksisilin-klavunik asit 2. Makrolid: Eritromisin, Klaritromisin, Roksitromisin, Azitromisin 3. Levofloksasin, moksifloksasin, S.Pneumoniae’ya karşı siprofloksasinden daha geniş kapsamaya sahiptir 4. Seftriakson, Sefotaksim 5. Sefepime, Piperailin-tazobaktam ya da bir Karbapenem 6. KOAH AA’da Psödomonasa karşı kombinasyon tedavisinin yararı olduğuna ilişkin kanıt bulunmamaktadır				

2.4. PROKALSİTONİN

Prokalsitonin (PCT); tiroid bezinin C hücrelerinde üretilen kalsitoninin prokürsörüdür. PCT 13kDa moleküler ağırlığı olan, 116 aminoasid içeren bir polipeptiddir (85). İlk kez 1989 yılında tanımlanmış, enfeksiyonda kan düzeyinin artış gösterdiği Assicot ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada gösterilmiştir (86).

PCT ve kalsitonin sentezi preprokalsitonin adı verilen bir peptidin transkripsiyonu ile başlamaktadır. Bu proteinin bir sinyal dizisi prokalsitoninin N-terminal bölgesi kalsitonin dizisi ve katakalsin adı verilen PCT'nin C-terminal bölgesini içermektedir. Sinyal dizisi proteinin endoplazmik retikulumu alınmasına aracılık eder. Endoplazmik retikulumu alındıktan sonra degrade olur, daha sonra ileri proteoliz ile kalsitonin prokalsitoninden ayrışır. Endotoksin ve sitokinlerin etkisiyle bu son basamak inhibe olur ve PCT fragmanları (kalsitonin ve N-ProCT) dolaşıma salınır. Normalde ise tüm PCT parçalanır ve kan dolaşımına salınmaz (85). Bu nedenle sağlıklı erişkinlerde PCT düzeyi 0,1ng/mL'nin altındadır. Enfeksiyon sırasında bu değer 0,5ng/mL'nin üzerine çıkmaktadır. Sistemik bulguları olan ciddi bakteriyel, paraziter veya fungal enfeksiyonlarda 1000ng/mL'nin üzerinde serum PCT düzeyleri ölçülebilmektedir. PCT'nin yarı ömrü yaklaşık 20-24 saattir. CRP'nin plazma düzeyi 3-7 günde normale dönerken PCT'de bu süreç 2-3 gündür. Dolayısıyla hastaların monitörize edilmesinde iyi bir belirteç olabileceği düşünülmüştür (87). Sepsiste PCT'nin esas üretim yeri tam olarak bilinmemektedir. Bununla beraber septik hastalarda karaciğerin kendisi veya akciğerlerdeki nöroendokrin hücreler tiroid dışı PCT'nin olası üretim yerleridir. Trioidektomize hastalarda kalsitonin üretimi olmasına karşın bu hastaların kalsitonin benzeri immün reaktivite göstermeleri kalsitonin prekürsörlerinin tiroid dışı üretimini desteklemektedir.

Yapılan çalışmalarda PCT'nin sepsiste diagnostik belirteç olarak gösterilebileceği ortaya konmuştur (86, 88). PCT değerleri septik şoktaki hastalarda görülen oldukça büyük artışlarla (ort:72-135ng/mL) karşılaştırıldığında kardiyojenik şokta çok az bir

artış (ort:1,4ng/mL) göstermektedir. Bu da göstermektedir ki; PCT artışının nedeni kötü organ perfüzyonu değil, enfeksiyona yanıt olan inflamatuvar reaksiyondur.

Klinik uygulamalarda PCT

1. Sistemik enfeksiyonların tanısında: Normal sağlıklı insanlarda serum PCT seviyeleri ölçülemeyecek kadar düşüktür. PCT'nin serumda 0.5ng/mL'nin üstüne çıkması sistemik inflamasyonla giden akut bir enfeksiyonun göstergesi olmaktadır. Lokal enfeksiyonlarda, PCT'de artış olmaz veya çok hafif artabilir.

2. Hastalığın gidişinin ve tedavi yanıtının izlenmesinde: Ardışık PCT ölçümleri, yaşamı tehdit eden bakteriyel enfeksiyonların gidişini ve tedaviye yanıtını izlemede kullanılır. PCT düzeyinin yüksek seyretmesi hastalığın aktivitesinin devam ettiğini, PCT düzeyinin düşmeye başlaması ise tedavinin etkin veya enfeksiyonun iyileşme dönemine girdiğini gösterir.

3. İnflamatuvar hastalıkların ve nedeni bilinmeyen ateşin ayırıcı tanısında: PCT, akut bakteriyel pankreatitleri diğer pankreatitlerden ayırmada kullanılabilir. Ayrıca bakteriyel-viral menenjitlerin, akut solunum yetmezliğine yol açan bakteriyel durumların ayırımında, immün yetmezliği veya otoimmün hastalığı olan ateşli hastalarda bakteriyel enfeksiyonun belirlenmesinde, transplantasyonlu hastalarda akut organ rejeksiyonu ile bakteriyel enfeksiyonun ayırımında kullanılabilir.

CRP inflamasyonun oldukça sensitif bir göstergesidir, ancak CRP her zaman bakteriyel kaynaklı olan inflamasyonu, olmayandan ayırtetmede kullanılamaz. Çünkü CRP düzeyi cerrahi sonrasında, multitravmada, enfeksiyonlarda, tümörde, otoimmün hastalıklarda, kronik inflamatuvar hastalığı olanlarda da belirgin şekilde yükselmektedir. CRP'nin aksine PCT düzeyleri sadece ciddi ve yaşamı tehdit eden sistemik

inflamatuvar durumlarda artar ve septik odağın ortadan kaldırılmasından sonra CRP'den daha hızlı bir şekilde normale döner.

Brunkhorst ve arkadaşları, *Acinetobacter baumannii* ile enfekte olmuş bir solüsyonun hastaya yanlılıkla intravenöz yolla uygulandığında plazma PCT seviyesinin 2.5 saat sonra ölçülebilir düzeye (2.2 ng/mL), 13.5 saat içinde ise çok hızlı bir artışla (3000 kat) 268 ng/mL'ye eriştiğini gözlemlemişlerdir. Bu hastada PCT plazma yarı ömrü 22.5 saat olarak hesaplanmıştır. Ayrıca PCT düzeyiyle CRP, TNF- α ve IL-6 düzeyi karşılaştırılmış ve enfekte solüsyon verildikten hemen sonra PCT'nin CRP'den daha önce yükseldiği saptanmıştır. Bu durum kliniğe uygulandığında erken dönemde infeksiyonları belirlemede, CRP'ye göre PCT'nin daha uygun bir gösterge olabileceğini düşündürmüştür. Diğer taraftan IL-6 ve TNF- α gibi sitokinler de erken dönemde artmaktadırlar. Fakat yarılanma ömürleri PCT'ye göre oldukça kısa olması nedeniyle infeksiyonları belirlemede PCT, bu sitokinlere göre üstünlük kazanmaktadır (89).

Bir infeksiyon hastalığının tanısında hiçbir yöntem, etkenin ortaya konulması kadar güvenilir olmamakla birlikte; PCT ölçümleri başta sepsis olmak üzere özellikle ağır bakteriyel infeksiyonların tanısında kullanışlı olabilmektedir (90). PCT'nin yükselmesinin bakteriyel infeksiyona işaret ettiği birçok çalışmada gösterilmiştir (91, 92). Simon ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada bakteriyel enfeksiyonu göstermede PCT'nin CRP'den daha üstün olduğu sonucuna varılmıştır (93). Çalışmalar, bakteri endotoksinin (lipopolisakkarit, (LPS)) PCT'nin üretimini sağlayan en güçlü uyaran olduğunu ortaya koymuştur. Viral hastalıklar, otoimmün hastalıklar, onkolojik hastalıklar, lokal ve sınırlı infeksiyonlar ise PCT artışına neden olmazlar. Bu nedenle, PCT en çok bakteriyel ile bakteriyel olmayan infeksiyonları ayırmak için kullanılmaktadır.

PCT'nin KOAH AA'da bakteriyel infeksiyonu işaret ettiği ve antibiyotik verilmesinde bir kılavuz olarak kullanıldığında antibiyotik kullanım sıklığını ve süresini azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Stolz ve ark.'larının 208 KOAH AA

olan hastada yaptıkları çalışmada, hastalar standart antibiyotik tedavisinin uygulandığı ve PCT kılavuzluğunun kullanıldığı iki gruba randomize edilmişlerdir. Antibiyotik tedavisinin, PCT kılavuzluğunun kullanıldığı grupta hastaların %40'ında, diğer grupta ise %72'sinde uygulandığı saptanmış ve 14. gün ve 6. ayda klinik yanıt, FEV₁'de düzelmede iki grup arasında fark bulunmamıştır. Yine altı ay içinde, atak sıklığı, tekrar hastaneye yatış ve bir sonraki atağa kadar geçen süre iki grupta benzer saptanmıştır (82). Bununla birlikte bu konuda henüz yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır ve KOAH AA'da antibiyotik tedavi endikasyonunu belirlemede ve uzun süreli prognoz tahmininde PCT'nin rolünü aydınlatmaya yönelik çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmektedir.

BÖLÜM 3

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA GRUBU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Haziran 2007-Aralık 2008 tarihleri arasında hastanede yatarak izlenen GOLD 2006'ya göre KOAH; Anthonisen kriterlerine göre KOAH AA tanısı almış; immunsupresyonu, kronik infeksiyonu, intravenöz ilaç kullanma öyküsü, medüller tiroid kanseri olmayan 32 olgu onamları alınarak prospektif olarak çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşları $66,6 \pm 10,3$ idi. 32 hastanın 3'ü kadın, 29'u erkekti. Ortalama hastalık süresi 10,6 yıl olarak değerlendirildi.

3.2. YÖNTEM

Olguların ayrıntılı anamnezi alındı. Klinik semptom ve bulguları, hastalık ve tedavi süresi, eşlik eden hastalıkları, tütün ve tütün mamulü kullanım öyküsü, bir yılda geçirdikleri atak sayısı sorgulandı.

Atak süresince verilen tedavi; bronkodilatör, sistemik steroid, antibiyotik grubu ve süresi olmak üzere not edildi.

Hastanede yattığı süre içerisinde YBB'de takip gerekliliği ve NİMV-İMV ihtiyacı olup olmadığına bakıldı.

Hastalara yatış anında ve tedavinin 14. gününde nefes darlığının şiddetini değerlendirmek amacıyla Modifiye Medical Research Council (MMRC) Skalası ve Visual Analog Scale (VAS) anketleri uygulandı. MMRC skalasında evre 0 sadece ağır egzersiz sırasında nefes darlığının olmasını, evre 4 ise günlük işlerini bile yaparken ne-

fes darlığının olmasını yansıtır (Tablo 3.1). VAS bir kağıda horizontal çizilmiş 10 cm uzunluğunda bir çizgiden oluşur. Skala hiç nefes darlığının olmamasından aşırı nefes darlığının olmasına dek uzanır. Skor en soldan hastanın işaretlediği yere kadar olan mesafenin ölçülmesi ile belirlenir.

Tablo 3.1. MMRC dispne skalası

Evre 0	Sadece ağır egzersizde nefes darlığı hissediyorum
Evre 1	Hızlı yürüdüğüm zaman ya da hafif bir yokuş çıkarken nefesim daralıyor
Evre 2	Nefes darlığı nedeniyle yaşıtılarına kıyasla daha yavaş yürüyorum ya da nefes almak için durmak zorunda kalıyorum
Evre 3	Yaklaşık 100 metre yürüdükten sonra nefes almak için duruyorum
Evre 4	Evden dışarı çıkamayacak kadar fazla nefes darlığım var ya da giyinirken nefesim daralıyor

Olguların vital bulguları (ateş, kan basıncı, kalp hızı), Vücut Kitle İndeksleri (VKİ) ölçüldü.

Yatış anında yapılan rutin laboratuvar testlerinden; Tam kan (hemoglobin, hematokrit ve beyaz küre [BK]), üre, kreatinin, inflamasyon belirteçleri (Eritrosit Sedimentasyon Hızı [ESH], CRP), Arter Kan Gazı (AKG), SFT (FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, MMF, PEF), balgam gram ve kültürleri, akciğer grafisi bulguları kaydedildi. Ayrıca tedavinin 14. gününde yapılan kontrol tam kan, ESH, CRP, AKG, SFT değerleri de not edildi.

Tam kan Coulter LH 750 cihazı ile, CRP Roche Cobas 6000-5001 cihazı ile ölçüldü. Arteria radialisten alınan kan örneğinde pH, parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO₂), parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı (PaCO₂) ve % oksijen satürasyonu (SaO₂) COBAS B 121 cihazında değerlendirildi.

Olguların hastaneye yatışlarının ilk gününde ve 14. gününde serumları alındı, aynı gün içerisinde laboratuara ulaştırılarak PCT düzeyleri ölçüldü. ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay) tekniği ile VIDAS BRAHMS PCT (bioMerieux) sistemi ile çalışıldı. Kitin önerileri; PCT düzeyi >0,1 ng/mL: bakteriyel enfeksiyon, >0,5 ng/

mL: sepsis/septik şok riski, >2,0 ng/mL: yüksek sepsis/septik şok riski doğrultusunda idi.

Olguların atak süresi ve hastane yatış süreleri kaydedildi.

3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel analiz SPSS 11,5 (Statistical Package for social sciences 11,5 for Windows) paket programı kullanılarak yapıldı.

Tüm parametrelerin ayrı ayrı ortalama, standart sapma ve medyan değerleri hesaplandı. PCT düzeyi (ng/mL) 0,1'den küçük ve 0,1'e eşit-büyük; CRP düzeyi (mg/dl) 0,05'den küçük ve 0,05'e eşit-büyük; BK düzeyi (/µL) 10300'den küçük ve 10300'e eşit-büyük; ESH düzeyi (mm/saat) 20'den küçük ve 20'ye eşit-büyük olmak üzere alt gruplara ayrıldı.

Gruplar arasında % karşılaştırmaları için Ki-kare testi; iki grup arasında ortalama karşılaştırmak için dağılım normalse t-testi, normal değilse Mann-Whitney testi kullanıldı. Zamanlar arası fark ölçümü için dağılım normal olmadığından Wilcoxon Signed Ranks testi, Cutt-off verilen değerlerin ölçümü için Mc Nemar testi uygulandı.

İstatistiksel anlamlılık 0,05'in altında olan p değerleri olarak kabul edildi.

BÖLÜM 4

BULGULAR

Çalışmaya 3'ü kadın 29'u erkek 32 hasta dahil edildi. Akciğer kanseri tanısı olan bir hasta masif hemoptizi nedeniyle takibinin 4. gününde, bir hasta da kardiyak arrest nedeniyle takibinin 8. gününde kaybedildi. Kadınların ortalama yaşı 64 ± 14 , erkeklerin ortalama yaşı $66,9 \pm 10,1$ idi. Olguların demografik özellikleri Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Olguların Demografik Özellikleri (n=32)

Yaş (yıl)	66,6 $\pm$ 10,3
Cinsiyet (K/E)	3/29
KOAH hastalık süresi (yıl)	10,6 $\pm$ 7,7
KOAH AA sıklığı	olgu sayısı
1/ yıl	3 (%9,4)
2/yıl	7 (%21,9)
3/yıl	13 (%40,6)
4/yıl	6 (%18,8)
5/yıl	2 (%6,3)
10/yıl	1 (%3,1)
KOAH AA süresi (gün)	9,1 $\pm$ 3
Sigara öyküsü (paket/yıl)	48,9 $\pm$ 35,7
Sigara içenler	7 (%21,9)
Sigarayı bırakanlar	21 (%65,6)
Sigara içmemişler	4 (%12,5)
Eşlik eden hastalık	
Hipertansiyon	2 (%6,3)
Kalp hastalığı	4 (%12,5)
Malignite	2 (%6,3)
Pnömonyoz	1 (%3,1)
Solunum yetmezliği	10 (%31,3)
Birden fazla hastalık	8 (%28)
Yok	5 (%15,6)
Hastanede yatış süresi (gün)	16,6 $\pm$ 9,2
Evde oksijen kullananlar	16 (%50)

Olgular; GOLD 2006 rehberine göre evrelendirildiler (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Olguların GOLD'a göre evreleri	
Evre 1 ($FEV_1 \geq \%80$)	1 (%3,1)
Evre 2 ($FEV_1 \geq \%50 - \leq \%80$)	4 (%12,5)
Evre 3 ($FEV_1 \geq \%30 - \leq \%50$)	15 (%46,9)
Evre 4 ($FEV_1 \leq \%30$)	12 (%37,5)

Hastaların ayrıntılı anamnezleri alınarak; pürülan balgam, nefes darlığı, öksürük, göğüs ağrısı, çarpıntı yakınmaları sorgulandı (Tablo 4.3). Nefes darlığı yakınması hastaların tümünde vardı. Akciğer grafileri değerlendirildi. 14 (%43,8) hastanın akciğer grafisinde pnömonik infiltrasyon bulguları izlendi.

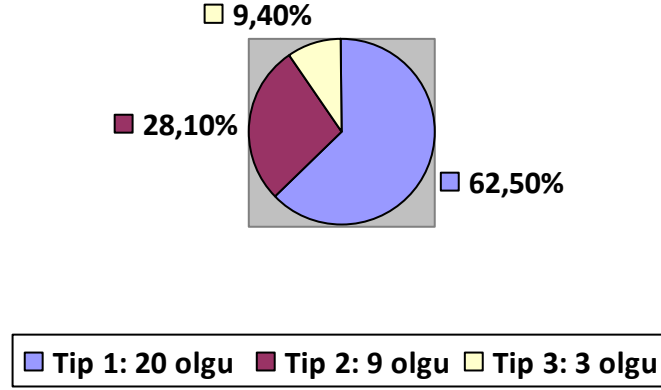
Tablo 4.3. Olguların yakınmaları	
Pürülan balgam	21 (%65,6)
Nefes darlığı	32 (%100)
Öksürük	28 (%87,5)
Göğüs ağrısı	7 (%21,9)
Çarpıntı	5 (%15,6)

Hastaların fizik muayeneleri yapıldı. Ateş, kan basıncı, kalp hızları ölçüldü, vücut kitle indeksleri kaydedildi. Olguların fizik muayene bilgileri tablo 4.4'de verilmiştir.

Tablo 4.4. Olguların fizik muayene bilgileri	
Ral	22 (%68,8)
Ronküs	23 (%71,9)
Kor pulmonale	15 (%46,9)
Kan basıncı (mm/Hg)	
Sistolik	127,8±14,5
Diastolik	76,2±9
Ateş ($^{\circ}C$)	36,4±0,4
Kalp hızı (/dak)	85,7±15,1
VKİ (kg/m^2)	26,7±6,3

Atağın ciddiyeti Anthonisen kriterlerine (tablo 2.4) göre sınıflandırıldı (grafik 4.1).

Grafik 4.1. Anthonisen kriterlerine göre olguların atak tipleri



Olgulara hastanede verilen bronkodilatör tedavi tipleri ve oranları tablo 4.5’de verilmiştir.

Tablo 4.5. Hastanede verilen bronkodilatör tedavi tipleri	
B ₂ agonist	31 (%96,9)
Antikolinerjik	32 (%100)
İnhale steroid	32 (%100)
Sistemik steroid	8 (%25)
Teofilin	25 (%78,1)

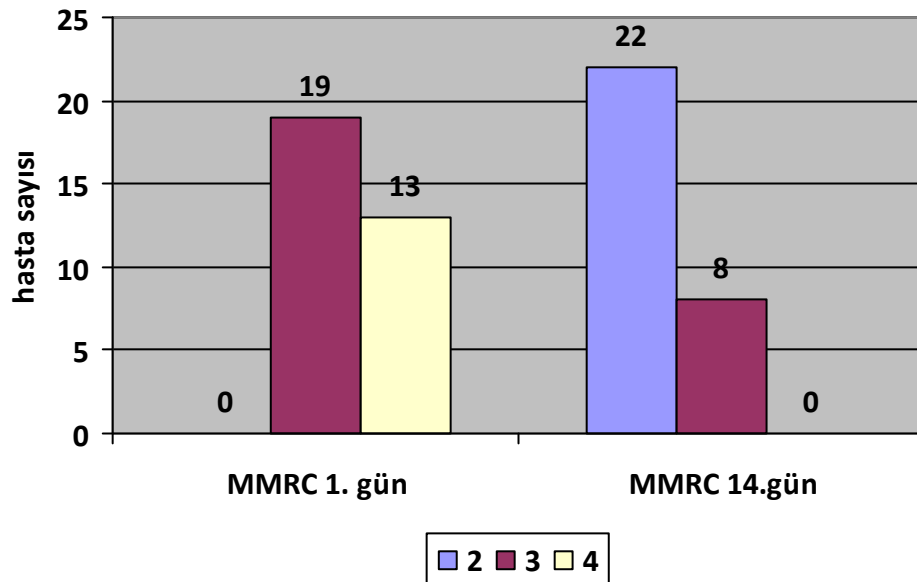
Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara antibiyotik tedavisi verildi. Verilen antibiyotik türleri tablo 4.6’da sıralanmıştır. Ortalama antibiyotik kullanma süresi $11,7 \pm 2,6$ gün olarak hesaplandı. En kısa süre 7 gün iken, en uzun süre 14 gündü.

Tablo 4.6. Olgulara verilen antibiyotik tipleri

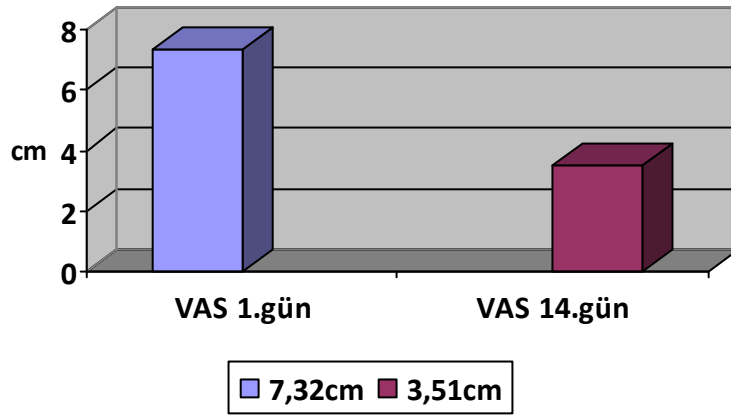
Moksifloksasin	13 (%40,6)
Sefuroksim	6 (%18,8)
Levofloksasin	4 (%12,5)
Piperasilin-tazobaktam+Amikasin	1 (%3,1)
Ampisilin sulbaktam	1 (%3,1)
Sefriakson	1 (%3,1)
Sefriakson+Ornidazol	1 (%3,1)
Amoksisilin klavulonik asit	1 (%3,1)
Sefuroksim + Klaritromisin	1 (%3,1)
Sefriakson + Klaritromisin	1 (%3,1)
Seftozidim	1 (%3,1)
Piperasilin tazobaktam	1 (%3,1)

Hastalara yatış anında ve tedavinin 14. gününde nefes darlığı şiddetini değerlendirmek amacıyla MMRC ve VAS dispne anketleri uygulandı (grafik 4.2 ve 3). MMRC ve VAS ölçümlerinin 1. ve 14. günleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı izlendi ($p=0,000$). Nefes darlığı 14. günde anlamlı olarak daha azdı.

Grafik 4.2. MMRC 1. ve 14. gün değerleri



Grafik 4.3. VAS 1. ve 14. gün değerleri



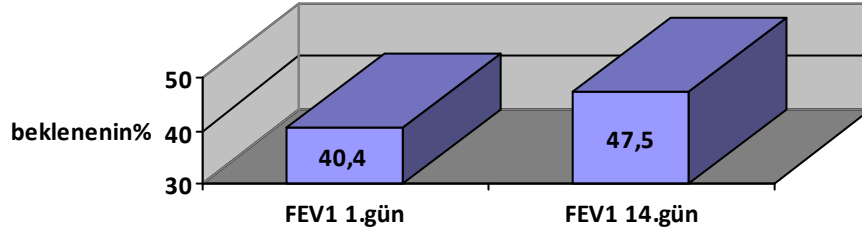
Hastaların 1. ve 14. günlerde hemoglobin (Hgb), hematokrit (Htk), beyaz küre (BK), AKG (pH, PaO₂, PaCO₂) ölçümleri yapıldı (tablo 4.7). BK ve Htk'in 1. gündeki ortalama değerleri 14. gün değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek izlendi (p=0,03 ve p=0,01). Hgb'in ortalama değerleri arasında anlamlı ilişki izlenmedi. pH, PaO₂'in 14. gün ortalama değerleri 1. güne göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek izlenirken (p=0,01 p=0,02); PaCO₂'nin 14. gün ortalama değerleri 1. güne göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük izlendi (p=0,01).

Tablo 4.7. Tam kan ve AKG değerleri

	1. gün	14. gün	p değeri
BK (10/μL)	10206 $\pm$ 4105	8530 $\pm$ 2418	0,03
Hgb (g/dL)	14,2 $\pm$ 2,1	13,6 $\pm$ 2,2	0,08
Htk (%)	44,13 $\pm$ 7,4	42,1 $\pm$ 7,3	0,01
pH	7,39 $\pm$ 0,4	7,42 $\pm$ 0,3	0,01
PaCO₂ (mmHg)	48,1 $\pm$ 13,2	44,2 $\pm$ 10,3	0,01
PaO₂ (mmHg)	54,6 $\pm$ 12,5	60 $\pm$ 10,1	0,02

Olgulara 1. ve 14. günlerde SFT yapılarak; FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, MMF, PEF değerleri kaydedildi (tablo 4.8). FVC, FEV₁, PEF'in 14. gün ortalama değerleri 1. güne göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek izlendi (p=0,001 p=0,000 p=0,000). FEV₁/FVC ve MMF değerlerinin ortalamaları arasındaki fark anlamlı bulunmadı. FEV₁ (ml) değişiminin ortalaması 202 $\pm$ 105 ml olarak saptandı.

Grafik 4.4. FEV1 1. ve 14. gün değerleri



Tablo 4.8. SFT değerleri

	1. gün	14. gün	p değeri
FVC (beklenenin%)	50,1±16	58±19,9	0,001
FEV ₁ (beklenenin%)	40,4±15,8	47,5±17,4	0,000
FEV ₁ (lt)	1,07±0,34	1,27±0,43	0,002
FEV ₁ /FVC	60,3±15,2	65,3±15,2	0,13
MMF(beklenenin%)	25,4±13	31±17,2	0,53
PEF (beklenenin%)	45,3±13,9	53,9±17,8	0,000

Olguların takibinde; 1 hasta 25 gün süreyle YBB’de izlendi, 8 (%25) hastaya NİMV uygulandı. Hastaların hiçbirinde İMV ihtiyacı olmadı.

İnflamasyon belirteci olarak PCT, CRP, ESH değerleri 1. ve 14. günlerde ölçüldü. Medyan değerleri tablo 4.9’ da verilmiştir. 1. ve 14. günlerin medyan PCT, CRP, ESH değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir.

Tablo 4.9. PCT, CRP, ESH 1. ve 14. gün değerleri

	1.gün	14.gün	p değeri
PCT (ng/mL)	0,05 [0,05-1,57]	0,05 [0,05-0,5]	0,74
CRP (mg/dl)	1,53 [0,02-22,4]	1,10 [0,04-53]	0,14
ESH (mm/saat)	15 [2-110]	10 [2-96]	0,34

32 olgunun 7’sinde balgam gram yayma, 15’inde balgam kültürü çalışılabilirdi. Balgam gram yayması bakılabilen 7 hastanın 3’ünde gram (-) basil, 3’ünde gram (+) kok, 1’inde gram (+) kokobasil izlendi. Balgam kültürü çalışılabilen 15 hastanın 9

(%28,1)'unda tekli, 6 (%18,8)'sında çoklu üreme izlendi. 10 farklı mikroorganizma izole edildi (tablo 4.10). En sık *Pseudomonas aeruginosa* ve *Streptococcus pneumoniae* izlendi.

Tablo 4.10. İzole edilen mikroorganizmalar

Gram (+)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3 (%20)
<i>Rothia mucilaginosa</i>	2 (13,3)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (%6,7)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 (6,7)
Gram (-)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (%20)
<i>Acinetobacter spp.</i>	1 (%6,7)
<i>Morexella catarrhalis</i>	1 (%6,7)
<i>Neisseria spp.</i>	1 (%6,7)
Mantar	
<i>Aspergillus spp.</i>	1 (%6,7)
<i>Candida spp.</i>	1 (6,7)

Yatış esnasında ölçülen PCT(ng/mL) için 0,1; CRP (mg/dl) için 0,05; ESH (mm/saat) için 20; BK (/µL) 10300 cut-off değerleri alınarak 2'şer alt gruba ayrıldı (tablo 4.11) 32 hastanın 8'inde 1. günde bakılan PCT değeri 0,1ng/mL'nin üzerinde bulundu, 14. gün değerlerine bakıldığında; 6 hastanın PCT değeri normal sınırlara dönerken, kardiyak arrest nedeniyle kaybedilen bir hastanınki değerlendirilemedi, bir hastanınki ise yüksek kaldı. 14. gün PCT değeri yüksek kalan hastanın VAS skoru da 14. gün ortalamasının üstünde izlendi.

Tablo 4.11. PCT, CRP, BK, ESH 1. gün alt grupları

PCT (ng/mL)	<0,1 = 24 hasta (%75)
	≥0,1 = 8 hasta (%25)
CRP (mg/dl)	≤0,05 = 1 hasta (%3,1)
	>0,05 = 31 hasta (%96,9)
BK (/µL)	≤10300 = 19 hasta (%59,4)
	>10300 = 13 hasta (%40,6)
ESH (mm/saat)	≤20 = 19 hasta (59,4)
	>20 = 13 hasta (40,6)

PCT, CRP, BK ve ESH'nın 1. gün alt gruplarının birbirleriyle ilişkilerine bakıldı, anlamlı bir sonuç izlenmedi. Yine bu alt grupların; balgam gram yayma pozitifliği, balgam kültüründe üreme, GOLD evre, atak süresi, akciğer grafisinde pnömonik

infiltrasyon varlığı, pürülan balgam varlığı, atak tipleri ile ilişkilerine bakıldı. İstatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

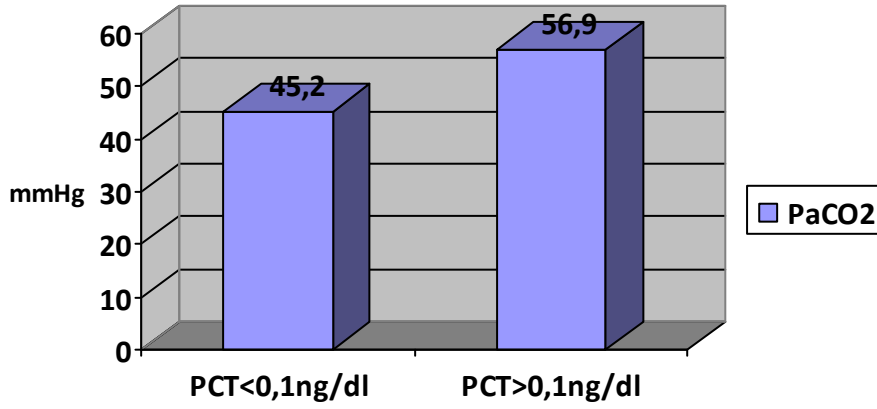
PCT 1. gün alt gruplarının demografik özelliklerini tablo 4.12’de görmekteyiz.

Tablo 4.12. PCT 1. gün alt gruplarının demografik özellikleri		
	PCT<0,1ng/mL N = 24	PCT≥0,1ng/mL N = 8
Yaş (yıl)	68±11,2	62±6,6
Kadın	2	1
Erkek	22	7
Sigara içen	6	1
Sigarayı bırakmış	15	6
Sigara içmemiş	3	1
Hastanede yatış süresi (gün)	15,1±8,3	21,1±10,8
Atak süresi (gün)	8,4±2,2	11,1±4,5
Atak sıklığı (/yıl)	3±1,7	3,3±1
KOAH hastalık süresi (yıl)	11,5±8,2	7,8±5,5
MMRC 1. gün	3,3±0,4	3,5±0,5
MMRC 14. gün	2,2±0,4	2,4±0,5
VAS 1. gün (cm)	7,3±1,4	7,2±2,1
VAS 14. gün (cm)	3,6±1,4	3,1±1,8
Antibiyotik kullanma süresi (gün)	11,3±2,7	12,8±1,9
Ateş (°C)	36,4±0,4	36,4±0,2
Kalp hızı (/dak)	84,9±16,7	88±9,4
BK (μL)	9725±3685	11650±5182
CRP (mg/dl)	2,1±2,6	6,4±7,2
ESH (mm/saat)	30,5±33	30,7±33
FEV₁ (beklenenin %)	43,2±16,6	30,5±6,9
VKİ (kg/m²)	27,4	24,7
pH	7,40±0,04	7,37±0,5
PaCO₂ (mmHg)	45,2±12,2	56,9±12,7
PaO₂ (mmHg)	56,3±12,6	49,8±11,6

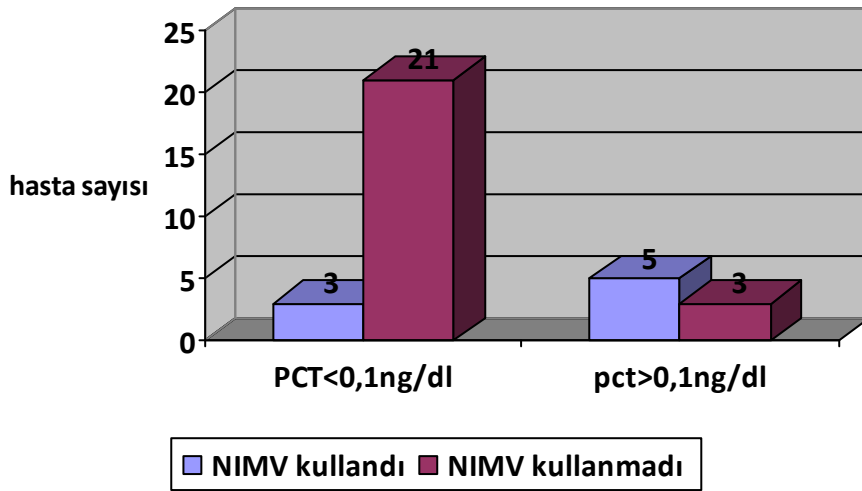
PaCO₂ ‘in ortalama düzeyinin PCT<0,1 olan grupta ≥0,1 olan grupta karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük olduğu izlendi (grafik 4.5)

Hastaların NİMV ihtiyacı ile PCT’nin alt grupları arasında anlamlı ilişki izlenirken (grafik 4,6); ESH, CRP, BK’nin alt grupları arasında anlamlı ilişki izlenmedi. 1. gün PCT≥0,1ng/mL olan hastalarda NİMV kullanma oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı (p=0,01).

Grafik 4.5. PCT ve PaCO2 ilişkisi



Grafik 4.6.PCT ile NIMV kullanma ilişkisi



Atak tipleri ile PCT, CRP, BK ve ESH ortalama değerleri karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi (tablo 4.13).

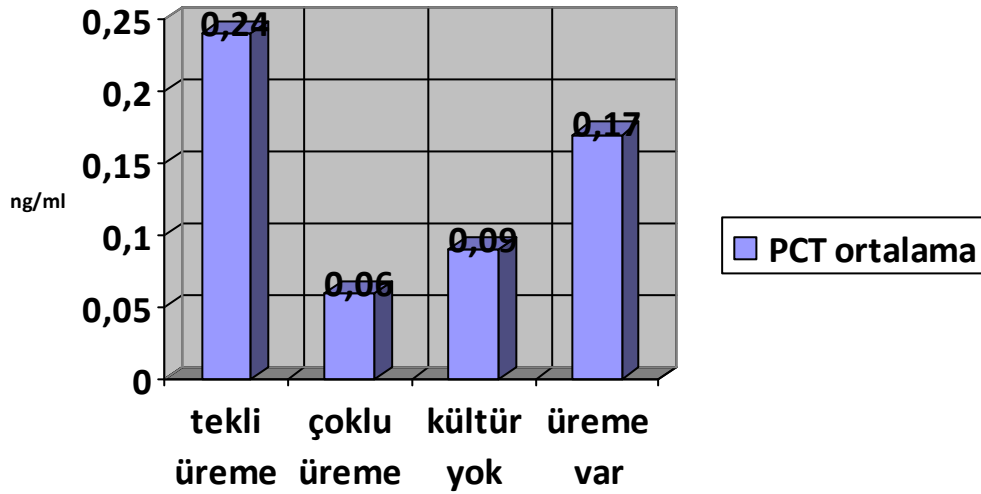
Tablo 4.13. Atak tiplerinin PCT, CRP, BK, ESH ortalamaları ile ilişkisi				
	PCT (ng/mL)	CRP (mg/dl)	BK (/µL)	ESH (mm/saat)
Tip 1 Atak	0,15±0,3	3,4±5,1	10745±4600	31,9±30
Tip 2 Atak	0,11±0,7	1,4±1,4	9666±3090	21,1±34,1
Tip 3 Atak	0,06±0,01	6,4±5	8233±3453	50,6±40,8

GOLD evreleri ile PCT, CRP, BK ve ESH ortalama değerleri karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi (tablo 4.14).

Tablo 4.14. GOLD evrelerinin PCT, CRP, BK, ESH ortalamaları ile ilişkisi				
	PCT (ng/dl)	CRP (mg/dl)	BK (/μL)	ESH(mm/saat)
Evre 1	0,05	1,67	8900	30
Evre 2	0,05	2,01±2,5	8375±2393	24±23,8
Evre 3	0,09±0,08	3±3,2	9885±4436	36±35,9
Evre 4	0,22±0,4	4,07±6,4	10908±4317	28,8±34,3

Balgam kùltürü çalışılabilen tùm hastalarda üreme oldu. Üremenin tekli ya da çoklu olması ile PCT ortalama değerleri karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi (grafik 4.7).

Grafik 4.7. Balgam kùltüründe üreme olması ile PCT ilişkisi



BÖLÜM 5

TARTIŞMA

Yıllar içerisinde KOAH ile ilişkili epidemiyolojik veriler kafa karıştırıcı bir hal almıştır. Günümüzde sigara içme salgının yaygınlaşması ve yaşlı nüfusun artmasına paralel olarak, KOAH tüm dünyada giderek ivme kazanan bir salgın haline gelmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde KOAH tanısı olan yaklaşık 16 milyon kişi vardır (94). KOAH AA, KOAH ile ilişkili tüm medikal hastaneye başvuruların %2,4'ünü oluşturmaktadır ve KOAH ile ilgili sağlık bakım maliyetlerinin en önemli nedenidir. (95). Ayrıca, KOAH AA, anlamlı şekilde morbitide ve mortaliteye yol açar. KOAH AA'da hastane içi mortalite %10, YBB'ne yatış gereken ataklarda ise mortalite yaklaşık %25'tir. 2000 yılında KOAH AA ile 1,5 milyon hasta acil servise başvurmuş, 726,000'i hastanede yatarak tedavi görürken 119,000'i hayatını kaybetmiştir (94, 96). İlaç maliyeti; çalışmalar arasında fark göstermekle birlikte her atak için 123 ile 666 dolar arasında değişmektedir (97, 98, 99)

KOAH AA nedenleri arasında bakteriler, virüsler ve hava kirliliği yer almaktadır ancak yaklaşık %30'unda neden saptanamamaktadır. KOAH hastalarında solunumsal virus izlasyonu, stabil dönemde %19 iken atak döneminde %56'dır (100, 101). Ataktaki hastaların %40-60'ında balgamda bakteriyel etken saptanmaktadır (102). Papi ve ark'larının yaptığı bir çalışmada KOAH AA olan hastaların %78'inde neden infeksiyon olarak saptanmış ve bunların %29'u bakteriyel, %25'i viral ve bakteriyel, %23'ü ise viral olarak bulunmuştur. PCR yöntemiyle balgamda virus analizinin yapıldığı bir çalışmada atak döneminde %48,4 oranında virus izole edilirken aynı hasta grubunda stabil dönemdeki oranı %6,2 olarak bildirilmiştir (50).

Ciddi KOAH AA'larında risk faktörleri; yakın zamanda KOAH nedeniyle hastanede yatmak, ileri yaş, düşük FEV₁, sistemik steroid kullanmak, düşük vücut kitle indeksi (VKİ), evde oksijen tedavisi kullanıyor olmak ve eşlik eden hastalık varlığı şeklinde sıralanmıştır(103, 104).

KOAH AA'da tedavide antibiyotikler önemli bir yer tutmaktadır. Plasebo-kontrollü çalışmaların değerlendirildiği bir meta-analizde, KOAH AA'da antibiyotik kullanımının küçük fakat anlamlı yararının olduğu bulunmuştur (76). Yakın zamanda yapılmış geniş bir literatür derlemesinde de antibiyotik kullanımının mortaliteyi anlamlı derecede azalttığı saptanmıştır (105). Bununla birlikte, KOAH AA olan tüm hastalarda atak nedeni bakteriyel infeksiyon olmadığından antibiyotiklerin gereğinden fazla kullanıldığı düşünülmektedir. Klasik olarak balgam pürülansında artış bakteriyel infeksiyonun göstergesi olarak kabul edilmektedir (106).

KOAH AA tanısı ile hastanede izlenen 69.820 hastanın alındığı 360 merkezli bir çalışmada hastaların %85'ine antibiyotik tedavisi uygulandığı ancak tüm hastaların antibiyotik tedavisinden yarar görmediği, antibiyotik tedavisinden, bakteriyel infeksiyon bulguları veya daha ağır hastalığı olanların daha fazla yarar gördükleri bildirilmiştir (107). 1968-2006 yılları arasındaki çalışmaların değerlendirildiği meta-analizde ise KOAH AA'nda antibiyotik kullanımının hastanede tedavi edilenlerde ayaktan tedavi edilenlere göre daha faydalı olduğu bildirilmiştir (108). Gereksiz antibiyotik kullanımının maliyeti artırma, ilaç yan etkileri ve neden olduğu direnç sorunları gibi olumsuzlukları gözönüne alındığında KOAH AA'nda antibiyotik tedavi ihtiyacını belirleyecek, bakteriyel infeksiyonu gösteren ucuz, ölçümü kolay, noninvazif testler veya belirteçlere ihtiyaç bulunmaktadır.

PCT düzeyleri, bakteriyel infeksiyonlarda, viral infeksiyonlar veya diğer inflamatuvar nedenlerle karşılaştırıldığında belirgin düzeyde artmaktadır. Yakın zamanda yapılmış çalışmalarda, PCT rehberliğinin alt solunum yolu infeksiyonlarında antibiyotik kullanım oranı ve süresini anlamlı ve güvenli bir şekilde azalttığı gösterilmiştir. Shuetz ve ark.larının 6 merkezli randomize kontrollü yaptıkları ve alt solunum yolları infeksiyonlarında PCT rehberliği ve güncel rehberlere göre antibiyotik kullanımının karşılaştırıldığı çalışmada, 18 yaş üstünde 1002 alt solunum yolu infeksiyonu olan (akut bronşit, KOAH AA, toplum kökenli pnömoni) hasta incelenmiş, ciddi immünsupresyonlu, kronik infeksiyonlu, intravenöz ilaç kullanma öyküsü olan ve terminal dönemdeki hastalar çalışma dışı bırakılmış ve gruplar arasında tedavi başa-

rısı açısından fark bulunmazken PCT rehberliğinin, antibiyotik kullanımı ve hastanede yatış süresini azalttığı bildirilmiştir (109). Christ-Crain ve ark.larının 243 alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastayı dahil ettikleri çalışmada da benzer şekilde PCT grubunda antibiyotik kullanımının anlamlı derecede düşük olduğu ve her iki grup arasında klinik ve laboratuvar sonuç bakımından fark olmadığı bildirilmiştir (110).

Alt solunum yolu enfeksiyonlarında PCT rehberliğinin, antibiyotik kullanımını azalttığını gösteren bu çalışmalardan sonra, son zamanlarda KOAH AA'nda da antibiyotik başlanmasında PCT rehberliğinin rolü araştırılmaya başlanmıştır. Bu konuda henüz literatürde sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Stolz ve ark.'nın KOAH AA'nda PCT rehberliğinde antibiyotik kullanılması ile ilgili yaptığı randomize kontrollü çalışmada; KOAH AA tanısı alan ve hastanede tedavi edilen toplam 208 hasta, 102'si PCT grubu ve 106'sı standart tedavi gruplarına randomize edilmiş. PCT rehberliğinde antibiyotik başlanan grupta antibiyotik kullanma oranı %40 iken, standart tedavi yaklaşımı uygulanan grupta %72 olarak bulunmuş. PCT rehberliğinde antibiyotik kullanmanın KOAH AA'nda antibiyotik kullanma oranını istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşürdüğü saptanmıştır. Ayrıca, iki grup arasında hastane klinik yanıt, hastane yatış süresi, 14. gün ve altıncı ayda FEV1'de düzelme, altı ay içinde atak sıklığı, tekrar hastaneye yatış sıklığı ve bir sonraki atağa kadar geçen süre açısından fark izlenmemiştir (82).

Bizim çalışmamızda, 32 hastanın tamamında (%100) antibiyotik kullanılmış olup, serum PCT düzeyi ise hastaların sadece 8'inde (%25) yüksek olarak saptanmıştır. Bu nedenle, bizim hasta grubunda PCT rehberliğinin antibiyotik kullanımını önemli oranda azaltabileceğini düşünmekteyiz.

KOAH AA'nda balgam mikrobiyolojisinin sınırlı değeri olduğu düşünülmektedir (111, 112). Monso ve ark.'nın çalışmasında, stabil KOAH'lı hastaların %25'inde, başlıca *S.pneumoniae* ve *H.influenzae* olmak üzere, balgam kültüründe üreme saptamışlardır (113). KOAH AA'nda PCT'nin değerlendirildiği bir çalışmada balgam

bakteriyolojisi ile serum PCT düzeyi arasında ilişki bulunmamıştır (82). Buna karşın, Neisr ve ark.larının YBB’de takip edilen ciddi KOAH AA olan 97 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, hastaların %40’ında bakteri izole edilmiş ve PCT düzeyi ile balgam kültüründe pozitif üreme olması arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (114). Bizim çalışmamızda; 32 hastadan balgam gram yayması bakılabilen 7 hastanın 3’ünde gram (-) basil, 3’ünde gram (+) kok, 1’inde gram (+) kokobasil saptandı. Balgam kültürü çalışılabilen 15 hastanın 9’unda (%28) tekli üreme, 6’sında (%18) çoklu üreme izlendi ve 10 farklı mikroorganizma izole edildi. Balgam kültürü yapılabilen hastaların tamamında üreme saptandığı için kültürde üreme saptanması ile PCT arasındaki ilişki değerlendirilemedi. Bununla birlikte, balgam kültüründe üreme saptanan hastalarla kültür yapılamayan hastalar arasında PCT bakımından fark yoktu.

İnfeksiyon gelişmesi durumunda vücutta pek çok belirteç vücudun enfeksiyona karşı yanıtının göstergesi olarak ortaya çıkarlar. Bunlar içinde CRP inflamasyonun oldukça sensitif bir göstergesidir, ancak CRP her zaman bakteriyel kaynaklı olan inflamasyonu, olmayandan ayırmada kullanılamaz. Ugarte ve ark.’larının 190 hastada yaptıkları çalışmada, hastaların 111’ine hastane kökenli enfeksiyon tanısı koymuşlar ve enfeksiyonu olan ve olmayan hastaları karşılaştırdıklarında enfeksiyonu olanlarda PCT ve CRP değerlerini anlamlı olarak daha yüksek, lökosit sayısı açısından ise iki grup arasında fark olmadığını saptamışlardır. İnfeksiyon tanısında CRP’nin en önemli belirteç olduğunu ve PCT’nin ise CRP’nin yüksek olduğu durumlarda doğrulama amaçlı kullanılabileceğini belirtmişlerdir (115). Müler ve arkadaşları 101 hastada yaptıkları çalışmada, hastaların %58’ine sepsis tanısı koymuşlar ve bakteriyel etkenin saptandığı hastalarda PCT ve CRP değerlerinin daha yüksek olduğunu ve PCT’nin tanısal güvenilirliğinin CRP’ye göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (116). Hastanede yatan hastalarda bakteriyel enfeksiyon tanısında PCT ve CRP düzeylerinin karşılaştırıldığı 12 çalışmayı kapsayan meta-analizde, bakteriyel enfeksiyonu diğer enfeksiyon dışı sistemik inflamasyon nedenlerinden ayırt etmede PCT’nin CRP’den daha yararlı olduğu bulunmuştur (93). KOAH AA’nda ise PCT ile diğer enfeksiyon belirteçlerinin karşılaştırıldığı az sayıda çalışma bulunmaktadır. Stolz ve arkadaşlarının KOAH AA olan hastalarda yaptıkları ça-

lişmada PCT düzeyinin yüksek CRP ve lökosit sayısı ile birlikte ilişkili olduğu saptanmıştır (117). Tam kan sayımı ve vücut ısısı inflamasyonun saptanmasında ve tabibinde kullanılan basit, güvenilir ölçümlerdir. Ancak spesifik olmayışları özellikle YBB hastalarındaki tanısal yararlılıklarını sınırlandırmaktadır. Bizim çalışmamızda, PCT yüksek olarak saptanan grupta CRP ve lökosit sayısı daha yüksek bulunmasına rağmen aradaki fark anlamlı değildi ve PCT ile CRP, lökosit sayısı ve vücut ısısı arasında anlamlı ilişki izlenmedi.

KOAH'da stabil dönemdeki hastalığın şiddeti, havayolu obstrüksiyonu ve gaz alış-verişindeki bozulmanın derecesi atak kliniğini etkileyen faktörlerdir ve şiddetli atak geçirenlerin daha hafif geçirenlere göre antibiyotik tedavisinden daha çok yararlandıkları bildirilmektedir. Puhan ve ark.'larının yaptıkları ve 13 çalışmayı değerlendirdikleri meta-analizde antibiyotik tedavisinin hafif ve orta atakta faydalı olmayabileceği, buna karşın ağır atakta mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir (118). Daubin ve ark.'larının YBB'de takip edilen 39 KOAH AA olan hasta üzerinde yaptığı çalışmada PCT düzeyleri ile hastalığın ağırlığı ve NİMV kullanımı arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir (119). Müller ve ark.'larının toplum kökenli pnömonili 373 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada copeptin ve PCT'nin hastalık ciddiyeti ile ilişkileri gösterilirken, CRP ve BK sayısında aynı ilişki izlenmemiştir (120). Çalışmamızda, PCT düzeyi ile hastalık evresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamasına rağmen, PCT yüksek saptanan grupta atak şiddetini gösteren PaCO₂ değeri ve NİMV ihtiyaç sıklığı anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Balgam incelemesinin KOAH AA'ndaki yerinin sınırlı olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir (121, 122). KOAH'da balgam pürölansında artış her zaman bakteriyel infeksiyonu göstermemektedir. İtalya'da yapılan çok merkezli bir çalışmada balgam kültürü ile balgam pürölansının artışının bakteriyel üremeyi gösterme açısından aralarında anlamlı fark olmadığı izlenmiştir (123). Buna karşın bir diğer çalışmada da balgam pürölansındaki artışın balgam kültürlerinde üreme olması ile %77 oranında benzer olduğu gösterilmiştir (124). Stolz ve ark.'larının çalışmasında ise balgam pürölansı hastaların %58'inde saptanmış, pürölan balgamı olan ve olmayan hastalar

arasında PCT düzeyi bakımından fark bulunmamıştır (82). Bizim çalışmamızda da buna benzer şekilde PCT düzeyi ile balgam pürülansı arasında ilişki saptanmadı.

KOAH AA'nda antibiyotik endikasyonun belirlenmesinde önerilen bir diğer parametre de Anthonisen sınıflamasıdır. Bu sınıflamaya göre, özellikle tip 1 ataktaki hastaların en çok fayda gördüğü, tip 2 ataktaki hastaların kısmi fayda gördüğü ve tip 3 ataktaki hastaların ise fayda görmediği ve üç kardinal semptomdan ikisinin varlığında antibiyotik tedavisi önerilmektedir. KOAH AA'nda PCT düzeyi ile atak tipi arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmada, üç grup arasında serum PCT düzeyi açısından fark bulunmamıştır (82). Bizim çalışmamızda da, buna benzer şekilde atak tipi ile PCT düzeyi arasında ilişki saptanmadı.

KOAH AA'nda PCT, sadece bakteriyel infeksiyonu göstermede kullanılmamakta olup, KOAH AA'nda bir prognostik faktör olarak kullanılabilirliği de incelenmektedir. Stolz ve ark.'larının yaptıkları ve KOAH AA'da copeptin, CRP ve PCT'nin prognostik özelliklerini değerlendirdikleri çalışmada, sadece copeptinin, yaş, komorbidite ve akciğer fonksiyon bozukluğundan bağımsız olarak kısa ve uzun dönemde prognozla ilişkisi olduğu saptanmıştır (117). Stolz ve ark.'larının 208 KOAH AA olan hastada yaptıkları çalışmada beyin tip natriüretik peptit, PCT ve CRP düzeylerinin atak sırasında anlamlı ölçüde yükseldiği ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (125). Toplum kökenli pnömonili hastalar üzerine yapılan bir diğer çalışmada; YBB'de takip edilen 110 toplum kökenli pnömonili hasta alınmış. Serum PCT düzeylerinin, infeksiyonla ilgili komplikasyonlar yaşayan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır (126).

Bizim çalışmamızda ise, hastalar atak sonrası uzun dönemde takip edilmedikleri için PCT'nin prognostik özelliği değerlendirilemedi, ancak serum PCT düzeyi ile hastane yatış süresi ve hastane içi mortalite arasında ilişki saptanmadı. Takibimiz sırasında YBB'ne alınan ve reenfekte olan bir hastamızın başlangıçtaki PCT düzeyi normal iken 14. gündeki değeri yaklaşık 30 kat yüksek saptandı. Masif hemoptizi nedeniyle

kaybedilen akciğer kanserli hastamızın başlangıç PCT düzeyi normal iken, kardiyak arrest nedeniyle kaybedilen bir diğer hastamızınki ise yüksekti.

Polzin ve ark.'larının alt solunum yolu enfeksiyonlarında PCT'nin diagnostik belirteç olarak faydalı olup olmadığının gösterilmesi amacıyla yapılan çalışmada; 25 hastane kökenli pnömoni, 26 toplum kökenli pnömoni, 26 KOAH AA'lı, 27 tüberkülozlu, 25 kontrol grubu olmak üzere toplam 129 hasta alınmış. Tedavi öncesi ve sonrasında PCT, CRP, BK düzeyleri çalışılmış. PCT değerlerinde; Hastane kökenli pnömoni, toplum kökenli pnömoni ve KOAH AA gruplarında tedavi sonrası değerlere göre tedavi öncesi değerlerde yüksek ortalama izlenmesine karşın tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı fark kaydedilmemiştir. CRP ve BK düzeylerinde ise KOAH AA grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık izlenmemiştir (127). Çalışmamızda ise tedavinin 1. ve 14. gününde ölçülen serum PCT, BK, CRP ve ESH değerleri karşılaştırıldığında; ESH ve CRP'nin tedavi öncesi değerlerinde yüksek ortalama izlenirken, PCT ortalamalarında fark izlenmedi. İstatistiksel olarak iki ölçüm arasındaki fark BK için anlamlı iken PCT, CRP ve ESH için anlamlı bulunmadı.

KOAH AA tedavisinde antibiyotik kullanma süresi ile ilgili değişik yaklaşımlar bulunmaktadır. Moussaoui ve arkadaşlarının yaptıkları ve KOAH AA'da antibiyotik tedavisi ile ilgili yapılan toplam 10698 hastayı içeren 21 çalışmanın meta-analizinde; ≤ 5 ve > 5 gün süreleri karşılaştırıldığında, kısa süreli tedavi grubunda antibiyotik kullanma süresinin 4,9 gün, uzun süreli tedavi grubunda ise 8,3 gün olduğu ve iki grup arasında erken dönem takiplerde anlamlı fark olmadığı saptanmış ve kısa süreli antibiyotik kullanımının hafif ve orta düzeydeki KOAH AA'larında daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır (128). Bizim çalışmamızda ortalama antibiyotik kullanma süresi $11,7 \pm 2,6$ gün olarak bulundu. En uzun süre 14 gün iken en kısa süre 7 gün idi.

Mevcut çalışmalar; KOAH AA'da $PCT < 0,1$ olan hastalara antibiyotik verilmemesi konusunda kesin bir yanıt verememektedir. Copeptin, atrial natriüretik peptid (129), adrenomedulin (130) gibi belirteçler üzerinde çalışmalar yapılmakta ancak kesin bir

sonucuna varılamamıştır. KOAH AA' da inflamasyon belirteci olarak CRP, IL-6, IL-1 β , TNF- α ve amiloid ile ilgili de çalışmalar yapılmaktadır (78, 79, 80, 81). Örneğin Bozinovski ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada KOAH AA'da stabil dönemle karşılaştırıldığında serum CRP ve amiloid düzeylerinde anlamlı fark varken PCT ile ilişki saptanmamıştır. Serum amiloid düzeyinin spesifite ve sensitivitesi CRP'den daha yüksek bulunmuştur (79). Yapılan bir diğer çalışmada idrarda bakılan dezmozin ve izodezmozin düzeylerinin atak döneminde stabil dönemle karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (131).

Çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları, hasta sayısının az olması, randomizasyonun yapılmaması, hasta grubunun sadece hastanede yatanlardan seçilmesi, balgam kültürü ve balgam gram yaymanın tüm hastalarda çalışılamamasıydı.

Bizim çalışmamız ve yapılan diğer çalışmaların ışığında çıkardığımız sonuç; PCT düzeylerinin YBB'lerinde takip edilen ciddi sistemik infeksiyonu olan hastalarda prognoz ve infeksiyon göstergesi olarak kullanılabileceğidir. KOAH AA'da bakteriyel infeksiyonu değerlendirmede PCT'nin tek başına kullanımı sınırlı olmakla birlikte balgam pürülansı, atak ciddiyeti gibi diğer parametrelerle birlikte değerlendirilmesi yararlı olacaktır. KOAH AA'da infeksiyon göstergesi olarak üzerinde çalışılan PCT, Copeptin, atrial natriüretik peptit, adrenomedulin, CRP, IL-6, IL-1 β , TNF- α , amiloid, beyin tip natriüretik peptit, dezmozin ve izodezmozin gibi belirteçler için daha geniş randomize ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

BÖLÜM 6

SONUÇLAR

Çalışmaya ortalama yaşları $66,6 \pm 10,3$ olan 3'ü kadın, 29'u erkek 32 hasta dahil edildi. Ortalama hastalık süresi 10,6 yıl, KOAH AA süresi 9 gün olarak izlendi. 1 olgu evre 1, 4 olgu evre 2, 15 olgu evre 3, 12 olgu evre 4 olarak değerlendirildi. Anthonisen kriterlerine göre; 20 olgu tip 1, 9 olgu tip 2, 3 olgu tip 3 atak olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara antibiyotik tedavisi verildi. Ortalama antibiyotik kullanma süresi $11,7 \pm 2,6$ gün olarak hesaplandı.

- 32 olgunun 7'sinde balgam gram yayma, 15'inde balgam kültürü çalışılabilirdi. Balgam gram yayması bakılabilen 7 hastanın 3'ünde gram (-) basil, 3'ünde gram (+) kok, 1'inde gram (+) kokobasil izlendi. Balgam kültürü çalışılabilen 15 hastanın 9 (%28,1)'unda tekli, 6 (%18,8)'sında çoklu üreme izlendi. En sık *Pseudomonas aeruginosa* ve *Streptococcus pneumoniae* olmak üzere 10 farklı mikroorganizma izole edildi.
- BK ve Hkt'in 1. gündeki ortalama değerleri 14. gün değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek izlendi.
- pH, PaO₂'in 14. gün ortalama değerleri 1. güne göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek izlenirken ; PaCO₂'nin 14. gün ortalama değerleri 1. güne göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük izlendi.
- Olgulara 1. ve 14. günlerde yapılan SFT değerlerine bakıldığında; FVC, FEV₁, PEF'in 14. gün ortalama değerleri 1. güne göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek izlendi. FEV₁/FVC ve MMF değerlerinin ortalamaları

arasındaki fark anlamlı bulunmadı. FEV₁ (ml) değişiminin ortalaması 202±105 ml olarak saptandı.

- İnflamasyon belirteci olarak PCT, CRP, ESH değerleri 1. ve 14. günlerde ölçüldü. 1. ve 14. günlerin ortalama, medyan PCT, CRP, ESH değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Ancak CRP ve ESH'nın 1. gün ortalama değerleri 14. gün ortalama değerlerine göre yüksek bulundu.
- Atak tipleri ve GOLD evresi ile PCT, CRP, BK ve ESH ortalama değerleri karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi. Tip 1 atakta PCT ve BK ortalaması yüksek izlenirken; evre 4 hastalıkta PCT, CRP, BK ortalamaları yüksek bulundu.
- Yatış esnasında ölçülen PCT(ng/mL) için 0,1; CRP (mg/dl) için 0,05; ESH (mm/saat) için 20; BK (/μL) 10300 cut-off değerleri alınarak 2'şer alt gruba ayrıldı. PCT, CRP, BK ve ESH'nın 1. gün alt gruplarının birbirleriyle ilişkilerine bakıldı, anlamlı bir sonuç izlenmedi. Yine bu alt grupların; balgam gram yayma pozitifliği, balgam kültüründe üreme, GOLD evresi, atak süresi, akciğer grafisinde pnömonik infiltrasyon varlığı, pürülan balgam varlığı, atak tipleri ile ilişkilerine bakıldı. İstatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.
- 32 hastanın 8'inde 1. günde bakılan PCT değeri 0,1ng/mL'nin üzerinde bulundu, 14. gün değerlerine bakıldığında; 6 hastanın PCT değeri normal sınırlara dönerken, kardiyak arrest nedeniyle kaybedilen bir hastanınki değerlendirilemedi, bir hastanınki ise yüksek kaldı. 14. gün PCT değeri yüksek kalan hastanın VAS skoru da 14. gün ortalamasının üstünde izlendi.

- 1.gün PCT değeri $\geq 0,1$ ng/mL olan grup, $< 0,1$ ng/mL olan grupla karşılaştırıldığında hastanede yatış süresi, atak süresi ve CRP ortalama değerleri yüksek izlenirken, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Yine $< 0,1$ ng/mL olan grubun ortalama FEV₁ değeri ve VKİ 'i yüksek izlenirken istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.
- PaCO₂ 'in ortalama düzeyinin PCT $< 0,1$ olan grupta $\geq 0,1$ olan grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük olduğu izlendi .
- PCT $\geq 0,1$ ng/mL olan hastalarda NİMV kullanma oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı .

ÖZET

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Akut Atağında Prokalsitoninin Klinik Önemi

KOAH'ın kronik ve progresif seyri sırasında sıklıkla kısa süreli semptom artışları ile atak olmaktadır. Bu semptomlar genellikle nefes darlığı, öksürük, balgam miktarı ve pürülansında artış şeklinde olmaktadır. Atak; hastalıkla ilişkili yaşam kalitesini düşürür, solunum yetmezliğine yol açar, erken ölümlere neden olur. Bu nedenle atak döneminde hastaların yönetimi ve tedavi prensipleri önem kazanmaktadır. Pratikte ataklar sırasında antibiyotik kullanımı yaygındır. Ancak hastaların yaklaşık %50'sinde atak nedeni bakteriyel enfeksiyonlar olduğundan her hastada yarar sağlamamaktadır. Atak sırasında antibiyotik kullanımı pürülan balgam varlığı, şiddetli atak olması ve hastaneye yatışı gerekenlerde önerilmektedir. Bununla birlikte antibiyotik kullanımını kısıtlayan veya öneren kesin veriler bulunmamaktadır. Bizim bu çalışmadaki amacımız; tiroid bezinde üretilen kalsitoninin prokürsörü olan PCT'nin KOAH AA'nda bakteriyel enfeksiyonu ve hastalığın ciddiyetini gösteren bir belirteç olarak kullanılabilirliğini ortaya koymaktır. Normalde tüm PCT parçalanır ve kan dolaşımına salınmaz ancak bakteriyel endotoksinlerin etkisiyle parçalanması engellenir. Dolayısıyla hastaların monitörize edilmesinde iyi bir belirteç olabileceği düşünülmüştür.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Haziran 2007-Aralık 2008 tarihleri arasında hastanede yatarak izlenen GOLD 2006'ya göre KOAH; Anthonisen kriterlerine göre KOAH AA tanısı almış; 32 olgu onamları alınarak prospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşları $66,6 \pm 10,3$ idi. 32 hastanın 3'ü kadın, 29'u erkekti. Ortalama hastalık süresi 10,6 yıldır. 20 (%62,5) olgu tip 1 atak, 9 (%28,1) olgu tip 2 atak, 3 (%9,4) olgu tip 3 atak olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara antibiyotik tedavisi verildi. Ortalama antibiyotik kullanma süresi $11,7 \pm 2,6$ gün olarak hesaplandı. 32 olgunun 7'sinde balgam gram yayma, 15'inde balgam kültürü çalışılabilir. Balgam gram yayması bakılabilen 7 hastanın 3'ünde gram (-) basil, 3'ünde gram (+) kok, 1'inde gram (+)

kokobasil izlendi. Balgam kültürü çalışılabilen 15 hastanın 9 (%28,1)'unda tekli, 6 (%18,8)'sında çoklu üreme izlendi. 10 farklı mikroorganizma izole edildi. En sık *Pseudomonas aeruginosa* ve *Streptococcus pneumoniae* izlendi. İnflamasyon belirteci olarak PCT, CRP, ESH, BK değerleri 1. ve 14. günlerde ölçüldü. 1. ve 14. günlerin ortalama, medyan PCT, CRP, ESH değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmezken BK değerleri 14. günde anlamlı şekilde düşük olarak bulundu. Yatış esnasında ölçülen PCT(ng/mL) için 0,1; CRP (mg/dl) için 0,05; ESH (mm/saat) için 20; BK (/µL) 10300 cut-off değerleri alınarak 2'şer alt gruba ayrıldı. PCT, CRP, BK ve ESH'nın 1. gün alt gruplarının birbirleriyle ilişkilerine bakıldı, PCT yüksek olan grupta CRP ve BK ortalamaları yüksek izlenirken istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi. Yine bu alt grupların; GOLD evresi, atak süresi, akciğer grafisinde pnömonik infiltrasyon varlığı, pürülan balgam varlığı, atak tipleri ile ilişkilerine bakıldı. İstatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Balgam kültürü bakılabilen hastaların hepsinde üreme olduğundan randomizasyon yapılamadı. Ancak PCT $\geq 0,1$ ng/mL olan grupta atak ciddiyetini gösteren; PaCO₂ düzeyi ve NİMV kullanma oranı anlamlı şekilde yüksek bulundu.

Anahtar kelimeler: KOAH akut atağı, Prokalsitonin, antibiyotik, inflamasyon belirteci

SUMMARY

Clinical Importance of Procalcitonin in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Acute Exacerbation

In chronic and progressif course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, short time increase of symptoms cause acute exacerbations. These symptoms are usually seen as dyspnea, cough, increase in amount of purulency of sputum. Acute attacks of Chronic Obstructive Pulmonary Disease cause decrease in disease related life quality, respiratory failure and early deaths. Because of those results; the treatment principles are important in Chronic Obstructive Pulmonary Disease management. In clinical practice; the antibiotic treatment is very common but only %50 of acute attack are related to bacterial infections so this treatment is not effective in all patients. Antibiotics treatment is suggested in some conditions. These conditions are occurence of purulent sputum, hospitalization, severe attacks. However there is no definite data that suggest or restrict antibiotic treatment. In this study; our aim is to introduce PCT , calcitonin precursor synthetized in thyroid gland, as a marker of bacterial infection and severity of disease in acute attacks of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Normally; the whole PCT is destroyed and not secrete to circulation but bacterial endotoxins block the break down of PCT. As a result ; it can be useful marker for monitoring the patients with acute exacerbation.

32 patient hospitalized between June 2007- December 2008 were inculeded into study prospectively after taking informed consent. Those patients have been diagnosed as Chronic Obstructive Pulmonary Disease; according to GOLD and acute attack according to Anthonisen criteria. Mean age was $66,6 \pm 10,3$. Only 3 of 32 patients were women, 29 were men. Mean disease duration was 10,6 year. 20 (%62,5) patients were diagnosed as type 1, 9 (%28,1) patient were type 2, 3 (%9,4) patient were type 3 attack. All the patient included into the study were given antibiotic treatment. Mean antibiotic usage period was $11,7 \pm 2,6$ day. We could perform microscopic evaluation of sputum in 7 cases and sputum culture in 15 cases. We observed gram (-) bacilli in 3 cases; gram (+) cocci in 3 cases and gram (+)

cocobacillii in one case. In 9 (%28,1) of 15 cases single microorganism proliferation and in 6 cases (%18.8) multiple proliferation have been occurred in patients that the sputum culture could be performed. 10 different microorganism were isolated. *Pseudomonas aeruginosa* and alpha hemolytic streptococci were isolated most frequently. PCT, CRP, ESR, WBC count were measured in 1st and 14th days as inflammatory marker. Mean and median values of PCT, CRP and ESR in 1st and 14th days were compared but there was no statistical significant difference between them. WBC count decrease was statistically significant. Cut off values were 0.1 ng/ml; 0.05 mg/dl; 20 mm/hr; 10300/ μ L for PCT, CRP, ESR and WBC count respectively at the beginning of the hospitalization and the patients were divided into 2 subgroups.. We searched the correlation of PCT, CRP, WBC count and ESR between the subgroups on 1st day. In the group that the PCT values were higher; mean values of CRP and WBC count were observed higher but the difference was not statistically significant. We investigated the relation of subgroups with GOLD stage, attack duration, pnömonic infiltration in chest X-ray, purulent sputum and attack type, there was no statistical significant difference between them. We couldn't randomize the patients because there were bacterial growth in the sputum of all patients that we could perform sputum culture. PaCO₂ values and use of NIMV ratio, which were the markers of attack severity, were significantly higher in the subgroup that $PCT \geq 0,1 \text{ ng/mL}$.

Key Words: COPD acute attack, procalcitonin, antibiotic, inflammation marker.

KAYNAKLAR

- 1: Rabe KF, Hurd S, Anzuato A, Barnes PJ, Buist SA, Carverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, Van Weel C, ZielinskiJ. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. GOLD Executive Summary. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 532-555.
- 2: Tirimanna PR, Schayck CP, Otter JJ, Weel C, Herwaarden CL, Boom G, Grunsven PM, Bosch WJ. Prevalence of astma and COPD in general practice in 1992: has it changed since 1977. Br J Gen Prac 1996; 46: 277–281.
- 3: Menezes AM, Perez-padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, Valdivia G, Montes de Oca M, Talamo C, Hallal PC, Victora CG. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities(the PLATİNO Study): a prevalence Study. Lancet 2005; 336: 1875–1881.
- 4: Halbet RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global Burden of COPD: Systemic review and meta-analysis. Eur Respir J 2006; 28: 523–532.
- 5: Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, Adachi M, Nagai A, Kuriyama T, Takahashi K, Nishimura K, Ishioka S, Aizawa H, Zaher C. COPD in Japan: The Nippon COPD Epidemiology Study. Respirology 2004; 9: 458–465.
- 6: Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkililik Çalışması, Sağlık Bakanlığı, 2000
- 7: Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity and mortality: chartbook on cardiovascular, lung, and blood diseases. 1998.

- 8: Soriano JR, Maier WC, Egger P, Visick G, Thakrar B, Sykes J, Pride NB. Recent trends in physician diagnosed COPD in women and men in the UK. *Thorax* 2000; 55: 789–794.
- 9: Schellevis FG, Lisdonk EH, Velden J, Hoogbergen SH, Eijk JT, Weel C. Consultation rates and incidence of intercurrent morbidity among patients with chronic disease in general practice. *Br J Gen Pract* 1994;44: 259–262.
- 10: Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, Schmid V, Buist S. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006;27. 397–412.
- 11: Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1996.
- 12: Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498–1504.
- 13: Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, Schan B. Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med* 2005;118:1364–1372.
- 14: Behrendt CE. Mild and moderate-to-severe COPD in non-smokers: distinct demographic profiles. *Chest* 2005;128:1239–1244.
- 15: Silverman EK, Palmer LJ, Mosley JD, Barth M, Senter JM, Brown A, Drazen JM, Kwiatkowski DJ, Chapman HA, Campbell EJ. Genomewide linkage analysis of

quantitative spirometric phenotypes in severe early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Hum Genet* 2002;70:1229–1239.

16: Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, Milton D, Schwartz D, Toren K, Viegi G. American Thoracic Society statement: occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:787–797.

17: Oroczo-Levi M, Garcia-Aymerich J, Villar J, Ramirez-Sarmiento A, Anto JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27:542–546.

18: Sezer H, Akkurt I, Guler N, Marakoglu K, Berk S. A case-control study on the effect of exposure to different substances on the development of COPD. *Ann Epidemiol* 2006;16:59–62.

19: Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance: United States, 1971–2000. *MMWR Surveill Summ* 2002;51:1–16.

20: Tager IB, Segal MR, Speizer FE, Weiss ST. The natural history of forced expiratory volumes: effect of cigarette smoking and respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:837–849.

21: Shaheen SO, Barker DJ, Shiell AW, Crocker FJ, Wield GA, Holgate ST. The relationship between pneumonia in early childhood and impaired lung function in late adult life. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:616–619.

- 22: Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 1999;13:1109–1114.
- 23: Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004;364:709–721.
- 24: Birring SS, Brightling CE, Bradding P, Entwisle JJ, Vara DD, Grigg J. Clinical, radiologic, and induced sputum features of chronic obstructive pulmonary disease in nonsmokers: a descriptive study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1078–1083.
- 25: Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005;128:2099–2107.
- 26: Agustí AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:347–360.
- 27: European Respiratory Society. European lung white book. Huddersfield, UK: European Respiratory Society Journals; 2003.
- 28: National Heart, Lung, and Blood Institute. NHLBI morbidity and mortality chartbook on cardiovascular, lung and blood diseases. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, 2004.

- 29: Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, Vermeire PA, Buist AS, Thun MJ, Connell C, Jemal A, Lee TA, Miravittles M, et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27:188–207.
- 30: Jansson SA, Andersson F, Borg S, Ericsson A, Jonsson E, Lundback B. Costs of COPD in Sweden according to disease severity. *Chest* 2002;122:1994–2002.
- 31: Regueiro CR, Hamel MB, Davis RB, Desbiens N, Connors AF Jr, Phillips RS. A comparison of generalist and pulmonologist care for patients hospitalized with severe chronic obstructive pulmonary disease: resource intensity, hospital costs, and survival. SUPPORT Investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatment). *Am J Med* 1998;105:366–372.
- 32: Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, Mutlu LC, Gulbas G, Pehlivan E, Sahin I, Kizkin O. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur Respir J* 2005;26:234–241.
- 33: Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000;117(5, Suppl 2):398–401.
- 34: Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl* 2003;41:46–53.
- 35: Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *ERJ* 2007; 29:1224–1238

- 36: Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196–204.
- 37: Soto FJ, Varkey B. Evidence based approach to acute exacerbations of COPD. *Current Opinion Pulmonary Medicine* 2003;9:117-124
- 38: Stoller JK. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *NEJM* 2002;346:988-994
- 39: Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman SP, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60:925-931
- 40: White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease. 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003;58:73–80.
- 41: Monso E, Ruiz J, Rosell A, Manterola J, Fiz J, Morera J, Ausina V. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease: a study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1316–1320.
- 42: Sethi S, Evans N, Grant BJ, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002;347:465–471.

- 43: Sethi S, Wrona C, Grant BJ, Murphy TF. Strain-specific immune response to *Haemophilus influenzae* in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:448–453.
- 44: Murphy TF, Brauer AL, Grant BJ, Sethi S. *Moraxella catarrhalis* in chronic obstructive pulmonary disease: burden of disease and immune response. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:195–199.
- 45: Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ieven M, Ortqvist A, Schaberg T, Torres A, Heijden G, Verheij TJ. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005;26:1138–1180.
- 46: Monso E, Ruiz J, Rosell A, Manterola J, Fiz J, Morera J, Ausina V. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease: a study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1316–1320.
- 47: Blasi F, Damato S, Cosentini R, Tarsia P, Raccanelli R, Centanni S, Allegra L. *Chlamydia pneumoniae* and chronic bronchitis: association with severity and bacterial clearance following treatment. *Thorax* 2002;57:672–676.
- 48: Seemungal TA, Wedzicha JA, MacCallum PK, Johnston SL, Lambert PA. *Chlamydia pneumoniae* and COPD exacerbation. *Thorax* 2002;57:1087–1088.
- 49: Greenberg SB, Allen M, Wilson J. Respiratory viral infections in adults with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162:167-173.

- 50: Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, Fabbri LM, Johnston SL. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1114–1121.
- 51: American Thoracic Society: Health effects of outdoor air pollution(part 1). *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 153:3-50
- 52: Sunyer J, Sa´ez M, Murillo C, Castellsague J, Marti´nez F, Anto´ JM. Air pollution and emergency room admissions for chronic obstructive pulmonary disease: a 5-year study. *Am J Epidemiol* 1993;137:701–705.
- 53: Sherk PA, Grossman RF. The chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Clin Chest Med* 2000; 21:705-721
- 54: Murpy TM, Sethi S. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 146:1067-1083
- 55: Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932–946.
- 56: Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, Effron D, May ME. Relationship between arterial blood gases and spirometry in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med* 1989;18:523–527.
- 57: Malo O, Sauleda J, Busquest X. Systemic inflammation during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeulmol* 2002; 38:172-176
- 58: Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, Yernault JC, Decramer M, Higenbottam T, Postma DS. Optimal assessment and management

of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995;8:1398–1420.

59: Mueller C, Laule-Kilian K, Frana B, Rodriguez D, Rudez J, Swcholer A, Buser P, Pfisterer M, Perruchoud AP. The use of B-natriuretic peptide in the management of elderly patients with acute dyspnea. *J Intern Med* 2005;258:77–85.

60: Hernandez C, Casas A, Escarrabill J, Alonso J, Puig-Junoy J, Farrero E, Vilagut G, Collvinent B, Rodriguez-Roisin R, Roca J. Home hospitalisation of exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2003;21:58–67.

61: Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, Tonnel AB, Jacquemet N, Haddon J, Rouleau M, Boukhana M, Martinot JB, Duroux P. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:698–703.

62: Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, Dales R, Stiell IG, Ahuja J, Dickinson G, Brison R, Rowe BH, Dreyer J. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2003;348:2618–2625.

63: Rodriguez-Roisin R. COPD exacerbations. 5: Management. *Thorax* 2006; 61:535–544.

64: Gravit JH, Al-Rawas OA, Cotton MM, Flanigan U, Irwin A, Stevenson RD. Home treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease by an acute respiratory assessment service. *Lancet* 1998;351:1853–1855.

65: National Institute for Clinical Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease: national clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004;59:1–232.

66: Barbera JA, Reyes A, Roca J, Montserrat JM, Wagner PD, Rodriguez- Roisin R. Effect of intravenously administered aminophylline on ventilation/perfusion inequality during recovery from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:1328–1333.

67: Duffy N, Walker P, Diamantea F, Calverley PM, Davies L. Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Thorax* 2005;60:713–717.

68: Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, Anderson P, Morgan NA. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:1941–1947.

69: Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Menecier B, Weitzenblum E. predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:158–164.

70: Peach H, Pathy MS. Follow-up study of disability among elderly patients discharged from hospital with exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax* 1981;36:585–589.

71: Johnston RN, McNeill RS, Smith DH, Dempster MB, Nairn JR, Purvis MS, Watson JM, Ward FG. Five-year winter chemoprophylaxis for chronic bronchitis. *BMJ* 1969;4:265–269.

72: Siafakas NM, Bouros D. Management of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. In: Postma DS, Siafakas NM, editors. *Management of chronic obstructive pulmonary disease*. Sheffield, UK: ERS Monograph; 1998. pp. 264–277.

73: Holguin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest* 2005;128:2005–2011.

74: Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, Maccallum P, Meade TW, Jeffries DJ, Johnston SL, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1618–1623.

75: Sanjay Sethi, Bacteria in Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenomenon or Epiphenomenon? *Am Thorac Soc*.2004;1:109-114.

76: Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Graddy D. Antibiotics in choronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-anallysis. *Jama* 1995; 273:957-960.

77: Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL,. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000 ; 117:1638-1645.

78: Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, Bhowmik A, Wilkinson TM, Hurst JR, Maccallum PK, Wedzicha JA. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest* 2005;128:1995–2004.

79: Bozinovski S, Hutchinson A, Thompson M, Gregor LM, Black J, Giannakis E, Karlsson AS, Silvestrini R, Smallwood D, Vlahos R, Irving LB, Anderson GP. Serum Amyloid A Is a Biomarker of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:269–278.

80: Hurst JR, Perera WR, Wilkinson TM, Donaldson GC, Wedzicha JA. Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:71–78.

81: Aaron SD, Angel JB, Lunau M, Wright K, Fex C, Le Saux N, Dales RE. Granulocyte inflammatory markers and airway infection during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:349–355.

82: Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Muller C, Huber P, Muller B, Tamm M. Antibiotic treatment of exacerbation of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007; 131:9-19

83: Arunab H, Fein AM. Management of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Current Opinion in Pulmonary Disease* 2000; 6:122-126

84: O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, Hernandez P, Marcciniuk D, Balter M, Ford G, Gervais A, Goldstein R, Hodder R, Maltais F, Road J. Canadian guidelines

for the management of acute exacerbation of chronic bronchitis. *Canadian Respiratory Journal* 2003; 10:11-65.

85: Maruna P, Nedelnikova K, Gurlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res* 2000; 49(Suppl 1):57–61.

86: Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*.1993;341:515-518.

87: Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448–454.

88: Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM. Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res* 1996; 1: 331–33.

89: Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24: 882-892.

90: Chirouze C, Schuhmacher H, Rabaud C, et al. Low serum procalcitonin level accurately predicts the absence of bacteremia in adult patients with acute fever. *Clin Infect Dis*. 2002;35:156-161.

91: Muller B, Becker KL, Schachinger H, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28:977–983.

92: Becker KL, Nylen ES, White JC, et al. Clinical review 167: procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1512–1525.

- 93: Simon L, Gauvin F, Amre D, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004; 39: 206–17.
- 94: Sullivan SD, Ramsey SD, Lee TA. The economic burden of COPD. *Chest* 2000; 117:5–9.
- 95: Donaldson GC, Wedzicha JA. COPD exacerbations: Epidemiology. *Thorax* 2006; 61:164–168.
- 96: Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance—United States, 1971–2000. *Respir Care* 2002;47:1184–1199.
- 97: Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest* 2002;121:1449–1455.
- 98: Andersson F, Borg S, Jansson SA, et al. The costs of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med* 2002;96:700–708.
- 99: Oostenbrink JB, Rutten-van Molken MPMH. Resource use and risk factors in high-cost exacerbations of COPD. *Respir Med* 2004;98:883–891.
- 100: Rohde G, Wiethage A, Borg I, Kauth M, Bauer TT, Gillissen A. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a case-control study. *Thorax* 2003;58(1):37–42.

- 101: Smith CB, Golden C, Klauber MR, Kanner R, Renzetti A. Interactions between viruses and bacteria in patients with chronic bronchitis. *J Infect Dis* 1976;134(6):552–561.
- 102: Sethi S, Murphy TF. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease in 2000: a state-of-the-art review. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:336–363.
- 103: Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847-852.
- 104: Garcia-Aymerich J, Farrero E, Felez MA et al. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax* 2003;58:100-105.
- 105: Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* (database online). Issue 2, 2006
- 106: Blasi F, Ewig S, Torres A. A review of guidelines for antibacterial use in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19:361–369.
- 107: Lindenauer PK, Pekow P, Gao S, et al. Quality of care for patients hospitalized for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 2006; 144:894–903.
- 108: Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary Management of Acute Exacerbations of COPD: A Systematic Review and Metaanalysis. *Chest* 2008;133:756-766.

109: Schuetz P, Christ-Crain M, Wolbers M, Schild U, Thomann R, Falconnier C, Widmer I, Neidert S, Blum C, Schönenberger R, Henzen C, Bregenzer T, Hoess C, Krause M, Bucher H, Zimmerli W, Müller B for the ProHOSP study Group. Procalcitonin guided antibiotic therapy and hospitalization in patients with lower respiratory tract infections: a prospective, multicenter, randomized controlled trial. BMC Health Services Research 2007, 7:102-211.

110: Christ-Crain M, Jaccard-Stoltz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, Muller B. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. Lancet 2004;363:600–607.

111: Cabello H, Torres A, Celis R. Bacterial colonization of distal airways in healthy subjects and chronic lung disease: a bronchoscopic study. Eur Respir J 1997; 10: 1137-1144.

112: Soler N, Torres A, Ewing S. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1498-1505 .

113: Monso E, Ruiz J, Rossel A. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease: a study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 1316-1320.

114: Nseir S, Cavestri B, Pompeo CD, Diarra M, Brisson H, Lemyze M, Delvallez MR, Durocher A. Factors Predicting Bacterial Involvement in Severe Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Respiration 2008;76:253–260.

115: Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonca A, Vincent JL. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit Crit Care Med 1999;27:498-504.

- 116: Müller B, Becker KL, Schachinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28: 977-983.
- 117: Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler N, Leuppi J, Miedinger D, Bingisser R, Müller C, Struck J, Müller B, Tamm M. Copeptin, c-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest* 2007; 131:1058-1067.
- 118: Puhan M, Vollenweider D, Latshang T, Steurer J, Steurer-Stey C. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are antibiotics indicated? A systematic review. *Respir Res.* 2008; 9:81-92.
- 119: Daubin C, Parienti JJ, Vabret a, Ramakers M, Fradin S, Terzi N, Freymuth F, Charbonneau P, Cheyron D. Procalcitonin levels in acute exacerbation of COPD admitted in ICU: A prospective cohort study. *BMC Infectious Diseases* 2008.8;145: 1471-2334.
- 120: Müller B, Morgenthaler N, Stolz B, Schuetz P, Müller C, Bingisser R, Bergmann A, Tamm M, Christ-Crain M. Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections. *European Journal of Clinical Investigation*.2007; 37: 145–152.
- 121: Cabello H, Torres A, Celis R, et al. Bacterial colonization of distal airways in healthy subjects and chronic lung disease: a bronchoscopic study. *Eur Respir J* 1997; 10:1137–1144.

- 122: Soler N, Torres A, Ewig S, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1498–1505.
- 123: Allegra L, Blasi F, Diano P, Cosentini R, Tarsia P, Confalonieri M, Dimakou K, Valenti V. Sputum color as a marker of acute bacterial exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2005;99:742–747.
- 124: Soler N, Augusti C, Angrill J, Puig de la Bellacasa J, Torres A. Bronchoscopic validation of the significance of sputum purulence in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Thorax* 2007;62:29–35.
- 125: Stolz D, Breidthardt T, Christ-Crain M, Bingisser R, Miedinger D, Leuppi J, Mueller B, Tamm M, Mueller C. Use of B-Type Natriuretic Peptide in the Risk COPD Stratification of Acute Exacerbations of COPD *Chest* 2008;133:1088-1094.
- 126: Boussekey N, Leroy O, Georges H, Devos P, Escrivan TD, Guery B. Diagnostic and Prognostic Values of Admission Procalcitonin Levels in Community Acquired Pneumonia in an Intensive care Unit. *Infection* 2005; 33: 257-262.
- 127: Polzin A, Pletz M, Erbes R, Raffenberg M, Mauch H, Wagner S, Arndt G, Lode H. Procalcitonin as a diagnostic tool in lower respiratory tract infections and tuberculosis. *Eur Respir J* 2003; 21: 939–943.
- 128: Moussaoui RE, Roede BM, Speelman P, Bresser P, Prins JM, Bossuyt PMM. Short-course antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: a mere-analysis of double-blind studies. *Thorax* 2008; 63: 451-422.

129: Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev* 2003; 24:341-356.

130: Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bregmann A. Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with a immunoluminometric assay. *Clin Chem* 2005; 51:1823-1829.

131: Viglio S, Iadarola P, Lupi A, Trisolini R, Tinelli C, Balbi B, Grassi V, Worlitzsch D, Doring G, Meloni F. MEKC of desmosine and isodesmosine in urine of chronic destructive lung disease patients. *Eur Respir J* 2000;15:1039-1045.