

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI
ALEVLENMELERİNDE ATİPİK BAKTERİYEL
ENFEKSİYONLARIN ROLÜ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sedat ÜRKMEZ

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Abdullah SAYINER

İZMİR
2010

TEŞEKKÜR

Başta tez danışmanım Prof. Dr. Abdullah SAYINER ile birlikte eğitimimde büyük katkıları bulunan tüm değerli hocalarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sedat ÜRKMEZ

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1
KOAH'ın tanımı ve genel bilgiler.....	1
KOAH alevlenmesi	6
AMAÇLAR	14
GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
BULGULAR	17
TARTIŞMA.....	31
ÖZET	43
KAYNAKLAR.....	44

GİRİŞ

KOAH'IN TANIMI VE GENEL BİLGİLER

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava yolu obstrüksiyonu ile karakterli, önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Hava yolu obstrüksiyonu, temel olarak, akciğerlerin maruz kaldıkları zararlı partiküllere (özellikle sigara dumanına) ve gazlara karşı oluşan anormal yangı sonucu gelişir ve ilerleyicidir (1).

KOAH, kronik bronşit ve amfizem olmak üzere iç içe geçmiş iki ana fenotipe sahiptir. Kronik bronşit; birbirini izleyen iki yıl boyunca başka bir neden olmaksızın ve her yıl en az üç ay süren kronik ilerleyici öksürük ile karakterlidir. Amfizem ise; terminal bronşiyol distalindeki hava yollarının, belirgin fibrozis olmaksızın, duvar harabiyeti ile birlikte anormal kalıcı genişlemesi olarak tanımlanmaktadır. Geçmiş yıllarda bu iki patolojik durum ayrı olarak ele alınmakta iken, günümüzde her iki klinik ve histopatolojik tablonun birbiri içerisine değişen oranlarda yerleşmiş olduğu kabul edilmiştir (2-4).

Son yıllarda kabul gören anlayış; KOAH'ın sadece akciğerler ya da diğer solunum organları ile sınırlı kalmayıp, bir dizi hastalık ve klinik durumla etkileşim halinde olduğudur. Bunlar arasında; akciğer kanseri, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, diyabet, osteoporoz, kilo kaybı, iskelet kas disfonksiyonu, depresyon gibi birçok patoloji yer almaktadır. Bu sistemik etkiler KOAH'lı hastaların hastaneye yatışlarını artırarak yaşam kalitesini azaltırken, morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır. Bu sebeple KOAH, tedavi ve izlemde sistemik yaklaşım gerektiren bir hastalık halini almıştır.

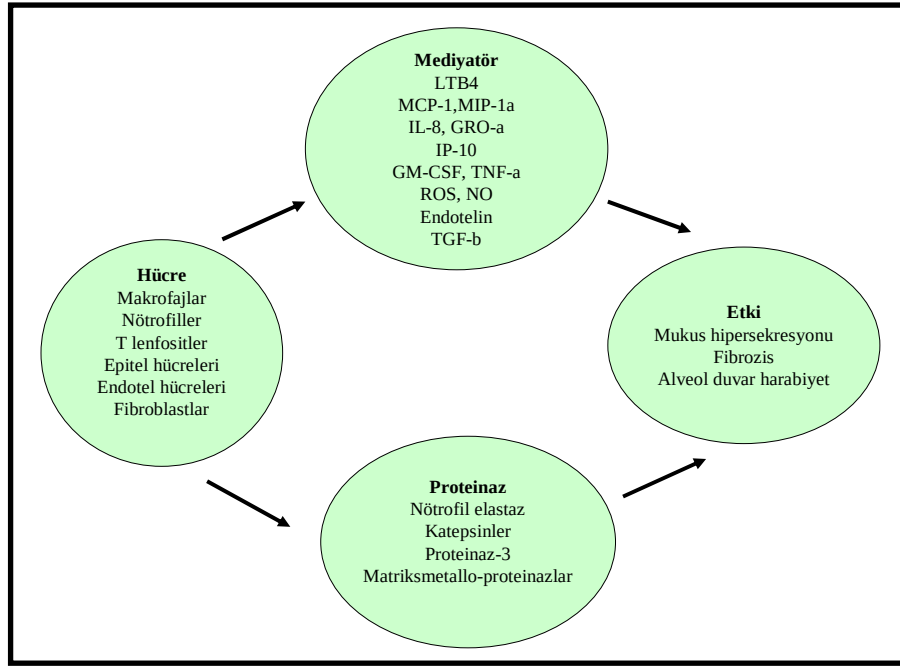
Epidemiyoloji

Tüm Dünya ülkelerinde giderek artan önemli bir morbidite ve mortalite nedeni haline gelen KOAH, Dünya'daki ölüm nedenleri arasında 4. sıradadır ve sigara kullanımının artmasına paralel olarak 2020 yılında 3. sıraya yükselmesi beklenmektedir. Türkiyede'de 40 yaş üstü

popülasyonda KOAH prevalansı, erkeklerde %29.3, kadınlarda %9.9 bulunmuştur (5). 1965-1997 yılları arasında Türkiye'deki tüm hastanelere kronik bronşit, amfizem ve astım tanılarıyla yatan hastaların sayısı 3.5 kat, hastanelerde bu hastalıklardan ölümlerin sayısı ise 5 kat artmıştır (6). KOAH günümüzde hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sosyoekonomik sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Üçüncü Dünya ülkelerinde en hızlı artan hastalık olan KOAH, ABD'de ölüm nedenleri sıralamasındaki ilk 10 hastalık arasında ön sıralara yükselen tek hastalıktır (7).

Patoloji

Hastalığın patogenezinde yangı ve yangısal zeminde gelişen proteinaz-antiproteinaz dengesizliği ve oksidatif stresin etkisi bulunmaktadır.



Şekil 1. KOAH'daki yangıda yer alan hücre, mediyatör ve enzimler

KOAH ile ilgili patolojik değişiklikler, büyük hava yollarında, küçük hava yollarında ve akciğer parankiminde görülür. Buna ek olarak, ağır KOAH'da pulmoner dolaşım, sağ ventrikül, diyafragma ve diğer solunum kasları da etkilenmektedir.

Büyük hava yolları: Kronik bronşitin asıl özelliği olan aşırı mukus sekresyonu, büyük hava yollarından kaynaklanmaktadır. Sigara dumanı ve diğer iritanlara kronik olarak maruz

kalma, submukozal bez kütlesinde (bez hücrelerinin sayı ve büyüklüğünde) ve yüzey epitelindeki mukus salgılayan hücrelerin (Goblet hücreleri) sayısında artışa yol açmaktadır. Buna ek olarak, epitel hücrelerinde atrofi, yerel skuamöz metaplazi, siliyer hücrelerin sayısında ve ortalama siliyer uzunlukta azalma görülür. Son yapılan çalışmalarda, hava yolu epiteli ve submukozal bezlerde T lenfosit ve nötrofillerin, submukozada ise T lenfosit ve makrofajların egemen olduğu bir yangı bulunduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalarda, CD8+ T lenfositlerin egemen T lenfosit alt grubu olarak yangıda rol oynadığı, hava yolu yangısı ile hava yolu obstrüksiyonu arasında yakın bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir. Yangı, hava yolu duvarında kalınlaşmaya ve lümende ilerleyici daralmaya yol açabilmektedir.

Küçük hava yolları: KOAH'da çapları 2mm'den daha küçük bronş ve bronşiyollerden oluşan periferik hava yollarında, muköz tıkaçlar, goblet hücre metaplazisi, hava yolu duvarında yangı, peribronşiyal fibrozis, düz kas hipertrofisi ile iç çapı 400 mikrondan küçük hava yollarında artış görülür (8). Bu değişiklikler, hava yolu duvarında kalınlaşmaya neden olarak lümende daralmaya yol açmakta ve hava yolu obstrüksiyonu gelişimine katkıda bulunmaktadır. Hava yolu duvarındaki yangı, çevresindeki alveollerin duvarında hasara neden olarak, alveoler tutunmada azalmaya ve hava yolunda bükülme/deformasyona yol açmaktadır. Normalde bronşiyollerin temel sekretuar hücresi olan Clara hücreleri sigara içenlerde azalmakta ve Goblet hücrelerinin sayısı artmaktadır (muköz metaplazi). Bu durum, küçük hava yollarında surfaktan sentezinin azalmasına, mukus birikimine, antiproteaz savunmanın kaybına ve sonuçta bu hava yollarının stabilitesinin bozulmasına yol açar (9). KOAH'da Goblet hücreleri ve submüköz bezlerin kütlesindeki artış müköz salgıda artma ile sonuçlanır ve bu da lümenin sekresyon ile daralması hatta bazen tıkanmasına neden olur.

Kronik yangısal hastalıklarda erken dönemlerden itibaren tamir süreci de başlar. Bunun sonucunda bazı yapısal değişiklikler meydana gelir. Bunlar; submukoza ve adventisyada kalınlaşma, müköz bezlerde artış, bronşiyal mikrodamarlarda ve düz kas kütlesinde artış olarak özetlenebilir. Kronik yangı ve tamir süreci boyunca gelişen yapısal değişiklikler, “remodelling” olarak adlandırılır (10). KOAH'da küçük hava yolu yangısı ve onu takiben gelişen “remodelling”, fonksiyonel bozukluğun temelini oluşturan değişikliklerdir. Astımda hava akımının kısıtlandığı primer alan büyük ve orta çaplı hava yolları iken, KOAH'da ilk etkilenen alan periferik hava yollarıdır (11).

Akciğer parankimi: KOAH'da akciğer parankiminde gözlenen temel değişiklik sentriasiner (sentrilobüler) amfizemdir. Asinüsün merkezi kısmı etkilenmiştir ve esas olarak respiratuvar bronşiyollerde yerel yıkım gözlenmektedir.

Fizyopatoloji

KOAH'da saptanan temel fizyopatolojik değişiklik, ekspiratuvar hava akımı kısıtlanmasıdır. Bu sonuçtan sorumlu iki temel patofizyolojik süreç bulunmaktadır. Bunlardan ilki proteolitik akciğer parankim hasarıdır. Bu hasar, amfizem gelişimine ve akciğer esnekliğinde kayba sebep olmaktadır. Akciğerlerin elastik geri çekilme "recoil" özelliğindeki kayıp, alveollerin hava yollarına uyguladıkları ışınsal çekişte azalmaya ve hava yollarının daralmasına yol açmaktadır. Bu durum, hava yollarının ekspirasyonda erkenden kapanmasına ve akciğerde hava hapsine (statik hiperinflasyon) yol açar. İkinci süreç ise, küçük hava yolu hastalığıdır. Küçük hava yollarındaki yangı ve peribronşiyal fibrozis, bu hava yollarının daralmasına yol açmaktadır. Küçük hava yolu hastalığı ve amfizem, hem hava yolu direncinde artmaya, hem de maksimum ekspiratuvar hava akım hızında azalmaya neden olur.

Tanı

Öksürük, balgam çıkarma veya nefes darlığı yakınmaları olan ve risk faktörleri (Tablo 1) tanımlayan bireylerde KOAH akla gelmelidir. Bu bireylerde tanı spirometre ile konur. Spirometrik inceleme, hem bronkodilatör öncesinde, hem de sonrasında yapılmalıdır ve tam reverzibilite olmadığı gözlenmelidir. Bronkodilatör sonrası alınan ölçümde, FEV1/FVC oranının %70'in altında olması KOAH tanısı koydurur (1,3).

Tablo 1. KOAH’da risk faktörleri (11)

Kesinlik derecesi	Çevre faktörleri	Konak faktörleri
Kesin	Sigara Mesleksi maruziyet	Alfa-1 antitripsin eksikliği
Yüksek olasılık	Hava kirliliği Sosyoekonomik durum Alkol Pasif sigara içimi (çocuklarda) Diğer mesleksi maruziyetler	Düşük doğum ağırlığı Çocukluk çağı solunumsal enfeksiyonları Atopi Bronş hiperreaktivitesi Aile öyküsü
Tahmin edilen	Adenovirus enfeksiyonu Diyette C vitamini eksikliği	Genetik yatkınlık A kan grubu Nonsekretuar IgA

Evreleme

KOAH evrelemesi solunum fonksiyon testlerinde saptanan postbronkodilatör FEV1 değerlerine göre yapılır (1,3). Çeşitli rehberlerde farklı eşik değerler olmasına karşın, bunların çoğu GOLD evreleme sistemine benzer niteliktedir (Tablo 2).

Tablo 2. GOLD rehberine göre KOAH sınıflaması

Ciddiyet düzeyi	Postbronkodilatör FEV1/FVC	FEV1 (beklenenin %’si)
*Risk grubu	> 0.7	≥ 80
Hafif	≤ 0.7	≥ 80
Orta	≤ 0.7	50-80
Ağır	≤ 0.7	30-50
Çok ağır	≤ 0.7	< 30 veya kronik solunum yetmezliği ile birlikte FEV1 $< \%50$

*Sigara içen veya kirli ortamlara maruz kalan ve öksürük, balgam veya dispne tanımlayan bireyler

FEV1 düzeyine dayalı GOLD evrelemesi, özellikle KOAH ile ilişkili ekstrapulmoner sorunları öngörmede yetersiz olması ve hastanın semptomları ve yaşam kalitesiyle ilişkisinin zayıf olması nedeniyle eleştirilmektedir. Bu açıklık nedeniyle geliştirilen BODE indeksi; vücut kitle indeksi (VKİ), hava yolu obstrüksiyonu (FEV1), dispne düzeyi (MRC dispne skoru) ve

egzersiz kapasitesi (6 dakika yürüme mesafesi) olmak üzere dört bileşenden oluşmaktadır ve hastaların yaşam kalitesi ve prognozunu daha iyi yansıttığı gösterilmiştir (12-15).

KOAH ALEVLENMESİ

KOAH'lı hastalarda hastalığın seyri boyunca gözlenen alevlenmeler önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olduğu gibi, hastalık tedavi maliyetini ve hastaneye yatışları arttıran birincil faktördür. Alevlenmeye bağlı mortalite yaklaşık %11 iken, hastaneye yatış gerektiren ağır alevlenmelerde yıllık mortalite ise %43'lere kadar çıkabilir (16). Ayrıca alevlenmeyi izleyen dönemde, yaşam kalitesinin eski düzeyine dönmesinin altı ayı bulabildiği bildirilmiştir (17). Bu sebeple alevlenmelerin iyi tanınması ve önlenmesi KOAH'lı hastalarda oldukça önemlidir.

Günümüzde KOAH alevlenmesinin, herkesçe kabul edilen açık veya standardize edilmiş bir tanımlaması bulunmamaktadır. Şimdiye kadar yapılan tanımlamalar, alevlenmenin etiyolojisine (enfektif-nonenfektif), semptomlardaki artmaya veya sağlık hizmetlerinden yararlanmaya göre yapılmıştır. KOAH alevlenmelerinde gerek sınıflamada gerekse tedavide en sık referans alınan araştırma, Anthonisen ve arkadaşlarının 1987 yılında yapmış olduğu çalışmadır (18). Bu çalışmada KOAH alevlenmesi olan hastalar, başvuru semptomlarına göre üç gruba ayrılmıştır: Grup 1, dispne ve balgam miktarında artma olan ve balgamın pürülan olduğu hastalar olarak tanımlanmış; Grup 2'yi bu semptomlardan ikisi, Grup 3'ü bir semptomu olan olgular oluşturmuştur. Hastalar antibiyotik ve plasebo tedavisine randomize edilmiş, Grup 3'te antibiyotik ve plasebo alanlarda klinik başarı açısından bir fark olmazken, Grup 2'de klinik olarak sınırlı, ancak istatistiksel olarak anlamlı, Grup 1'de klinik olarak anlamlı farklar gözlenmiştir (19). Bu çalışmanın kullandığı tanımlar ve sonuçları, antibiyotik endikasyonunu belirleme açısından çok yararlı olmakla birlikte, alevlenmelerin diğer klinik özelliklerini, diğer tedavi seçimlerini ve alevlenmelerin prognozunu değerlendirme açısından klinisyene yardımcı olmamaktadır.

KOAH alevlenmesinin tanımlanmasındaki bu açıkları giderebilmek ve daha uygun bir tanım belirleyebilmek amacıyla, 1999'da Aspen Akciğer Konferansı'ndan sonra bir çalışma grubu oluşturulmuştur. Bu grup, KOAH'lılarda gözlenen semptomlardaki dalgalanmalar ve ek hastalıkların rolü nedeniyle standart bir tanımlama yapmakta oldukça zorlanmıştır; çünkü her KOAH'lı hasta semptomlarında, akciğer fonksiyonlarında ve genel durumunda günlük

dalgalanmalar yaşamaktadır. Alevlenmeyi tanımlarken, beklenen bu günlük değişikliklerin ötesinde bir bozulmayı dikkate almak gerekmektedir. Ayrıca, hastalarda alevlenme döneminde gözlenen farklı semptom ve bulguların altında alevlenme etiyojisi ve patofizyolojisindeki farklılıklar da rol oynamaktadır. Ek hastalıkların varlığı da durumu karıştırabilmektedir, çünkü bu hastalıklar da solunumsal semptomlara neden olabilmekte ve yaşam kalitesini etkileyebilmektedir. O nedenle hekimlerin KOAH alevlenmesi ile bu alevlenmeleri tetikleyebilen ek hastalıkları (pnömoni, kalp yetmezliği, pulmoner tromboemboli vb.) ayırt etmesi gerekmektedir (20).

Tanımlamada KOAH alevlenmesi; hastalığın doğal seyrinde ortaya çıkan, hastanın başlangıçtaki dispne, öksürük ve/veya balgam çıkarma düzeyinde, günlük olağan değişimlerin ötesinde meydana gelen ve tedavide değişiklik gerektirecek kadar belirgin düzeyde olan akut olaylar olarak ifade edilmiştir (1,3,21). Ancak bu tanımlamanın Anthonisen kriterlerine göre daha soyut oluşu, ölçülebilir özelliğinin az olması yönünde çeşitli eleştiriler de mevcuttur.

Bazı KOAH'lı hastalarda alevlenme sıklığı daha fazladır, bunun ayrı bir KOAH fenotipi olabileceği savunulmaktadır; ancak bunun nedenleri iyi bilinmemektedir. Son çalışmaların sonuçları hava yolu yangısındaki artışın alevlenme sıklığı üzerinde rolü olduğunu düşündürmekteyse de bunun sebep mi, sonuç mu olduğu açık değildir (22). KOAH şiddeti ile alevlenme sıklık ve şiddeti arasında ilişki vardır. KOAH alevlenmeleri için başlıca risk faktörleri aşağıdaki gibi sıralanmaktadır (23):

- Ağır KOAH
- FEV1 < %50
- Hipoksemi, hiperkapni
- Yılda dörtten fazla atak geçirme
- Altta yatan başka hastalık varlığı
- İleri yaş
- Kronik sistemik kortikosteroid kullanımı
- Geçirilmiş pnömoni
- Yoğun bakıma yatış
- Sigara içmeye devam edilmesi
- Düşük vücut kitle indeksi
- Anksiyete, depresyon
- Yetersiz/yanlış tedavi
- Tedavi uyumsuzluğu

Patogenez

KOAH'da mevcut olan yangı süreci alevlenme sırasında daha da artmaktadır. Bu yangısal süreçte rol oynayan başlıca hücreler; makrofajlar, CD8+ T lenfositler ve nötrofillerdir. Lökotrien B4 (LTB4), interlökin 8 (IL-8), tümör nekroz faktör alfa (TNF-alfa) gibi bir çok mediyatörün salgılanması, yangıya ve akciğer parankim hasarına neden olmaktadır.

Yangının şiddetlenmesi sonucunda; akciğerlerde mukus hipersekresyonu, siliyer fonksiyonlarda bozulma, hava akımı kısıtlanması ve buna bağlı akciğerlerde aşırı havalanma ortaya çıkmaktadır. Alevlenmelerde, şiddetlenen hava yolu obstrüksiyonu sonucu ventilasyon-perfüzyon dengesi daha da bozularak hipoksemi, solunum kas disfonksiyonu sonucunda alveolar hipoventilasyon ve hiperkapni gelişebilir.

Etiyoloji

KOAH alevlenmesinin en önemli nedenleri trakeobronşiyal enfeksiyonlar ve hava kirliliğidir (1,3). Ancak şiddetli alevlenmelerin yaklaşık 1/3'ünde neden saptanamamaktadır. Tedaviye uyumsuzluk ve diğer ek olayların (pulmoner tromboemboli, miyokard enfarktüsü vb.) alevlenmeyi başlatmada hangi sıklıkta rol oynadıkları tam olarak bilinmemektedir. Yeni virolojik tanı yöntemlerinin kullanıldığı bazı araştırmalar, üst solunum yolu viral enfeksiyonlarının alevlenmelerde önemli rol oynayabileceğini düşündürmektedir (24).

Bakteriyel enfeksiyonlar: Genel olarak, KOAH alevlenmelerinin yaklaşık %80'inden enfeksiyonların (%40-50'sinden bakteriler, %30'undan virüsler, %5-10'undan atipik bakteriyel patojenler; esas olarak *Chlamydia* ve *Mycoplasma* türleri) ve yaklaşık %5'inden hava kirliliğinin sorumlu olduğu kabul edilmektedir (25,26). Hastaların %10-30'unda bakteriyel enfeksiyon viral enfeksiyondan sonra gelişir (27). Alevlenmelerin %10-20'sinde birden fazla enfeksiyöz ajan saptanmaktadır. En çok rol oynayan bakteriler; *Hemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*'dir. Alevlenmelerde nadir olarak *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* da saptanabilir. Özellikle ağır KOAH'lı hastalarda gelişen alevlenmelerde diğer bakterilere göre *Enterobacteriaceae* türleri ve *Pseudomonas aeruginosa* daha sık saptanmaktadır.

1983-1996 yılları arasında yapılan çalışmaların bir meta-analizi; bu dönem içinde *M. catarrhalis* enfeksiyonu insidansının arttığını ve alevlenmelerde ikinci en yaygın etken haline geldiğini, *S. pneumoniae* insidansının ise muhtemelen yaygın pnömokok aşısı kullanımına ikincil olarak ciddi oranda azaldığını ve bu organizmanın alevlenmelerden en çok sorumlu üçüncü etken haline geldiğini göstermektedir. *H. influenzae* tüm bakteriyel alevlenmelerin %30-70'inden sorumludur (28).

Atipik bakteriyel patojenler: KOAH alevlenmelerinde atipik bakteriyel patojenlerin rolü konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda alevlenmelerin %5-10'undan atipik bakterilerin sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (29,30). *Legionella pneumophila*'nın bronşiyal enfeksiyon nedeni olmadığı, *Mycoplasma pneumoniae*'nin çok nadiren alevlenme yapabileceği, *Chlamydia pneumoniae*'nin alevlenmelerin %5-10'u ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (31-34). Yoğun bakım gerektiren şiddetli alevlenmesi olan hastalarda yapılan bir çalışmada, olguların %18'inde *C. pneumoniae* enfeksiyonu saptanmıştır. Son yıllarda kronik *C. pneumoniae* enfeksiyonunun KOAH gelişimindeki ve alevlenmelerdeki rolü araştırılmaktadır (35). Sözü edilen çalışmalarla ilişkili olarak, kullanılan tanı yöntemlerinin doğruluğu tartışma konusudur. Bu çalışmalarda büyük çoğunlukla serolojik incelemeler yapılmış, ancak farklı tanı kriterleri kullanılmıştır. Günümüzde, tek bir yüksek IgG titresinin (örneğin $\geq 1/512$) yanlış pozitif sonuç verme olasılığının yüksek olduğu ve serolojik olarak yalnızca, IgM pozitifliği ve IgG titresinde dört katlık artışın anlamlı kabul edilmesi gerektiği görüşü benimsenmektedir.

Solunum sistemi viral enfeksiyonları: 1964-1976 yılları arasında sınırlı olanaklarla (seroloji ve bazen kültür) yapılan beş çalışmada, incelenen 307 alevlenmenin %42'sinden viral enfeksiyonların sorumlu olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalarda, alevlenmelerin %12'sinde influenza virüsü, %11'inde rinovirüs, %8'inde parainfluenza virüsü, %7'sinde RSV, %2'sinde koronavirüs ve %2'sinde adenovirüs enfeksiyonu belirlenmiştir.

1998'de yoğun bakım gereksinimi gösteren şiddetli alevlenmesi olan 50 hastada yapılan bir çalışmada ise, hastaların %15.8'inde viral enfeksiyon saptanmıştır. Daha sonraları yapılan çalışmalarda ise, KOAH alevlenmelerinin %33-50'sinin soğuk algınlığı semptomları ile ilişkili olduğu bildirilmiş ve viral enfeksiyonların sanılandan çok daha yüksek oranlarda rol oynadığı ileri sürülmüştür (36,37).

Yakın zamanda yapılan prospektif bir çalışmada; 83 KOAH'lı hastada gelişen 168 alevlenme PCR, virüs kültürü ve serolojik yöntemlerle incelenmiştir. Bu çalışmada, alevlenmelerin %64'ünün, alevlenmeden 18 gün öncesine kadar uzayan soğuk algınlığı ile bağlantılı olduğu ve alevlenmelerin %39.2'sinden viral enfeksiyonların sorumlu olduğu, viral etkenlerin içinde en sıklıkla (%58.2) rinovirüsün saptandığı bildirilmiştir. Bu çalışmada, viral enfeksiyonlara ikincil alevlenmelerin daha şiddetli olduğu ve bu hastalarda daha sık alevlenme geliştiği gösterilmiş, virüs saptanması ile hastanın yaşı, cinsiyeti, akciğer fonksiyonları ve kan gazı analizleri arasında bir ilinti bulunmamıştır. Rinovirüs enfeksiyonunun en sık görülen viral alevlenme nedeni olması ilginçtir çünkü, sigara içicilerde hava yolu epitelinde rinovirüs reseptörü olan ICAM-1 artmaktadır (38). Bu durum alt solunum yollarında virüse ikincil enfeksiyon gelişimini kolaylaştırabilir.

Hava kirliliği: Hava kirliliğinin KOAH'da alevlenmeye yol açtığı yaklaşık 50 yıldır bilinmektedir. Gelişmiş batı ülkelerinde alınan önlemlerle, katı yakıtların yanmasıyla ortaya çıkan siyah duman ve sülfürdioksit gibi hava kirleticilerin düzeyi önemli oranda azaltılmıştır. Buna karşılık motorlu araç trafiğinin artmasıyla ozon ve küçük partiküllü (10 mikrondan küçük) hava kirliliği riski artmıştır. KOAH alevlenmeleri, özellikle partikül kirliliğinin düzeyi ile yakından ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda sülfürdioksit ve ozon düzeylerinde sağlanan azalmaların, KOAH alevlenmesi nedeniyle acil servislere başvurularda azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (39).

Solunum Yollarında Bakteri Kolonizasyonu: KOAH'lı hastaların birçoğunda distal hava yolları potansiyel olarak patojen mikroorganizmalar ile kolonizedir. Bunların başlıcaları *H. influenzae*, *S. pneumoniae* ve *M. catarrhalis*'tir. Bu kolonizasyonun klinik önemi net olmamakla birlikte, hava yolu yangısı ve epitel hasarını arttırabildiğine ilişkin çalışmalar vardır (40). *H. influenzae* sağlıklı trakeobronşiyal epitele tutunamamakta ancak mukus ve hasarlı epitel hücrelerine tutunup mukozal hasar oluşturarak kolonizasyonu arttırıcı etki gösterebilmektedir (41,42).

Khair ve arkadaşları; epitel hücrelerinin farklı konsantrasyonlarda *H. influenzae* lipooligosakkaridine (LOS) maruz bırakıldıklarında, düşük LOS konsantrasyonlarında bile IL-8 salınımı artarken yalnızca yüksek LOS konsantrasyonlarında IL-6 ve TNF-alfa salınımı ile intrasellüler adezyon molekül-1 ekspresyonunun arttığını göstermişlerdir (43).

Hem sigara içimi hem de enfeksiyonlar, solunum yollarında nötrofil artışına yol açmaktadır. Alt solunum yollarında bakteri kolonizasyonunun nötrofil sayılarında ve miyeloperoksidazda artış ve daha şiddetli bronş obstrüksiyonu ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bakteri kolonizasyonunun oluşturduğu yangı, yalnızca IL-8 nedeni ile değildir. Son çalışmalarda, *H. influenzae* kolonizasyonu olan olguların balgamlarında TNF- α da artmış olarak bulunmuştur. *H. influenzae* güçlü inflamatuvar etki yapmaktadır. Zalacain ve arkadaşları, stabil KOAH'lı ve FEV1 ortalama değerleri %55 olan 88 hastanın %40'ında başlıca *H. influenzae* ile kolonizasyon olduğunu gözlemlemişlerdir (44). Şiddetli obstrüksiyonu olan olgularda hafif olan olgulara göre kolonizasyona 5 kat daha sık rastlanmaktadır. Monso ve arkadaşları, ortalama FEV1 değerleri %74 olan hafif KOAH'lı olguların %22'sinde kolonizasyon saptamışlardır (45). Kolonizasyonu yapan patojenin yarattığı yangının yoğunluğu bakteri türüne göre farklıdır. En yoğun yangıyı *P. aeruginosa* oluştururken bunu *H. Influenzae* takip eder. *M. catarrhalis* ve *H. parainfluenzae* belirgin olarak daha az yangı yapar (46). Bakteri yükü arttıkça yangı artmaktadır. Alevlenmede olguların solunum sekresyonlarında; bakteri yükü ve granülosit inflamatuvar faktörler (MPO, IL-8 ve TNF- α) ile IL-6 ve LTB-4 düzeylerinde artış olmakta ve tüm bu mediyatörler antibiyotik tedavisinden sonra normal düzeylere geri dönmektedirler. Ancak bazı inflamatuvar aktiviteler, tedaviden 1 ay sonra dahi devam eder. Olguların %25'inde alevlenmeden 35 gün sonra dahi, klinik semptomlar ve solunum fonksiyonlarındaki bozulmalar süregelir. Tekrarlayan alevlenmelerin solunum fonksiyon testleri üzerine etkisi daha yoğundur. Balgamda nötrofil oranlarının artmış olması, yıllık FEV1 kaybı hızını arttırmaktadır. Fazla bakteri yükü yangıyı arttırmakta ve solunum fonksiyonlarını bozmaktadır. Bu hastalarda meydana gelen inflamatuvar değişikliklere bağlı bozulmayı saptamada; yüksek rezolüsyonlu akciğer bilgisayarlı tomografisinde dansite ölçümü ve difüzyon testleri, FEV1 değişikliklerinden daha hassas veriler sağlamaktadır (47).

Sigara içen 5887 sağlıklıda yapılan çalışmada; 5 yıllık takipte, normalden 7 ml daha fazla yıllık FEV1 kaybı olduğu ortaya konulmuştur. Sigaradan ayrı olarak enfeksiyonların KOAH'ın progresyonu üzerine etkisi vardır. Kolonizasyon olan olgularda distal hava yollarından *H. influenzae*'nin eradikasyonunun, hastalığın progresyonunun önlenmesinde etkili olabileceğini düşünenler vardır. Özellikle *P. aeruginosa* kolonizasyonunun eradike edilmesi gerektiğini belirtenler mevcuttur (48).

KOAH'da Bakteriyel Alevlenmede Kantitatif Hipotez: KOAH'lı olgularda distal hava yollarında sıklıkla kolonizasyon görülmektedir ve en sık *H. influenzae* respiratuvar sekresyonlarda bulunmaktadır. Buna ilave olarak birçok araştırmacı, kolonizasyonu bulunan ancak alevlenme dışı dönemde olan hastalarda, balgamda ve bronş lavajında inflamatuvar belirteçlerin de arttığını ortaya koymuşlardır. Kronik bronşit ve bronşektazide bronşiyal inflamatuvar reaksiyonun şiddetinin artmış bakteri yüküyle korele olduğu bulunmuştur. Korunmuş fırçalı kateter örneği ile yapılan incelemelerde, alevlenme dönemlerinde bakteri yükünün (cfu/ml olarak) daha fazla olduğu görülmektedir (49). Tüm bu verilerden hareketle, atağın ortaya çıkabilmesi için, minimal bir bakteri yükünün hava yollarında olması ve atağın klinik olarak ortaya çıkması için de inflamatuvar reaksiyon şiddetinin belirli bir eşiği aşması gerekmektedir. Bu eşik hastadan hastaya değişebilmektedir (50). Hastaya ait intrinsek ve hasta dışındaki ekstrinsek faktörler, klinik semptomların ortaya çıkmasına yani atağa neden olur.

İntrinsek Faktörler: Solunum fonksiyonlarının bozulması ve FEV1'in azalması, BAL sıvısında daha fazla nötrofilik yangı ile ilişkilidir. Sigara içiminin sürdürülüyor olması, özellikle *H. influenzae* kolonizasyonunu ve bronş yangısını artırır. Patojenik bakterilerle olan kolonizasyon, TNF- α artışıyla ilişkilidir. TNF- α bronş düz kas hiperreaktivitesine yol açmaktadır. Yine sigara içimi eozinofilik yangıya yol açmakta, bu da bronş aşırı duyarlılığına yol açabilmektedir. Kronik mukus hipersekresyonu, bakteri kolonizasyonunu kolaylaştırarak alevlenme eşiğini kolaylıkla aşacak miktarda patojen bakteri yüküne neden olmaktadır. Lokal mukozal ve sistemik bağışıklık mekanizmalarındaki bozukluklar, bakteriyel adezyon ve çoğalmayı arttırabilirler. Yaşlılar ve komorbid hastalığı olanlarda, atağı başlatan bakteri yükü eşik değeri azalmış olabilir (51).

Ekstrinsek faktörler: Bakteri tipi önemli bir faktördür. Örneğin; *H. influenzae* ve *P. aeruginosa* ile kolonizasyon daha fazla inflamatuvar yanıtı yol açmakta ve solunum fonksiyon testlerini daha çok bozmaktadır. Soğuk havanın akciğer fonksiyonlarını bozduğuna dair çalışmalar vardır. Bu nedenle kış aylarında atağa yol açan yangı eşiği düşmektedir. Hava kirliliği, sigara gibi inflamatuvar reaksiyona yol açmakta ve bakteriyel yangıyı arttırıcı etki yapmaktadır. Hava kirliliği, alevlenme sayısının artışı ile de ilişkili bulunmuştur. KOAH tedavisi de, alevlenme eşiğine etkili olan önemli bir faktördür. Solunum fonksiyonlarını düzeltecek medikal yaklaşımlar, eşik değerini yükselterek alevlenmeleri önleyici etki yapmaktadırlar. İpratropium bromid, salmeterol ve tiotropium bromür gibi çeşitli

bronkodilatörler ile yapılan çalışmalarda, bu ilaçların alevlenmeleri önleyici etkileri olduğu saptanmıştır. Eğer eozinofillerin KOAH alevlenmelerinde önemli bir rolleri olduğu hipotezi doğru ise, inhaler steroidlerin alevlenmeleri azaltıcı ya da önleyici etkileri, bakteri kolonizasyonu ile olan yangıyı önlemeleri ve alevlenme eşiğini yükseltmelerine bağlı olmalıdır. Bu hipoteze göre KOAH atağı, hava yollarındaki bakteri yükünün artması ile oluşan inflamatuvar değişikliklere bağlıdır. Alevlenme sırasında özellikle de düşük bakteri yükü olan ve balgam pürülansı bulunmayan olgularda antibiyotiklerin rolü açık değildir; sistemik steroidlerin faydalı etkileri olabilir ki bu da antiinflamatuvar etkileri ile açıklanabilir. Ancak antibiyotikler özellikle, yüksek bakteriyel konsantrasyonun bulunduğu pürülan balgamlı olgularda ve alevlenme eşiği yüksek olanlarda faydalı bulunmuşlardır. Antibiyotikler bakteri sayısını eşik değerin altına indirerek alevlenme üzerinde etkili olmaktadır. Ancak eradikasyon mümkün olursa, alevlenmeler arası zaman uzayabilmektedir (52).

Sonuç olarak KOAH alevlenmelerinin çeşitli nedenleri vardır. Enfeksiyon, olguların yaklaşık 2/3'ünde nedendir. Atipik mikroorganizmaların rolü giderek artan bir öneme sahiptir ve virüslerle birlikte tüm enfeksiyonların yaklaşık 1/3'ünden sorumludurlar. Geri kalan grup, patojenik bakterilerden oluşmaktadır. Viral ve atipik etkenli alevlenmeleri klinik olarak ayırmak olanaksızdır. Yalnızca alevlenme sırasında görülen pürülan balgam, bakteriyel yükün arttığını göstermektedir. Farklı ajanların görülüş sıklığı, KOAH'ın ağırlığı ile ilişkili görülmektedir. Daha ağır alevlenmelerde *P. aeruginosa* ve *H. influenzae* sıklığı daha fazladır (51).

AMAÇLAR

KOAH alevlenmelerinde atipik bakterilere ait (özellikle *M. pneumoniae* ve *C. pneumoniae*) alt solunum yolu enfeksiyonları giderek daha sık saptanmasına karşın; klinik açıdan önemleri, enfeksiyonun seyrine ve sonucuna etkileri henüz çok net olarak bilinmemektedir. Öte yandan atipik bakteri etkenlerinin saptanmasına yönelik araştırmalarda; serolojik incelemelerle moleküler biyolojik incelemeler (PCR) arasında, atipik bakterilerin etken sıklıkları arasında farklar bulunmaktadır.

Bu çalışmanın birincil amacı, ayaktan izlenen KOAH alevlenmelerinde atipik bakterilerin serolojik yöntemler ile sıklığını saptamaktır. İkincil amaç ise, atipik bakterilerin KOAH alevlenmesindeki enfeksiyonun seyrine ve sonucuna etkilerini belirlemektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Popülasyonu: Çalışmaya Şubat 2009-Mart 2010 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine KOAH alevlenmesi nedeni ile başvuran toplam 100 olgu alınmıştır. KOAH alevlenme tanımında Anthonisen kriterleri olarak bilinen kriterler baz alınmış olup, çalışmaya bu kapsamda alevlenme şiddetine göre tip 1 ve 2 olgular dahil edilmiştir.

Çalışmada; klinik ve laboratuvar olarak astım-KOAH ayrımı yapılamayan ya da daha önceden kanıtlanmış bronşektazisi bulunan olgular ile evde nebulizatör ve/veya uzun süreli oksijen tedavisi alan, son 10 gün içerisinde herhangi bir nedenle antibiyotik kullanan ve gönüllü olur formunu doldurmayı kabul etmeyen olgular çalışma dışına alınmıştır. Buna ek olarak; akciğer grafisinde pnömonik infiltrasyon saptanan ya da hastaneye yatış gerektirecek boyutta KOAH alevlenmesi geçirmekte olan olgular da, çalışmaya dahil edilmemiştir.

Başlangıç vizitinde değerlendirmeye alınan tüm hastaların; KOAH evresi, yıllık alevlenme sıklığı, alevlenme nedeniyle son bir yılda hospitalizasyon varlığı, bronkodilatatör, inhaler ya da sistemik steroid kullanımı ve düzenli tedavi alıp almadıkları değerlendirilmiştir. Enfektif KOAH alevlenmesi olduğuna karar verilen bu olgulara antibiyotik tedavisi amoksisilin/klavulanat ya da klaritromisin olacak şekilde randomizasyon yapılarak verilmiştir.

Tüm olgulara başlangıç vizitinde ve ikinci hafta kontrollerinde PA akciğer grafisi çekilmiştir. Akciğer grafilerinde KOAH bulgularının varlığı kaydedilmiştir. Ayrıca, semptom düzeyleri skorlanmış, enfeksiyon belirteçleri [lökosit sayısı, C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin düzeyleri] için biyokimyasal inceleme yapılmış ve solunum yetmezliğinin değerlendirilmesi amacıyla radyal ya da femoral arterden kan gazı örneği alınmıştır.

Çalışmanın sonunda 6. ayda; tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla olguların yakınmaları ile biyokimyasal ve solunum fonksiyon testi parametreleri yeniden değerlendirilmiş, toplam alevlenme ve hasta başına düşen yıllık alevlenme sayıları kaydedilmiştir.

Bakteriyolojik inceleme: Tüm olgulardan, ampirik antibiyotik tedavisi başlanmadan önce ve başvuru tarihinin birinci ayında balgam kültürü alınmıştır. Olguların ağızlarını çalkaladıktan sonra steril bir kaba verdikleri balgam örneklerinin, Gram boyalı yayma preparatı şeklinde direkt bakısı yapılmıştır. Daha sonra örnek kanlı ve çikolata agar besiyerlerine ekilip, 24-48 saat süresince enkübe edilmiştir. Üreyen mikroorganizmaların standart yöntemlerle identifikasyonu yapılmıştır.

Serolojik inceleme: Olgulardan başlangıçta ve birinci ayın sonunda *M. pneumoniae* ve *C. pneumoniae* serolojisi bakılması amacıyla iki kez kan alınmıştır.

C. Pneumoniae, mikroiimmunfloresan (MIF) yöntemi ile MRL Diagnostics (ABD) kiti kullanılarak çalışılmıştır. Birinci serumda IgM olumluluğu akut enfeksiyonun göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Birinci serumda IgM olumsuz iken ikinci serumda IgG titresinde 4 kat ve üzeri artış olması, reenfeksiyon olarak değerlendirilmiştir.

M. pneumoniae, immunfloresan yöntemi ile Zeus Scientific (ABD) kiti kullanılarak çalışılmıştır. Birinci serumda IgM olumluluğu akut enfeksiyon olarak değerlendirilmiştir. IgM olumsuz iken ikinci serumda IgG titresinde 4 kat ve üzeri artış olması, reenfeksiyon olarak değerlendirilmiştir.

Diğer incelemeler: KOAH alevlenmesi nedeni ile ayaktan başvuran olgularda hemogram parametreleri (lökosit, hemoglobin, hematokrit) ve akut faz reaktanları (CRP ve prokalsitonin) için; başvuru anında ve ikinci hafta vizitinde kan örnekleri alınmıştır. Solunum fonksiyon testleri, bir sulu spirometre (Sensormedics 2400) ile ATS/ERS rehberine uygun olarak uygulanmıştır.

İstatistiksel analiz: Veriler SPSS 11 programına kaydedilmiştir. Kategorik değişkenler için Chi – Square Test ve Fisher’s Exact Test, parametrik ölçümler için Student’s t -Test kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin <0.05 olması kabul edilmiştir.

BULGULAR

Demografik Özellikler: Çalışmaya ayaktan izlenen toplam 100 olgu (81 erkek, 19 kadın) katılmıştır. Çalışma süresi içerisinde toplam dört olgu (ikisi akciğer karsinomu, biri KOAH ve solunum yetmezliği, diğer olgu da kronik böbrek yetmezliğine bağlı komplikasyonlar nedeni ile) ölmüştür. Sonuç olarak toplam 96 olgu (77 erkek, 19 kadın) çalışmayı tamamlamıştır. Olguların demografik özellikleri Tablo 3’te, eşlik eden hastalıklar ise Tablo 4’te gösterilmiştir.

Tablo 3. Olguların demografik özellikleri

	Ortalama $\pm$ SD	Minimum	Maksimum
Yaş	65.1 $\pm$ 6.0	54	76
Sigara öyküsü (paket yılı)	43.9 $\pm$ 12.6	10	90
KOAH süresi (yıl)	14.6 $\pm$ 6.0	1	35
FEV1 (ml)	1294.9 $\pm$ 300.5	980	2660
FEV1 % (beklenen)	54.5 $\pm$ 8.6	33	84
FEV1/FVC (%)	56.6 $\pm$ 3.3	52	67
Lökosit (/mm ³)	9888.2 $\pm$ 2529.3	5670	18550
CRP (mg/dl)	3.0 $\pm$ 1.6	1.0	12.4
Prokalsitonin (ng/ml)	1.1 $\pm$ 0.3	0.05	4.4

Olguların başlangıçtaki solunum fonksiyon testlerine göre KOAH şiddeti değerlendirildiğinde; 28’inin (%29.2) Evre 1, 31’inin (%32.3) Evre 2, 37’sinin (%38.5) Evre 3 KOAH olduğu saptanmıştır.

Tablo 4. Olguların ek hastalık dağılımı

Ek hastalık	Olgu sayısı	%
Koroner arter hastalığı	21	21.9
Hipertansiyon	20	20.8
Obezite	10	10.4
Diyabet	9	9.4
Kalp yetmezliği	8	8.3
Akciğer karsinomu	2	2.1

Üç kadın olguda (%3.1) biyokütle (biomass) maruziyeti saptanmıştır. İlk başvurudaki sorgulamada; olguların %68.7'sinin düzenli olarak uzun etkili antikolinerjik, %86.4'ünün uzun etkili beta-agonist, %62.5'inin inhale steroid kullandığı, %5.2'sinin herhangi bir tedavi almadığı belirlenmiştir.

Alevlenme Özellikleri: Olguların geçmiş öyküleri değerlendirildiğinde, son bir yıl içerisinde KOAH alevlenme sıklığı ve alevlenme sebebiyle hastaneye yatış durumu Tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5. Olguların KOAH alevlenme sıklığı ve alevlenme nedeniyle hastaneye yatış durumları

	Sayı	Hasta başına ortalama
KOAH alevlenme sıklığı		
Evre 1	18	0.64
Evre 2	53	1.70
Evre 3	87	2.35
Toplam	158	1.64
Hastaneye yatış gerektiren alevlenme sıklığı		
Evre 1	7	0.25
Evre 2	17	0.54
Evre 3	32	1.15
Toplam	56	0.58

Mikrobiyolojik inceleme sonuçları: Olguların balgam kültürlerine ve kan örneklerinin serolojik incelemesine dayanan mikrobiyoloji sonuçları Tablo 6’da sunulmuştur.

Tablo 6. Olguların bakteriyolojik ve serolojik inceleme sonuçları

Etken	Olgu sayısı	%
<i>H. influenzae</i>	15	15.6
<i>S. pneumoniae</i>	5	5.2
<i>M. catarrhalis</i>	2	2.0
<i>C. pneumoniae</i>	8	8.3
<i>M. pneumoniae</i>	19	19.7
Etken saptanmayanlar	47	48.9

Tipik ve atipik etken izolasyonunun klinik bulgularla ilişkisi: Hiçbir olguda karma (birden fazla etkenin bir arada bulunduğu) enfeksiyona rastlanmamıştır. Olgular alevlenme etiyojisine göre üç gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. Bunlar; KOAH alevlenmesine en sık neden olan pyojenik bakterilerin (*H. influenzae*, *S. pneumoniae* ve *M. catarrhalis*) soyutlandığı “tipik” grup (22 olgu, % 22.9), *C. pneumoniae* ve *M. pneumoniae*’ye bağlı akut enfeksiyon bulguları saptanan “atipik” grup (27 olgu, %28.1) ve mikrobiyolojik incelemelerle tipik ya da atipik enfeksiyon kanıtı bulunmayan “etken saptanamayanlar” grubudur (47 olgu, % 49.0).

Tipik veya atipik etken saptanan ve etken saptanmayan olguların demografik ve klinik özellikleri Tablo 7’de gösterilmiştir. Olgu grupları incelendiğinde; tipik olgu grubunda yaş ortalaması anlamlı derecede yüksek ($p=0.041$), atipik olgu grubunda ise tipik olgu grubuna göre kadın/erkek oranı anlamlı derecede yüksek ($p=0.042$) bulunmuştur. KOAH süresi; tipik etken saptanan grupta daha uzun olmakla birlikte, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu gözleme paralel olarak; tipik olguların, daha ileri KOAH evrelerinde olduğu belirlenmiştir ($p=0.039$). Solunum fonksiyonları ise, tipik olgu grubunda anlamlı olarak daha düşük (FEV1 için $p=0.046$, FEV1/FVC için $p=0.045$) bulunmuştur.

Tablo 7. Tipik, atipik ve etken saptanmayan olgularda demografik verilerin karşılaştırılması

	Tipik (n:22)	Atipik (n:27)	Etken saptanmayanlar (n:47)
Erkek/Kadın	21/1	18/9*	38/9
Yaş	63.8 ± 5.0	53.1 ± 5.2*	66.9 ± 5.5
Sigara (paket yılı)	48.4 ± 9.8	45.2 ± 4.2	41.0 ± 12.6
Ek hastalık varlığı (n, %)	17 (77.3)	14 (51.9)	15 (31.9)
KOAH süresi (yıl)	17.7 ± 4.4	13.6 ± 6.7	16.9 ± 7.7
KOAH evresi (ort.)	2.3 ± 0.9	1.4 ± 0.5*	2.2 ± 0.8
FEV1 (ml)	1264.6 ± 325.6	1547.4 ± 289.7*	1368.3 ± 261.0
FEV1/FVC (ml)	50.5 ± 2.4	61.1 ± 2.5*	50.8 ± 3.4

*p<0.05

Tipik ve atipik enfeksiyonlu olguların alevlenme sıklığı açısından karşılaştırılması:

Olguların ilk vizitteki sorgulamalarında, tümünde son bir yıl içindeki alevlenme sayısının 0-3 arasında olduğu saptanmıştır. Olguların alevlenme öyküleri Tablo 8’de gösterilmiştir. Toplam hasta başına düşen yıllık alevlenme sayısı bakımından olgu grupları arasında anlamlı fark olmamasına karşın, ikiden fazla alevlenme geçirenlerin oranı tipik olgu grubunda daha yüksektir. Sık alevlenme geçirdiği bilinen tipik olgu grubunda alevlenme sıklığına paralel olarak, son bir yıl içerisinde alevlenme sebebiyle hastaneye yatış oranı da kısmen daha yüksektir (p=0.07).

Tablo 8. Olgu gruplarında alevlenme sıklığı ve alevlenme nedeniyle hastaneye yatış durumları

	Tipik (n:22)	Atipik (n:27)	Etken saptanmayan (n:47)
Alevlenme sayısı (yıllık ortalama)	39 (1.77)	38 (1.40)	81 (1.72)
Hastaneye yatış gerektiren alevlenme sayısı (yıllık ortalama)	16 (0.72)	14 (0.51)	26 (0.55)

Tipik ve atipik enfeksiyonlu olguların klinik tablo yönünden karşılaştırılması: Etkene göre gruplanan olguların semptomları değerlendirildiğinde; en sık saptanan semptomlar öksürük ve nefes darlığı olmuştur. Bu iki semptom gruplar arasında birbirine yakın sıklıktadır. Balgam artışı istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, tipik olgu grubunda daha yüksek oranda bulunmuştur (p=0.061). Ateş yüksekliği (>37.5°C) ve balgam pürülansı ise, tipik enfeksiyon grubunda, beklendiği gibi, anlamlı düzeyde yüksektir (sırasıyla p=0.032 ve p=0.041). Beklenen bir bulgu olarak; tipik enfeksiyonlu olgularda lökosit, CRP ve prokalsitonin değerleri, atipik etken saptanan ve etken izole edilemeyen olgu gruplarından daha yüksek bulunmuş, ancak aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır (sırasıyla, p=0.071, p=0.074 ve p=0.273) (Tablo 9).

Tablo 9. Olgu gruplarında etkene göre başlangıç semptomları ve klinik parametreler

	Tipik (n:22)	Atipik (n:27)	Etken saptanmayanlar (n:47)
Semptomlar (n,%)			
Nefes darlığı	18 (81.8)	22 (81.5)	39 (83.0)
Ateş yüksekliği (>37.5°C)	16 (72.7)	8 (29.6)*	23 (48.9)
Öksürük	19 (86.3)	22 (81.5)	40 (85.1)
Balgamda artış	15 (68.2)	14 (51.9)	27 (57.4)
Pürülan balgam	18 (81.8)	11 (40.7)*	37(78.7)
PaO2 (ort. mmHg)	71.7 ± 11.2	77.6 ± 10.3	73.9 ± 10.2
PaCO2 (ort. mmHg)	38.4 ± 6.8	36.8 ± 5.9	36.9 ± 6.1
Lökosit (/mm ³)	11823.6 ± 2073.6	8126.3 ± 1093.2	9994.4 ± 2630.1
CRP (mg/dl)	3.7 ± 1.6	1.9 ± 0.9	3.2 ± 1.6
Prokalsitonin (ng/ml)	1.2 ± 0.5	0.8 ± 0.2	1.1 ± 0.3

*p<0.05

KOAH alevlenmelerinin seyrinin değerlendirilmesi: Olguların ikinci haftadaki kontrollerinde; tüm parametrelerde genel olarak düzelme sağlanmış, fakat olgu grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo10).

Tablo 10. Olgu gruplarında ikinci haftada etkene göre alevlenme seyri

	Tipik (n:22)	Atipik (n:27)	Etken saptanmayanlar (n:47)
Semptomlarında azalma olan olgular (n,%)			
Nefes darlığı	6 (27.3)	9 (33.3)	14 (29.8)
Ateş yüksekliği (>37.5°C)	9 (40.9)	6 (22.2)	13 (27.7)
Öksürük	11 (50.0)	13 (48.1)	16 (34.0)
Balgamda artış	9 (40.9)	8 (29.6)	13 (27.7)
Pürülan balgam	8 (36.4)	6 (22.2)	12 (25.5)
PaO2 düzeyinde artış (ort. mmHg)	8.7 ± 1.1	6.8 ± 1.2	7.2 ± 1.3
PaCO2 düzeyinde azalma (ort. mmHg)	3.4 ± 0.6	3.3 ± 0.6	3.6 ± 0.7
Lökosit sayısında azalma (/mm3)	789.6 ± 105.8	675.3 ± 89.6	709.7 ± 99.8
CRP düzeyinde azalma (mg/dl)	0.8 ± 0.2	0.5 ± 0.1	0.6 ± 0.1
Prokalsitonin düzeyinde azalma (ng/ml)	0.4 ± 0.05	0.3 ± 0.02	0.4 ± 0.03
FEV1 düzeyinde artış (ml)	95 ± 11.3	112 ± 12.8	106 ± 9.0

Olgular birinci ay sonunda yakınmalar ve solunum fonksiyon testi parametreleri bakımından yeniden değerlendirilmiş, benzer biçimde alevlenme seyrinde olgu grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 11).

Tablo 11. Olgu gruplarında birinci ayda etkene göre alevlenme seyri

	Tipik (n:22)	Atipik (n:27)	Etken saptanmayanlar (n:47)
Semptomlarda azalma olan olgular (n,%)			
Nefes darlığı	8 (36.4)	11 (40.7)	18 (38.3)
Ateş yüksekliği (>37.5°C)	15 (68.2)	18 (66.7)	37 (78.7)
Öksürük	13 (59.1)	16 (59.3)	20 (42.6)
Balgamda artış	10 (45.4)	11 (40.7)	17 (36.2)
Pürülan balgam	10 (45.5)	10 (37.0)	16 (34.0)
FEV1 düzeyinde artış (ml)	102 ± 9.1	132 ± 14.5	114 ± 13.2

Çalışmanın sonunda; 6. ayda değerlendirilen parametreler açısından tipik, atipik ve etken saptanmayan gruplar arasında belirgin farklılık saptanmamıştır. Başlangıç parametrelerindeki değişimlere bakıldığında; klinik açıdan en anlamlı değişim, yıllık alevlenme sayılarındaki azalma olmuştur (Tablo 12).

Tablo 12. Olgu gruplarında altıncı ayda etkene göre alevlenme seyri

	Tipik (n:22)	Atipik (n:27)	Etken saptanmayanlar (n:47)
Semptomlarda azalma olan olgular (n,%)			
Nefes darlığı	9 (40.9)	13 (48.1)	21 (44.7)
Ateş yüksekliği (>37.5°C)	21 (95.5)	24 (88.9)	42 (89.4)
Öksürük	16 (72.7)	21 (77.8)	38 (80.9)
Balgamda artış	16 (72.7)	20 (74.1)	37 (78.7)
Pürülan balgam	15 (68.2)	19 (70.4)	36 (76.6)
PaO2 düzeyinde artış (ort. mmHg)	11.3 ± 2.1	8.8 ± 1.6	9.3 ± 1.9
PaCO2 düzeyinde azalma (ort. mmHg)	5.3± 0.8	6.1 ± 0.8	5.9 ± 0.8
Lökosit sayısında azalma (/mm3)	897.6 ± 110.0	747.3 ± 93.7	811.7 ± 100.1
CRP düzeyinde azalma (mg/dl)	0.9 ± 0.3	0.6 ± 0.1	0.7 ± 0.2
Prokalsitonin düzeyinde azalma (ng/ml)	0.3 ± 0.04	0.3 ± 0.02	0.3 ± 0.02
FEV1 düzeyinde artış (ml)	121 ± 15.3	145 ± 18.1	136 ± 16.6
6 ayda alevlenme sayısı ve yıllık alevlenme ortalaması	10 (0.90)	12 (0.88)	26 (1.10)

Alevlenme nedeni ile kullanılan antibiyotiklerin etkinliği: Çalışmada olgulara; KOAH alevlenmelerinde etkinliği önceki çalışmalarla kanıtlanmış, amoksisilin/klavulanat ya da klaritromisin, önceden belirlenen randomizasyon listesine uygun olarak verilmiştir. Her iki antibiyotik grubundaki olgularda saptanan tipik ve atipik enfeksiyon oranları Tablo 13’de sunulmuştur.

Tablo 13. Olgu gruplarında antibiyotik seçimine göre etken dağılımı

	Tipik (n:22)	Atipik (n:27)	Etken saptanmayanlar (n:47)
Amoksisilin/klavulanat (Toplam: 49)	13 (%59.1)	12 (%44.4)	24 (%51.1)
Klaritromisin (Toplam: 47)	9 (%40.9)	15 (%55.6)	23 (%48.9)

Antibiyotik gruplarının demografik özellikleri: Olgular verilen antibiyotiğe göre gruplandırıldığında, iki grubun demografik özelliklerinin ve çalışma başındaki klinik bulgularının benzer olduğu görülmüştür (Tablo 14).

Tablo 14. Antibiyotik gruplarının demografik özellikleri

	Amoksisilin/klavulanat (n:49)	Klaritromisin (n:47)	p değeri
Erkek/Kadın	39/10	38/9	0.927
Yaş	64.4 ± 6.4	65.8 ± 5.7	0.895
Sigara (paket yılı)	42.5 ± 12.2	45.3 ± 12.9	0.782
Ek hastalık olan hasta sayısı	26	20	0.570
KOAH süresi (ort. yıl)	15.5 ± 7.5	14.0 ± 6.9	0.812
KOAH evresi (ort.)	1.9 ± 0.7	2.1 ± 1.0	0.834
FEV1 (ml)	1351.6 ± 304.9	1440.0 ± 292.3	0.576
FEV1/FVC (%)	54.5 ± 4.4	57.6 ± 5.1	0.797
Semptomlar (var olan hasta sayısı, %)			
Nefes darlığı	40 (81.6)	38 (80.9)	0.820
Ateş yüksekliği (>37.5°C)	25 (51.0)	22 (46.8)	0.677
Öksürük	41 (83.7)	39 (83.0)	0.811
Balgamda artış	29 (59.2)	25 (53.2)	0.443
Pürülan balgam	38 (77.6)	36 (76.6)	0.739
PaO2 (ort. mmHg)	71.9 ± 9.9	72.8 ± 10.3	0.721
PaCO2 (ort. mmHg)	34.7 ± 4.5	35.5 ± 5.3	0.818
Lökosit (/mm ³)	10057.4 ± 2540.1	9874.4 ± 2450.4	0.664
CRP (mg/dl)	3.4 ± 15	3.0 ± 1.4	0.714
Prokalsitonin (ng/ml)	1.4 ± 04	1.1 ± 0.3	0.765

İki antibiyotik grubu önceki yılda geçirilen alevlenmeler açısından karşılaştırıldığında, alevlenme sıklığı ve bu nedenle hastaneye yatış sayılarında da anlamlı fark olmadığı görülmüştür (Tablo 15).

Tablo 15. Antibiyotik gruplarının alevlenme sıklığı ve alevlenme nedeni ile hastaneye yatış durumları

	Amoksisilin/klavulanat (n:49)	Klaritromisin (n:47)
Alevlenme sayısı/yıl (ort)	87 (1.77)	71 (1.51)
Hastaneye yatış gerektiren alevlenme/yıl (ort)	33 (0.67)	23 (0.48)

Ampirik antibiyotik seçiminin tedaviye yanıt ile ilişkisi: Antibiyotiklere göre ayrılan olgu gruplarının ikinci haftadaki klinik durumları değerlendirilmiştir. Solunum semptomlarında ve enfeksiyonun biyokimyasal göstergelerindeki düzelme oranlarında, iki antibiyotik grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 16).

Tablo 16. Antibiyotik gruplarında ikinci haftada alevlenme seyri

	Amoksisilin/klavulanat (n:49)	Klaritromisin (n:47)	p değeri
Semptomlarda azalma olan olgular (n,%)			
Nefes darlığı	16 (32.7)	14 (29.8)	0.618
Ateş yüksekliği (>37.5°C)	15 (30.6)	13 (27.7)	0.783
Öksürük	17 (34.7)	18 (38.3)	0.712
Balgamda artış	15 (30.6)	15 (31.9)	0.950
Pürülan balgam	14 (28.6)	13 (27.7)	0.722
PaO2 düzeyinde artış (ort. mmHg)	7.1 ± 1.2	6.5 ± 1.2	0.654
PaCO2 düzeyinde azalma (ort. mmHg)	3.5 ± 0.6	3.4 ± 0.6	0.719
Lökosit sayısında azalma (/mm ³)	716.7 ± 96.7	666.4 ± 88.4	0.570
CRP düzeyinde azalma (mg/dl)	0.7 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.662
Prokalsitonin düzeyinde azalma (ng/ml)	0.4 ± 0.02	0.2 ± 0.01	0.701
FEV1 düzeyinde artış (ml)	108 ± 18.6	115 ± 14.4	0.660

Antibiyotik kollarındaki olgular; birinci ay sonunda yakınmalarının durumu ve solunum fonksiyon testleri ile değerlendirilmiş ve benzer biçimde alevlenme seyrinde antibiyotik grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 17).

Tablo 17. Antibiyotik gruplarında birinci ayda alevlenme seyri

	Amoksisilin/klavulanat (n:49)	Klaritromisin (n:47)	p değeri
Semptomlarda azalma olan olgular (n,%)			
Nefes darlığı	18 (36.7)	16 (34.0)	0.617
Ateş yüksekliği (>37.5°C)	37 (75.5)	34 (72.3)	0.806
Öksürük	25 (51.0)	27 (57.4)	0.723
Balgamda artış	32 (65.3)	34 (72.3)	0.587
Pürülan balgam	24 (49.0)	22 (46.8)	0.699
FEV1 düzeyinde artış (ml)	119 ± 7.8	135 ± 9.4	0.565

Çalışmanın sonunda; tedavi etkinliğinin değerlendirildiği parametrelerde de, antibiyotik grupları arasında belirgin farklılık saptanmamıştır (Tablo 18).

Tablo 18. Antibiyotik gruplarında altıncı ayda alevlenme seyri

	Amoksisilin/klavulanat (n:49)	Klaritromisin (n:47)	p değeri
Semptomlarda azalma (n,%)			
Nefes darlığı	21 (42.9)	23 (48.9)	0.810
Ateş yüksekliği (>37.5°C)	41 (83.7)	44 (93.6)	0.578
Öksürük	37 (75.5)	39 (83.0)	0.798
Balgamda artış	39 (79.6)	41 (87.2)	0.782
Pürülan balgam	40 (81.6)	42 (89.4)	0.800
PaO2 düzeyinde artış (ort. mmHg)	9.5 ± 1.7	9.7 ± 1.8	0.811
PaCO2 düzeyinde azalma (ort. mmHg)	5.4 ± 0.8	6.1 ± 0.9	0.645
Lökosit sayısında azalma (/mm3)	914.7 ± 108.3	827.7 ± 111.2	0.453
CRP düzeyinde azalma (mg/dl)	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.2	0.893
Prokalsitonin düzeyinde azalma (ng/ml)	0.3 ± 0.01	0.3 ± 0.02	0.877
FEV1 düzeyinde artış (ml)	124 ± 13.0	141 ± 17.8	0.324
Altı ayda alevlenme sayısı (yıllık ort.)	26 (1.06)	22 (0.93)	0.766

Atipik bakterilerin klinik anlamı: Atipik etken saptanan olgularda antibiyotik tedavisine göre alt gruplar oluşturulup, kontrol aşamalarında alevlenme seyri ve 6 aylık izlem sonunda tedavi yanıtları açısından değerlendirilmiştir (Tablo 19). Kontroller sırasında, semptomlarda ve izlem parametrelerinde antibiyotik grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 19. Atipik etken saptanan olguların antibiyotik grubuna göre seyri ve tedavi yanıtı

	Atipik etken saptananlar		
	Amoksisilin/klavulanat (n:12)	Klaritromisin (n:15)	p değeri
2. hafta kontrolü			
Semptomlarda azalma (n,%)			
Ateş yüksekliği (>37.5°C)	5 (41.7)	4 (26.7)	0.216
Balgamda artış	5 (41.7)	5 (33.3)	0.561
Pürülan balgam	5 (41.7)	4 (26.7)	0.434
PaO2 düzeyinde artış (ort. mmHg)	7.3 ± 1.4	6.8 ± 1.3	0.567
Lökosit sayısında azalma (/mm3)	618.7 ± 78.7	698.4 ± 889	0.189
CRP azalışı (mg/dl)	0.6 ± 0.1	0.7 ± 0.2	0.790
FEV1 artışı (ml)	106 ± 12.9	121 ± 14.4	0.578
1. ay kontrolü			
Semptomlarda azalma (n,%)			
Ateş yüksekliği (>37.5°C)	9 (75.0)	10 (66.7)	0.812
Balgamda artış	8 (66.7)	11 (73.3)	0.765
Pürülan balgam	8 (66.7)	10 (66.7)	0.701
FEV1 artışı (ml)	117 ± 13.5	127 ± 17.6	0.242
6. ay kontrolü:			
Semptomlarda azalma (n,%)			
Ateş yüksekliği (>37.5°C)	11 (91.7)	13 (86.7)	0.678
Balgamda artış	9 (75.0)	11 (73.3)	0.764
Pürülan balgam	10 (83.3)	11 (73.3)	0.732
PaO2 düzeyinde artış (ort. mmHg)	8.8 ± 1.8	7.9 ± 1.3	0.824
Lökosit sayısında azalma (/mm3)	788.6 ± 79.9	798.4 ± 83.5	0.703
CRP düzeyinde azalma (mg/dl)	0.7 ± 0.1	0.8 ± 0.2	0.738
FEV1 düzeyinde artış (ml)	120 ± 15.2	126 ± 14.8	0.809
6 aylık alevlenme sayısı, (yıllık ort.)	6 (1.00)	6 (0.80)	0.354

TARTIŞMA

Bu çalışmada, KOAH enfektif alevlenmelerinde tipik ve atipik bakteriyel etken sıklığının, bu patojenlerin klinik tabloda bir fark yaratıp yaratmadığının ve serolojik olarak belirlenen atipik bakteriyel enfeksiyon varlığının klinik öneminin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmanın ikincil amacı da, alevlenmelerde sıklıkla kullanılan iki antibiyotiğin etkinliğinin karşılaştırılması olmuştur. Çalışmaya KOAH alevlenmesi ile başvuran 100 olgu alınmış, izlem periyodunda dört olgunun eksitus olması nedeniyle araştırma 96 olgu ile tamamlanmıştır.

Elde edilen en önemli bulgular; atipik ve tipik bakteriyel enfeksiyonu olan olgular karşılaştırıldığında, ateş yüksekliği ve balgam pürülansının tipik etken izole edilen olgularda daha belirgin olması ile lökosit, CRP ve prokalsitonin gibi enfeksiyonu değerlendirmemizi sağlayan biyokimyasal parametrelerin bu iki grubu ayırmada yardımcı olmamasıdır. Ayrıca, etken bilinmeksizin, atipik bakterileri de kapsayan antibiyotik tedavisinin, alevlenmenin klinik seyrini değiştirmedeği gözlenmiştir.

KOAH ile ilgili çalışmalarda saptanan yaş ortalaması, KOAH'ın toplum içerisinde zamanla ileri yaş popülasyonuna doğru yer değiştirmesine paralel olarak artmaktadır. Bunun bir sonucu olarak çalışmamızda ortalama yaş, yapılan diğer çalışmalara benzer düzeyde bulunmuştur (53,54).

Yaş ortalamasının yükselmesinin beraberinde getirdiği doğal bir sonuç, ek hastalık oranlarının artışıdır. Gerek KOAH'ın sistemik yönü, gerekse birlikte seyri olası hastalıklar düşünüldüğünde, bu çalışmada olduğu gibi KOAH'a en sık kardiyovasküler hastalıklar eşlik etmektedir. Günümüzde önemi giderek artmakta olan obezite de, artan oranlarla dikkati çekmiştir. Bunun yanısıra tanı olanaklarındaki ilerlemelerin getirdiği bir sonuç olarak, akciğer karsinomuna daha sık rastlanmakta, kimi zaman da klinik seyrinde mortalitenin ana nedeni haline gelmektedir. Çalışmamızda, izlemde iki olgu bu nedenle eksitus olmuştur.

KOAH alevlenmelerinin sıklık ve şiddeti hastalığın evresiyle ilişkili olarak artmaktadır. Son 30 yıl içerisinde alevlenme oranlarının incelendiği 9 büyük çalışmada; yıllık alevlenme oranları 0.34 ile 3.00 arasında seyretmiş, alevlenme sayısının hastalık evresine

paralel olarak arttığı gözlenmiştir (55,56). Bu çalışmada KOAH'lı olguların geçmiş öyküleri sorgulandığında, hasta başına düşen yıllık alevlenme ortalaması 1.64, alevlenme nedeniyle son bir yıl içerisinde hastaneye yatış ortalaması ise hasta başına 0.58 olarak saptanmıştır. KOAH evresi arttıkça; gerek yıllık alevlenme sayı ve oranlarının, gerekse alevlenme nedeni ile hastaneye yatış durumlarının paralel biçimde artış gösterdiği görülmüştür.

KOAH alevlenmesinde en sık soyutlanan bakteriler; başta *H. influenzae* olmak üzere (%22-58) *S. pneumoniae* ve *M. catarrhalis*'tir (57). Bunları, kesin oran bilinmemekle birlikte, solunum virüslerinin izlediği düşünülmektedir. Bu çalışmada da en sık bu üç bakteri izole edilmiştir. Öte yandan serolojik yöntemlerle *M. pneumoniae* ve *C. pneumoniae*'nin saptanma sıklığı toplam %28 (sırasıyla, %19.7, %8.3) olarak bulunmuştur.

İlk kez 1983 yılında solunum yollarından izole edilen *C. pneumoniae*; sonraki yıllarda KOAH etiopatogenezi ile ilgili çalışmaların tartışma konusu haline gelmiştir. Son yıllarda kronik *C. pneumoniae* enfeksiyonunun KOAH gelişimindeki ve alevlenmelerdeki rolü araştırılmaktadır (58). Kronik *C. pneumoniae* enfeksiyonunun, bronş epitel hücrelerine toksik etkisiyle silia fonksiyonunu bozarak ve proinflamatuvar sitokin üretimiyle kronik inflamasyonu arttırarak hastalığın progresyonuna katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Blasi ve arkadaşlarının yaptıkları birçok çalışmada, KOAH'ın şiddeti ile kronik *Chlamydia* enfeksiyonu prevalansı arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. *C. pneumoniae* / kronik bronşit etkileşimi için bir hipotez de yeni yapılan bir çalışmada değerlendirilmiştir (59). Bu çalışmada; *C. pneumoniae*'nin KOAH'lı hastalardaki varlığının, artmış serum antikor seviyeleri ve balgamda sekretuar IgA'nın bulunması ile karakterize olduğu, bunların da kronik enfeksiyona yol açan Th2 tip immün cevapla ilişkili bulunduğu gösterilmiştir.

Rupp ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada KOAH'lı olgularda, *C. pneumoniae* enfeksiyonundan sonra; IL-1beta salınımının alvolar makrofajlarda altı kat, periferik kan mononükleer hücrelerinde ise dört kat arttığını, IL-1betanın antiinflamatuvar karşıtı olan IL-1RA'nın salınımının, kontrol grubuna kıyasla KOAH'lı olgularda azaldığını göstermişlerdir (IL-1beta/IL-1RA oranı anlamlı olarak artmıştır). Sonuç olarak KOAH'lı olguların mononükleer hücrelerinin, *C. pneumoniae* enfeksiyonundan sonra gelişen proinflamatuvar immün cevabı dengeleme kapasitesinin azaldığı belirtilmiştir (60). Bu bulgular, *Chlamydia* enfeksiyonunun KOAH'daki kronik yangının tetiklenmesinde potansiyel bir rolü olabileceğine ilişkin in vitro düzeyde kanıt sağlamaktadır.

C. pneumoniae enfeksiyonu tanısı güçtür. *C. pneumoniae* tanısında kullanılan yöntemlerin (serolojik yöntemler, PCR, kültür) bu enfeksiyonu saptamadaki duyarlılık ve özgüllükleri farklıdır. Literatürde serolojik testlerde farklı antikor cut-off titreleri kullanılmıştır. Bu durum *C. pneumoniae* seropozitif olgularının tanımlanmasını ve akut, kronik ve geçirilmiş enfeksiyon sınıflandırmasını zorlaştırmıştır. Akut ve kronik enfeksiyon tanısında, respiratuvar sistemde özellikle alt hava yollarında *C. pneumoniae*'nin varlığını kültür veya PCR ile göstermek önemlidir. Seroloji sonuçları ise, kültür ve PCR ile uyumlu olmayabilmektedir (61).

Verkooyen ve arkadaşları respiratuvar enfeksiyonlarda *C. pneumoniae*'nin tanısında PCR, kültür ve serolojiyi değerlendirmek için; 1104 sağlıklı kontrol, 271 KOAH ve 156 toplumda gelişen pnömoni (TGP) olgusu üzerinde bir çalışma yapmışlardır. Toplumda gelişen pnömonili 23 olguda (%29) serolojik olarak (MIF ve/veya rDNA LPS ELISA) akut *C. pneumoniae* enfeksiyonuna rastlanırken, bunların sadece dokuzunun (%39) nazofarengeal sürüntüsünde PCR yöntemi ile *C. pneumoniae*'yi pozitif bulmuşlar ve ek olarak 22 olguda (%14) serolojik olarak akut *C. pneumoniae* enfeksiyonuna rastlanmazken, PCR'ı pozitif bulmuşlardır. MIF sonucuna göre akut *C. pneumoniae* enfeksiyonu gösteren 15 hastanın 14'ünde (%93) tanı rDNA LPS ELISA ve/veya PCR ile de desteklenmiştir. Altı olguda sadece rDNA LPS ELISA yöntemiyle akut enfeksiyon serolojik tanısı gösterilmiştir. Sadece bir olguda PCR, MIF ve ELISA ile de doğrulanan *C. pneumoniae* kültür pozitifliği bulunmuştur. Serolojik olarak akut *C. pneumoniae* enfeksiyon tanısı konanlardan sadece ikisinde kompleman fiksasyon yöntemiyle de akut *C. pneumoniae* enfeksiyon tanısı desteklenmiştir (62).

Verkooyen ve arkadaşları'nın KOAH'lılardaki *C. pneumoniae* enfeksiyonu tanısında MIF ve ELISA'yı karşılaştırmak için yaptıkları prospektif bir başka çalışmada, 271 KOAH'lı olgudan 3 ile 19 ay boyunca her 2-7 ayda bir kan örneği alınmıştır. Klamidyal IgG prevalansı MIF ile %72 iken rDNA LPS ELISA ile %53 bulunmuştur. Çalışma döneminde %90'dan fazla KOAH olgusunun klamidya spesifik IgG, IgA ve IgM titrelerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır. İnceleme döneminde yedi olguda (%3) MIF ile akut *C. pneumoniae* enfeksiyonuna rastlanmış, bunlardan beşi de rDNA LPS ELISA ile doğrulanmıştır. Ek olarak, incelemeler sırasında 11 olguda (%3) enfeksiyon sadece rDNA ELISA ile tespit edilmiştir. İzlem sırasında serolojik olarak akut enfeksiyon bulguları gösteren 18 olgunun kanları *C. trachomatis*, *C. psittaci* ve *C. pneumoniae* LPS spesifik antikorları arasında ayırım yapabilmek

için MIF ile tekrar test edilmiş; hiçbir olguda *C. psittaci* ve *C. trachomatis* ile enfeksiyon bulgusuna rastlanmamıştır. Klamidyal enfeksiyon insidansı MIF ve rDNA LPS ELISA yöntemleriyle sırasıyla 1 yılda 100 olguda 2.2 ve 5.3 bulunmuştur. Sonuçta rDNA LPS ELISA yönteminin akut respiratuvar klamidyal enfeksiyonları saptamada en duyarlı araç olduğu kanısına varılmıştır (63).

Bu çalışmada da; balgam kültüründe *C. pneumoniae* izolasyonunun güç olması ve uzun zaman gerektirmesi, PCR'ın yaygın kullanılan bir teknik olmaması, pahalı olması, hastanemizde kullanımında yeterli deneyim olmaması, serolojik yöntemlerden mikroimmünfloresan (MIF) yönteminin ise uygulaması kolay, objektif ve hızlı sonuç veren, duyarlılık ve özgüllüğü görece yüksek bir yöntem olmasından dolayı, tanı için MIF kullanılmıştır.

C. pneumoniae IgG antikorları için en büyük çalışma Finlandiya'da yapılmıştır. Yüksek *C. pneumoniae* IgG, IgA titrelerine özellikle yaşlılarda ve erkek cinsiyette daha fazla olmak üzere toplumda sık rastlanmaktadır. Bu antikor seviyelerinin persistan *C. pneumoniae* enfeksiyonuna mı, reenfeksiyona mı yoksa *C. pneumoniae* ile cross-reaksiyon gösteren başka mikroorganizmalara mı bağlı olduğunu saptamak için etkili tedavi denemeleri ve uzun süreli gözlemsel çalışmalara ihtiyaç vardır (64).

Serolojik testlerde kullanılan farklı ticari kitlerin duyarlılık ve özgüllükleri, kullandıkları antijene bağlı olarak değişmektedir. Buna ilaveten; *C. pneumoniae*'dan elde edilen antijenler, antijenik yüzeyel proteinlerin tamamını içermediği veya hazırlanmış antijenler doğal formda olmadığı zaman, testin duyarlılığı düşmekte ve yanlış negatif sonuçlar artmaktadır. 50 yaşın üstündekilerde *C. pneumoniae* antikor prevalansının %70'den fazla olduğu düşünüldüğünde; %90 duyarlılığa sahip bir test, yanlış negatif sonuç verebilmektedir (65). Bu nedenle, artık akut enfeksiyon tanısında, tek yüksek IgG titresi kullanılmamaktadır.

KOAH patogenezinde ve seyrinde atipik bakterilerin, özellikle *C. pneumoniae*'nin rolünü araştıran pek çok çalışma yapılmıştır. Gencay ve arkadaşları; Türkiye'de İzmir bölgesinde, farklı olgu grupları üzerinde ve sağlıklı kişilerde yaptıkları bir çalışmada, MIF yöntemini kullanarak *C. pneumoniae* spesifik antikor prevalansını tespit etmeye çalışmışlardır. *C. pneumoniae* IgG seropozitifliği, sağlıklı yetişkinlerde %64.3 iken, çocuklarda %18.7 bulunmuştur. En yüksek pozitiflik oranı %77 ile 15-19 yaş grubunda tespit edilmiştir. İncelenen

gruplarda, *C. pneumoniae*'nin seropozitifliği ile akut myokard infarktüsü, atipik pnömoni ve KOAH arasında etyolojik bir ilişki olabileceği gösterilmiştir (66).

Von Hertzen ve arkadaşları; 54 KOAH'lı ve 23 TGP'li olguyu kendi aralarında gruplandırarak, kronik *C. pneumoniae* enfeksiyon prevalansına bakmışlardır. Buna göre Grup I ağır KOAH'lı, Grup II hafif-orta KOAH'lı ve Grup III ise TGP'li olgulardan oluşmuştur. Çift serum örneklerinde spesifik IgG ve IgA antikor seviyeleri ile dolaşan immün kompleksler, balgam örneklerinde ise spesifik sekretuar IgA (sIgA) çalışılmış, balgamda *C. pneumoniae* tayini için de PCR kullanılmıştır. KOAH'lı olguların %65'inde kronik *C. pneumoniae* enfeksiyon bulguları saptanmış, seroprevalans ağır KOAH'lılarda daha yüksek (%71) bulunmuştur. Diğer potansiyel faktörlerin etkisi kaldırıldıktan sonra da, KOAH ve *C. pneumoniae* arasında ilişki olduğu belirlenmiştir (67).

Mazur ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; MIF yöntemi ile KOAH'lı olguların %64.1'inde *C. pneumoniae* ile kronik enfeksiyona rastlanırken, sağlıklı kontrol grubunda bu oran %20 düzeyinde saptanmıştır. KOAH'ın şiddetine göre persistan *C. pneumoniae* enfeksiyonu oranları sırasıyla, ağır KOAH'da %68.2, orta KOAH'da %57.1 ve hafif KOAH'ta %50 bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucunda; KOAH'lı olgularda sağlıklı gruba göre kronik *C. pneumoniae* enfeksiyonunun daha sık görüldüğü ve ağır KOAH'lılarda hafif ve orta KOAH'lılara göre bu oranın daha fazla olduğu belirtilmiş; sonuçta da persistan *C. pneumoniae* enfeksiyonunun solunum yollarında yangısal yanıtı başlatabileceği ya da arttırabileceği olasılığı üzerinde durulmuştur (68).

Blasi ve arkadaşları; *C. pneumoniae* kronik enfeksiyonu, kronik bronşitli olgulardaki fonksiyonel bozulma, akut alevlenme sıklığı ve antibiyotik tedavisinden sonra *C. pneumoniae* eradikasyon oranını değerlendirmek amacıyla bir çalışma yürütmüşlerdir. Kırk iki stabil kronik bronşitli olgunun solunumsal örneklerinde gram boyama, balgam kültürü ve nested touchdown PCR yöntemiyle *C. pneumoniae* DNA tespiti yapılmış, ardından hafif ve orta kronik bronşitli ($FEV_1 > \%50$ beklenen) 141 olgudan oluşan ikinci bir popülasyon üzerinde çalışılmıştır. Sonuçta balgamın *C. pneumoniae* ile kolonizasyonu; düşük FEV_1 ve hava yolu bakteriyel kolonizasyonu ile ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada; iki yıllık bir dönemde PCR (+) olgularda ortalama 1.43 alevlenme görülürken PCR (-)'li olgularda bu oran 0.3 bulunmuştur ($p < 0.01$). 12 aylık izlem döneminde alevlenme, geçiren olgular 6 hafta boyunca azitromisin ile tedavi edilmiştir. Takiplerde periferik kandan *C. pneumoniae* DNA'sının eradikasyon oranı %29 olarak bulunmuştur. Sonuçta, kronik bronşitlilerin *C. pneumoniae* ile

kronik kolonizasyonu, daha yüksek alevlenme sayısı ile ilişkili bulunmuştur. Organizmanın kandan temizlenmesi için uzun süreli tedaviye ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (69). Ancak, eradikasyon ile izleyen dönemdeki alevlenme sıklığı arasında bir ilişki olup olmadığı bildirilmemiştir.

KOAH alevlenme etiyolojisi üzerine Diederer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise; real-time PCR yöntemi ile stabil dönemde alınan 112, alevlenme sırasında alınan 126 balgam örneği incelemesinde hiç *Chlamydia* ya da *Mycoplasma* DNA'sına rastlanmamıştır. Bu bulgu, popülasyonlar arasındaki farkla açıklanabileceği gibi, PCR ve serolojik yöntemler arasında korelasyon bulunmamasını da gösterebilir (70).

Chylak ve arkadaşları; 39 KOAH'lı ve 25 sağlıklı kişinin serumlarında ELISA yöntemiyle *C. pneumoniae* IgG ve IgA antikor varlığını araştırmak için yaptıkları bir çalışmada, olgu grubunun *C. pneumoniae* IgG ve IgA antikor pozitiflik oranını kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksek saptamışlardır (71).

Miyashita ve arkadaşları, diffüz panbronşiyolitli (DPB) ve KOAH'lı olgular ile *C. pneumoniae* enfeksiyonunun ilişkisini araştırmışlardır. *C. pneumoniae*; DPB'li bir olguda izole edilirken, KOAH grubunun veya kontrol grubunun hiçbirinde saptanmamıştır. Akut *C. pneumoniae* enfeksiyonunun serolojik kanıtı DPB'li olguların birinde (%6.7) KOAH'lı olguların ise altısında (%7.8) bulunmuştur. *C. pneumoniae* IgG ve IgA antikor prevalansı ve ortalama titresi, KOAH'lı grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Sonuçta, *C. pneumoniae* enfeksiyonunun KOAH alevlenmeleri ile ilişkili olabileceği ve kronik *C. pneumoniae* enfeksiyonunun KOAH'da daha sık bulunduğu belirtilmiştir (72).

Smieja ve arkadaşları, stabil KOAH'lı olguların periferik kanlarında veya balgamlarında nested PCR yöntemi kullanarak *C. pneumoniae* DNA'sını teşhis etmeye çalışmışlardır. Bunun için 100 olgudan periferik kan mononükleer hücreleri, 62 olgudan da indükte balgam örneği almışlar, 27 (%27) olguda *C. pneumoniae* saptamışlardır. Hem kanı hem de balgamı alınan 62 olgunun kan örnekleri, *C. pneumoniae* DNA'sını saptamada balgam örneklerine göre daha başarılı bulunmuştur. Sigara içiciliği, mevsim (Kasım-Nisan ayları) ve kronik balgam çıkarma, *C. pneumoniae* DNA varlığı ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmanın sonunda, kronik *C. pneumoniae* enfeksiyonunun KOAH'lı olguların klinik tablo ve seyirlerindeki rolünü araştırmak için prospektif moleküler çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (73).

Wu ve arkadaşları; akciğer kanserinden dolayı lobektomiye giden, %43'ü KOAH'lı, ileri yaştaki olguların ve trafik kazası nedeniyle ölmüş genç olguların akciğer dokularında immünohistokimyasal boyama yöntemiyle *C. pneumoniae*'yı araştırmışlardır. Bütün akciğer kanserli olgulardan alınan dokular *C. pneumoniae* için pozitif boyanırken, KOAH'lı grupta 400 kat büyütmede inceleme alanında görülen *C. pneumoniae* (+) hücre sayısı KOAH'lı olmayan gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Trafik kazası sonucu ölen olguların %44'ünün akciğer dokusu *C. pneumoniae* için pozitif boyanmış, inceleme alanına düşen ortalama hücre sayısı da akciğer kanserli olgulardan daha düşük saptanmıştır. Bu bulgularla; persistan *C. pneumoniae* enfeksiyonunun yaygın olduğu, KOAH'lılarda *C. pneumoniae* için immünohistokimyasal boyanma oranlarının artmış olduğu, ayrıca KOAH patogenezinde *C. pneumoniae* kronik enfeksiyonunun etkili olabileceği sonucuna varılmıştır (74).

KOAH'ın stabil döneminde kronik *Chlamydia* enfeksiyonunun varlığını araştıran ve KOAH patogenezindeki olası rolünü sorgulayan yukarıda sözü edilen araştırmaların yanısıra, literatürde akut *Chlamydia* enfeksiyonunun KOAH alevlenmelerindeki payını inceleyen araştırmalar da vardır. Schafer ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, KOAH alevlenmesi olan olguların %5-20'sinde *C. pneumoniae* enfeksiyonuna rastlamışlardır (75).

Beaty ve arkadaşları, 45 KOAH alevlenmeli ve 65 stabil KOAH'lı grup üzerinde MIF yöntemiyle yaptıkları prospektif bir çalışmada; alevlenme grubunda akut *C. pneumoniae* enfeksiyonunu %5 oranında bulmuşlardır. Bunun yanısıra, her iki grubun büyük çoğunluğunda (%77) ve sağlıklı kontrol grubunda (%73) benzer oranlarda geçirilmiş *C. pneumoniae* enfeksiyonunu gösteren serolojik bulgulara rastlamışlardır. Orofarengeal örneklerin kültüründe; KOAH alevlenmesiyle gelen grubun 32'sinde *C. pneumoniae* izole edilirken, stabil KOAH'lıların hiçbirinde saptanmamıştır (76).

Lieberman ve arkadaşlarının kronik *C. pneumoniae* enfeksiyonu olan KOAH'lı olguların yüzdesini ve KOAH alevlenmelerinde *C. pneumoniae*'nin rolünü belirlemek için yaptıkları prospektif bir çalışmada, 250 hospitalize olguda MIF yöntemi ile *C. pneumoniae* spesifik IgG, IgA ve IgM antikorları bakılmış, IgG ve IgA'nın geometrik ortalaması KOAH'lılarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. KOAH'lı olguların 73'ünde (%33.3) kronik *C. pneumoniae* enfeksiyonu saptanırken kontrol grubunda bu oran sadece 7 (%7) olarak bulunmuştur. Çalışma grubu KOAH'ın ağırlığına göre gruplandırıldığında, gruplar arasındaki serolojik parametrelerde bir farklılık gözlenmemiştir. Hospitalize olgulardan %11'inin KOAH alevlenmelerinden en az birinde akut *C. pneumoniae*

enfeksiyonu bulguları saptanmıştır. Sonuçta, kontrol grubuna kıyasla KOAH'lı olgularda kronik *C. pneumoniae* enfeksiyonu prevalansının anlamlı derecede yüksek olduğu, ancak bunun KOAH ağırlığıyla ilişkili olmadığı, *C. pneumoniae*'nin alevlenmelerden de sorumlu olabileceği sonucuna varılmıştır (77).

Soler ve arkadaşları, mekanik ventilasyona gereksinim gösteren şiddetli alevlenme ile gelen KOAH'lı olgularda *Chlamydia* enfeksiyonu sıklığını %18 olarak saptamışlardır (78).

Duan ve arkadaşlarının KOAH'la *C. pneumoniae* arasındaki ilişkiyi incelemek için yaptıkları bir çalışmada; KOAH alevlenmeli gruptaki akut *C. pneumoniae* enfeksiyon prevalansının (%31.1), stabil KOAH'lı gruptakinden ve sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.01$). Serum IgA antikorunun geometrik ortalama titresi; KOAH alevlenmeli grupta en yüksek (20.5), stabil KOAH'lı hastalarda orta derecede yükseklikte (10.8) ve sağlıklı kontrol grubunda ise en düşük (3.6) bulunmuştur. Sonuç olarak; KOAH alevlenmelerinde akut *C. pneumoniae* enfeksiyonunun oldukça sık görüldüğü ve KOAH patogenezinde kronik *C. pneumoniae* enfeksiyonunun rol oynayabileceği savunulmuştur (79).

Blasi ve arkadaşları; Ocak 1990 ile Mayıs 1991 arasında KOAH'lılarda *C. pneumoniae* enfeksiyon insidansı ve prevalansını tayin etmek için, KOAH akut pürülan alevlenmeli 142 ayaktan olgu ile 114 sağlıklı kontrol grubu üzerinde çalışmışlardır. Spesifik IgG prevalansı KOAH'lılarda %63, kontrol grubunda %46 olarak bulunurken, IgG ortalama titresi de KOAH'lılarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş, bir hastada da IgG titresinde 4 kat artış saptanmıştır. Sonuçta *C. pneumoniae* enfeksiyonunun KOAH'lılarda sık olduğu, alevlenmelerin en az %4'ünün *C. pneumoniae* ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (80).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, hospitalize edilen veya ayaktan izlenen KOAH alevlenmeli hastalarda *C. pneumoniae* enfeksiyon oranı %4-16 düzeyinde saptanmıştır. Karnak ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; KOAH alevlenmeli hastaların akut *C. pneumoniae* ile enfeksiyon oranları diğer yapılan çalışmalardan beklenmedik şekilde fazla (% 34) bulunmuş, bunun da sigara içme veya KOAH tedavisinde sık kullanılan steroidlere bağlı olabileceği belirtilmiştir. *C. pneumoniae*, hastaların %10'unda tek enfeksiyöz ajan olarak bulunmuştur (81).

Moğulkoç ve arkadaşlarının pürülan alevlenmeli KOAH'lı olgularda bakterilerin rolünü araştırmak üzere yaptıkları çalışmada; 26 gün ara ile iki defa kan örneği alınmış;

serumlarda MIF testi ile *C. pneumoniae* antikoruna, indirekt flöresan antikor testi ile de *M. pneumoniae* antikoruna bakılmıştır. Hastaların %24'ünde balgamın rutin mikrobiyolojik kültüründe potansiyel patojenik mikroorganizmalar saptanmış, %6'sında serolojik olarak akut *M. pneumoniae* enfeksiyonuna rastlanmıştır, %14'ünde 1:1024 ve üzerinde yüksek *C. pneumoniae* IgG titreleri, %8'inde IgG titresinde 4 kat artış saptanmıştır. Bu hastaların %27'sinin balgamında tipik patojenlerle (*S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*) ile karma enfeksiyon saptanmıştır. Akut *C. pneumoniae* enfeksiyon bulgusu gösteren ve göstermeyen olgu grupları arasında, klinik özellikler ve pulmoner fonksiyonlar açısından anlamlı fark görülmemiştir. Sonuçta *C. pneumoniae* enfeksiyonunun bu yüksek insidans (%16 hastada tek etken, %6 hastada diğer mikrobiyal ajanlarla birlikte) nedeniyle, Türkiye'de KOAH alevlenmelerinde dikkate alınması gerektiği vurgulanmıştır (53). Benzer şekilde Uzun ve arkadaşları da *C. pneumoniae*'yı KOAH alevlenmelerinin en sık (%12.8) nedeni olarak bulmuşlardır (82).

Torres ve arkadaşları İspanya'da yaptıkları çok merkezli bir çalışmada, KOAH'lı olgularda *C. pneumoniae*'yı %12, *L. pneumophila*'yı %9, *M. pneumoniae*'yı ise %3 sıklıkta bulmuşlardır (83). Arora ve arkadaşlarının enfektif KOAH alevlenmelerindeki çalışmalarında; 58 olgunun %20'sinde ELISA ile *M. pneumoniae* enfeksiyonu gösterilmiş, ancak bunların hiçbirinde kültürde izole edilememiştir (84).

Alevlenme etiyolojisine yönelik araştırmalarda birbirinden farklı oranlar saptanmaktadır. Goh ve arkadaşlarının 1995-1997 yılları arasında inceledikleri 90 KOAH alevlenme olgusunun %34'ünde *Mycoplasma* IgG antikorları saptanmasına karşın, serolojik incelemelerde akut enfeksiyon bulgusuna rastlanmamıştır (85).

Daha önce de bahsedildiği üzere, PCR ile serolojinin karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada Diederer ve arkadaşları 126 KOAH olgusunda *Mycoplasma*'ya ait akut enfeksiyon kanıtı saptamamıştır (70). Benzer şekilde, M.Varma-Basil ve arkadaşlarının 2004-2007 yılları arasında yaptığı çalışmada, KOAH alevlenmelerinde serolojik inceleme ile olguların %16'sında *M. pneumoniae* enfeksiyonuna rastlanmıştır, fakat 100 balgam örneğinin PCR ile incelenmesinde *Mycoplasma* saptanmamıştır (86).

Sonuç olarak yapılan çalışmalarda KOAH alevlenmelerinde *Chlamydia* ve *Mycoplasma* enfeksiyonlarının etiyolojik faktör olarak sıklığı ve önemi net değildir. Kullanılan mikrobiyolojik tanı yöntemine göre (serolojik yöntemler, DNA analizi ve kültür)

farklı sonuçlar elde edilmektedir. Bu çalışmada, yalnızca serolojik tanı yöntemleri kullanılmış ve saptanan prevalans düzeyleri önceki çalışmalarda gözlenen aralığın içinde bulunmuştur. *Mycoplasma* enfeksiyonu prevalansındaki yükseklik, çalışmanın yapıldığı dönemde toplumda bir *Mycoplasma* salgını olmasıyla açıklanabilir. Ancak, ülkemizde bu etkene yönelik düzenli sürveyans yapılmaması nedeniyle, bu konuda kesin bir yargıya varılamamaktadır. Diğer olası açıklama, kullanılan serolojik yöntemin ya da serolojik tanı kriterlerinin yeterince özgül ya da ayırt edici olmamasıdır. Tanıda güvenilirliği daha yüksek olan PCR, bu çalışmada önceden de açıklanan nedenlerle (maliyet yüksekliği ve deneyim eksikliği) yapılamamıştır; bu nedenle tanı yönteminin doğruluğu değerlendirilememektedir.

Çalışmamızda atipik etken saptanan olgulardaki kadın oranı, tipik etken saptanan olgu grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Atipik etken sıklığının verildiği çalışmalarda, olgu sayısının yeterli olmamasına bağlı olarak bu konu üzerinde çok durulmamıştır. Çalışmamızda atipik olgu grubu, tipik olgu grubuna göre ortalama yaş bakımından daha küçük bulunmuştur. Aynı şekilde atipik olgu grubunda solunum fonksiyon testi parametrelerinde, havayolu obstrüksiyonu daha az sıklıkta saptanmıştır. Bu özellikler bakımından çalışmamızda, Taşbakan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma sonuçlarına benzer veriler elde edilmiştir (54).

Çalışma verilerinden elde edilen bir diğer önemli sonuç ise, atipik bakteri enfeksiyonu saptanan olguların görece daha erken KOAH evresinde olmalarıdır. Bu durum, olasılıkla atipik bakteri enfeksiyonlarının daha genç yaşlarda ortaya çıkmalarıyla ilişkilidir. Atipik enfeksiyonların diğer parametrelerden bağımsız olarak daha düşük evre KOAH'lılarda görüldüğünü gösteren bir başka çalışma henüz bulunmamaktadır.

Olgularda belirlenen enfeksiyon etkenleriyle (tipik / atipik); ek hastalık, sigara kullanımı gibi demografik özellikler ve enfeksiyon ile ilişkili akut faz reaktantları ve diğer biyokimyasal parametreler arasında ilişki bulunmadığı görülmüştür. Dolayısıyla, atipik ve tipik etiyojolojiyi ayırmada biyokimyasal parametreler yararlı olmayacaktır. Benzer şekilde, Başoğlu ve arkadaşlarının atipik ve tipik etkenlerin alevlenmelerdeki rolünü araştırdıkları çalışmada, olgu grupları arasında lökosit değerleri ve nötrofil yüzdeleri bakımından anlamlı fark saptanmamıştır (87).

Olgular tipik ve atipik etken saptanmasına göre gruplara ayrıldığında; başlangıç değerlendirmelerinde, klinik özelliklerinde bir fark saptanmamıştır. Dolayısıyla, alevlenme

nedeniyle başvuru sırasındaki klinik tablodan tipik / atipik enfeksiyon ayırımı için tahminde bulunmak olanaklı görünmemektedir. Ayrıca, olguların izlemleri boyunca semptomlarının seyrinde bir fark görülmemiştir. Buna ek olarak, izlem boyunca olguların kan gazı parametrelerinde görülen düzelme (PaO₂ artışı, PaCO₂ azalışı) de tipik ve atipik enfeksiyon gruplarında farklı değildir. Dolayısıyla, atipik bakterilerin alevlenme seyrini etkilemediği düşünülmüştür.

Olguların toplamında; 26 haftalık izlem periyodunda 48 alevlenme görülmüş olup, olgu başına yıllık 1.00 alevlenme düşmektedir. İzlem öncesinde saptanan hasta başına yıllık 1.64'lük rakama göre daha düşük bir değer elde edilmiştir. Bu orandaki farkın sebebi; çalışma boyunca olguların KOAH ile ilgili sağlık durumlarının ve tedavilerinin hastane ve telefon vizitleri sayesinde sıkça sorgulanması ve tedavilerinin daha yakından izlenmesi olabilir. Bu da, KOAH alevlenmelerinin sıklığının azaltılmasında, hastalık yükü ile birlikte sık izlem ve eğitimin önemli olduğunu ortaya çıkarmaktadır. Olgu grupları atipik, tipik ve etken saptanmayanlar olarak ayrıldığında, alevlenme sıklığı bakımından farklılık bulunmamıştır. Dolayısıyla, kronik bir seyir gösterme eğilimi olan ve KOAH patogenezinde rolü olabileceği savunulan atipik bakterilerin aslında alevlenme sıklığını etkilemediği, diğer bir anlatımla, alevlenmelerde daha sık nükse neden olmadığı görülmektedir.

Çalışmada olgular almakta oldukları tedaviye (amoksisilin/klavulanat ve klaritromisin) göre de iki ana grupta kümelendirilmiştir. Genel olarak bakıldığında; antibiyotik gruplarının demografik özellikler, KOAH ölçütleri ve enfeksiyon kriterleri bakımından benzer olduğu görülmüştür. İzlemde de, iki antibiyotik grubu arasında, alevlenme seyri açısından bir fark saptanmamış, her iki antibiyotiğin benzer klinik etkinlik sağladığı gözlenmiştir.

Bu çalışmanın birincil amacı, KOAH alevlenmelerinde saptanan atipik enfeksiyon kanıtlarının klinik anlamının belirlenmesidir. Yukarıda da söz edilen pek çok gözlemsel çalışmada, KOAH'lı olgularda akut ve kronik *Chlamydia* ya da *Mycoplasma* enfeksiyonunu gösteren serolojik bulgular saptanmış olmakla birlikte, bu enfeksiyonun KOAH'ın ya da KOAH alevlenmesinin seyrini etkilediğine ilişkin hiçbir araştırma yapılmamıştır. Bu çalışmada, bu konu antibiyotik seçimiyle aydınlatılmaya çalışılmıştır. Bilindiği gibi, beta-laktam grubu antibiyotikler (örneğin, amoksisilin), atipik bakterilerin hücre duvarlarının olmaması nedeniyle, bu enfeksiyonlarda etkili değildir. Buna karşılık, makrolidlerin, DNA/RNA sentezi üzerinden etki göstermeleri nedeniyle, atipik enfeksiyonların seyrini etkilemeleri beklenmektedir. Dolayısıyla; atipik bakteriyel enfeksiyon bulguları saptanan

KOAH alevlenmelerinde, makrolid uygulanan olguların, amoksisilin/klavulanat verilen hastalara göre daha hızlı ve belirgin düzelecekleri hipotezi geliştirilmiştir. Buna karşılık çalışmada, atipik etken saptanan olgular kendi antibiyotik tedavi durumuna göre alt gruplara ayrıldığında, amoksisilin/klavulanat grubu ile klaritromisin grupları arasında 2. hafta, 4. hafta ve 6. ayda yapılan kontrollerdeki klinik ve laboratuvar izlem parametrelerinde bir fark görülmemiştir. Altıncı ayda yapılan değerlendirmede, klaritromisin grubunda alevlenme sıklığının görece düşük olduğu gözlenmiş ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Özetle; atipik olgu grubunda tedavide klaritromisin kullanılması, KOAH alevlenmesi seyrini ve tedavi yanıtını değiştirmemiş gözükmektedir. Çalışmanın kısıtlayıcı bir özelliği olarak, her ne kadar araştırmaya 100 olgu alınmışsa da, bu popülasyon tipik-atipik ve amoksisilin/klavulanat-klaritromisin alt gruplarına ayrıldığında olgu sayısı azalmakta ve istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmesi de güçleşmektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada; KOAH alevlenmelerinde atipik bakteriyel etkenlerin rolü irdelenmiştir. Olgular hem başvuru aşamasında, hem de altı aylık izlem döneminin erken ve geç evrelerinde değerlendirilmiş ve *Mycoplasma* ya da *Chlamydia* enfeksiyonu varlığında, olguların başvuruları sırasındaki klinik özelliklerin ve tedaviyle alevlenmenin gösterdiği seyrin diğer KOAH alevlenmeli olgulardan farklı olmadığı saptanmıştır. Bu gözlemi destekler nitelikte, atipik bakterilerle akut enfeksiyon kanıtı olan olguların uygun tedavi (makrolid) alıp almamalarının klinik sonucu etkilemediği görülmüştür. Bu bulgularla, atipik bakterilerin KOAH alevlenmesi seyrinde klinik önemlerinin olmadığı ve antibiyotik seçiminde dikkate alınmalarının gerekmediği sonucuna varılmıştır.

ÖZET

Bu çalışma; KOAH alevlenmelerinde atipik bakteriyel etkenlerin varlığını saptamak, alevlenme seyrindeki etki ve önemlerini anlayabilmek, bunun yanısıra atipik etkenleri kapsayan ya da kapsamayan antibiyotik tercihinin gerekliliğini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

Alevlenme ile başvuran, Evre 1-3 KOAH'lı ve Anthonisen kriterlerine göre Tip 1 ve 2 alevlenmesi olan 100 olgu çalışmaya alınmıştır. Tüm olguların başvuru aşamasında klinik özellikleri kaydedilmiş, rutin bakteriyolojik incelemelerin yanısıra, serolojik olarak *Mycoplasma* ve *Chlamydia* enfeksiyonu kanıtları araştırılmıştır. Olgulara randomize olarak amoksisilin/klavulanat ya da klaritromisin verilmiş ve ikinci hafta, birinci ay ve altıncı ayda önceden belirlenen protokole uygun olarak kontrolleri yapılmıştır.

Olguların değerlendirilmesinde; klasik bilgilerimizi doğrulayacak şekilde tipik bakteriyel etkenler [*H. influenzae* (%15.6), *S. pneumoniae* (%5.2) ve *M. catarrhalis* (%2.0)] öncelikli sorumlular olarak saptanmıştır. Atipik bakteriyel enfeksiyon varlığı serolojik yöntemlerle hastaların %28 inde [*M. pneumoniae* (%19.7) ve *C. pneumoniae* (%8.3)] bulunmuştur. Olguların yaklaşık yarısında hiçbir etken izole edilmemiştir.

KOAH alevlenmelerinde etiyolojik yeri tartışmalı olan atipik bakteriyel enfeksiyonlarda; kadın/erkek oranı daha yüksek; yaş, KOAH evresi ve hava yolu obstrüksiyon bulgularının daha düşük olduğu belirlenmiştir. Enfeksiyon göstergesi olarak bilinen lökosit, CRP ve prokalsitonin düzeylerinin tipik-atipik ayrımında iyi bir belirteç olmadığı görülmüştür. Atipik veya tipik etken izole edilmesi, klinik ve laboratuvar bulgularını, KOAH bulgularını ve alevlenmenin sıklık ve şiddetini etkilememiştir.

Tipik ya da atipik etken önceden bilinmeksizin amoksisilin/klavulanat ya da klaritromisin uygulanmış, olgu gruplarında tedavi yanıtı değerlendirilmiş ve klinik ve laboratuvar izlem parametrelerinde farklılık saptanmamıştır.

Sonuç olarak, KOAH alevlenmelerinde; serolojik incelemelerle sıklıkla *Mycoplasma* ve *Chlamydia*'ya bağlı akut enfeksiyon bulguları saptanmakla birlikte, bu bakteriler KOAH alevlenmelerinin seyrini etkilememektedir.

KAYNAKLAR

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: Executive summary 2006. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Available from <http://www.goldcopd.org>. (Accessed December 14, 2009).
2. Snider, GL. Nosology for our day: its application to chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 678-683.
3. Celli BR, MacNee W. ATS/ERS Task Force. 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.
4. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: S77-121.
5. Buist S, McBurnie M, Vollmer W, et al. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *The Lancet* 2007; 370: 741-750.
6. Sağlık İstatistikleri 1964-1994. Sağlık Bakanlığı APK Dairesi Yayınları, Ankara 1995.
7. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020 Global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349: 1498-1504.
8. Jeffery PK. Pathology of asthma and COPD: a synopsis. *Eur Respir Rev* 1997; 7: 111-118.
9. Müller B, Seifart C, Wichert P. Surfactant and Small Airway Diseases. In: Voelkel NF, MacNee W. (eds) *Chronic Obstructive Lung Diseases*, BC Decker Inc, Hamilton, London 2002; S: 175-183.
10. Pare PD, Stanford AJ, Bai TR. Pathophysiological processes in COPD. Barnes PJ, Buist AS. *The role of anticholinergics in COPD and chronic asthma*. 1997. First edition; 19-30.

11. Umut S, Erdiñç E. (eds) Epidemiyoloji ve Doğal Gelişim. In: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Toraks Kitapları. Sayı 2. Turgut Yayıncılık İstanbul Ekim 2000; S: 11-18.
12. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004; 350: 1005-1012.
13. Celli BR. Change in the BODE index reflects disease modification in COPD: lessons from lung volume reduction surgery. Chest 2006; 129: 835-843.
14. Puhan MA, Mador MJ, Held U, et al. Interpretation of treatment changes in 6-minute walk distance in patients with COPD. Eur Respir J 2008; 32: 637-643.
15. Cote CG, Pinto-Plata VM, Marin JM, et al. The modified BODE index: validation with mortality in COPD. Eur Respir J 2008; 32: 1269-1274.
16. 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.
17. Jones PW, Brusselle G, Dal Negro RW, et al. Health-related quality of life in patients by COPD severity within primary care in Europe. N. Respir Med. 2010; 9: 1016-1023.
18. 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.
19. Sayiner A, Polatlı M, Çöplü L. Akut Bronşit ve KOAH ve Bronşektazi Alevlenmelerinde Antibiyotik Tedavisi Uzlaş Raporu. Türk Toraks Dergisi 2009; 9 (supl 2): 3-4.
20. Rodriguez-Roisin. Toward a concensus definition for COPD exacerbations. Chest 2000; 117: 398S-401S.
21. Postma DS, Siafakas NM. Management of chronic obstructive pulmonary disease. First ed. Sheffield: European Respiratory Monograph 1998; 3: 264-277.
22. Miravittles M. Exacerbations of COPD: When are bacteria important? Eur Respir J 2002; 20 (Suppl 36): 9-19.
23. Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sanchez-Agudo L, Nicolau F, Segu JL. Factors Associated with Increased Risk of Exacerbation and Hospital Admission in a Cohort of

- Ambulatory COPD Patients: A Multiple Logistic Regression Analysis. Thr EOLO Study Group. *Respiration* 2000; 67: 495-501.
24. Poluman A. KOAH seyrindeki bronş enfeksiyon ekzaserbasyonlarında antibiyotiklerin balgam sitolojisi ile izlenmesi. *Ankem Dergisi* 1987: 486-491.
 25. Sanjay Sethi MD. Bacterial infection and the pathogenesis of COPD. *Chest* 2000; 117: 286S-291S.
 26. Sethi S, Murphy TF. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease in 2000: a state-of-the review. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 336-363.
 27. Fish JE. Bacterial infection in acute exacerbations of chronic bronchitis: How to detect-how to manage. *Consultant* 1993; 33 (suppl): 10-16.
 28. Kocabaş A. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında alevlenme: İnfeksiyonun rolü. In Ekim N, Uçan ES (eds) *Solunum Sistemi İnfeksiyonları, Toraks Kitapları, Sayı 3*, Turgut Yayıncılık, Ankara Ekim 2001; 377-412.
 29. Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000; 117: 380S- 385S.
 30. Lieberman D, Ben-Yaakov M. Infectious etiologies in acute exacerbation of COPD. *Diagn Microbiol Infect* 2001; 40: 95-102.
 31. Gump DW, Phillips CA, Forsyth BR, et al. Role of infection in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113: 465-473.
 32. Buscho RO, Saxtan D, Shultz PS, et al. Infections with viruses and *Mycoplasma pneumoniae* during exacerbations of chronic bronchitis. *J Infect Dis* 1978; 137: 377-383.
 33. Smith CB, Golden C, Kanner R, et al. Association of viral and *Mycoplasma pneumoniae* infections with acute respiratory illness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 225-232.
 34. 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.
 35. Lieberman D, Ben-Yaakov M, Lazarovich Z, Ohana B, Boldur I. Chlamydia pneumoniae infection in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: analysis of 250 hospitalization. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 698-704.

36. Hogg JC. Viral infection and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1555-1556.
37. Bartlett JG. Exacerbations of chronic bronchitis. *Clinical Infectious Diseases* 1991; 31: 347-382.
38. Papi A, Jonston SL. Rhinovirus infection induces expression of its own receptor intracellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) via increased NF- κ B-mediated transcription. *J Biol Chem* 1999; 274: 9707-9720.
39. MacNee W, Donaldson K. Exacerbation of COPD: Environmental mechanisms. *Chest* 2000; 117: 390S-397S.
40. Study on the rat airway epithelial cell injury induced by bacterial infection and its pathogenesis. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2001; 30: 353-356.
41. Zhang M, Li Q, Zhang XY, Ding X, Zhu D, Zhou X. Relevance of lower airway bacterial colonization, airway inflammation, and pulmonary function in the stable stage of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29: 1027-1034.
42. Khair OA, Davies RJ, Devalia JL. Bacterial-induced release of inflammatory mediators by bronchial epithelial cells. *Eur Respir J* 1996; 9: 1913-1922.
43. Bartu Saryal S (ed). Güncel Akciğer Hastalıkları Serisi:1 KOAH Akut Alevlenmesinde Tanı ve Tedavi, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2002 Ankara; S: 9-38.
44. Zalacain R, Sobradillo V, Amilibia J, et al. Predisposing factors to bacterial colonization in COPD. *Eur Respir J* 1999; 13: 343-348.
45. Monso E, Ruiz J, Rosell A, et al. Bacterial infection in COPD: A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1316-1320.
46. Monso E, Rosell AT, Boret G, et al. Risk factors of lower airway bacterial colonization in chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1999; 13: 338-342.
47. Sethi S, Muscarella K, Murphy TF. Dynamics of respiratory tract colonization by nontypeable *H. influenzae* in patients with COPD *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1072-1078.
48. Sohy C, Pilette C, Niederman MS, Sibille Y. Acute exacerbation of COPD and antibiotics: What studies are still needed? *Eur Respir J* 2002; 19: 966-975.

49. Soler N, Torres A, Ewig S, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of COPD requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1498-1505.
50. Hill AT, Campbell EJ, Hill SL, Bayley DL, Stockley RA. Association between airway bacterial load and markers of airway inflammation in patients with stable chronic bronchitis. *Am J Med* 2000; 109: 288-295.
51. Miravitlles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E, et al. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbation of COPD. *Chest* 1999; 116: 40-46.
52. Brook I. Antimicrobial management of acute exacerbation of chronic bronchitis in the elderly. *Clinical Geriatrics* 2002; 10: 27-34.
53. Mogulkoc N, Karakurt S, Isalska B, et al. Acute purulent exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and *Chlamydia pneumoniae* infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 349-353.
54. Tasbakan MS, Sayiner AA, Sayiner A. Role of atypical pathogens in infectious exacerbations of COPD. *Tuberk Toraks* 2007; 55: 336-341.
55. Seemungal T, Hurst R, Wedzicha JA. Exacerbation rate, health status and mortality in COPD – a review of potential interventions *International Journal of COPD* 2009; 4 203-223.
56. Celi BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of Pharmacotherapy on Rate of Decline of Lung Function in Chronic Obstructive Lung Disease Results from the TORCH Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 332-338.
57. Ball P, Make B. Acute exacerbation of chronic bronchitis. *Chest* 1998; 113: 199-204.
58. Lieberman D, Ben-Yaakov M, Lazarovich Z, Ohana B, Boldur I. *Chlamydia pneumoniae* infection in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: analysis of 250 hospitalization. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 698-704.
59. Von Hertzen LC. *Chlamydia pneumoniae* and its role in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Med* 1998; 30: 27-37.

60. Rupp J, Kothe H., Mueller A, Maass M, Dalhoff K. Imbalanced secretion of IL-1 β and IL- 1RA in *C. pneumoniae* infected mononuclear cells from COPD patients. *Eur Respir J* 2003; 2: 274-279.
61. Clementsen P, Permin H, Norn S, Chlamydia pneumoniae infection and its role in asthma and COPD. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2002; 12: 73-79.
62. Verkooyen RP, Willemse D, Hiep-van Casteren S.C.A.M, et al. Evaluation of PCR, Culture and Serology for Diagnosis of Chlamydia pneumoniae Respiratory Infections. *Journal of Clinical Microbiology* 1998; 36: 2301-2307.
63. Verkooyen RP, Van Lent NA, Mousavi Joulandan SA, et al. Diagnosis of Chlamydia pneumoniae infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease by micro-immunofluorescence and ELISA. *J Med Microbiol* 1997; 46: 959-964.
64. Tamara T, Sirpa V, Heidi I, Theodor W, Jarmo O, Matti V. Prevalence of Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae Immunoglobulin G and A Antibodies in a Healthy Finnish Population as Analyzed by Quantitative Enzyme Immunoassays. *Clin and Diag Lab Immun* 2000; 7; 734-738.
65. Anderson HR, Esmail A, Hollowel J, et al. Epidemiologically based needs assesment: Lower respiratory disease. Department of Health, London, 1994.
66. Gencay M, Dereli D, Ertem E, et al. Prevalence of *C. pneumoniae* spesific antibodies in different clinical situations and healty subjects in Izmir, Turkey. *Eur J Epidemiol* 1998; 14: 505-509.
67. Von Hertzen L, Alakarppa H, Koskinen R, et al. Chlamydia pneumoniae infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Epidemiol Infect* 1997; 118: 155-164.
68. Mazur E, Niedzwiadek J, Chmielewska-Badora J, Gryglicka B, Koziol-Montewka M, Milanowski J. Chronic Chlamydia pneumonia infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumonol Alergol Pol* 2000; 68: 261-264.
69. Blasi F, Damato S, Cosentini R, Tarsia P, Raccanelli R, Centanni S, Allegra L, and the Chlamydia InterAction with COPD (CIAC) Study Group. *C. pneumoniae* and chronic bronchitis: association with severity and bacterial clearance following treatment. *Thorax* 2002; 57: 672-676.

70. Diederens BM, van der Valk PD, Kluytmans, JA, Peeters MF & Hendrix, R. (2007). The role of atypical respiratory pathogens in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004; 30; 240-244.
71. Chylak J, Michalska W, Paul M, Wengerek-Kolaczowska M, Mlynarczyk W. Bacterial flora from bronchoalveolar lavage and occurrence of class IgG and IgA antibodies to *Chlamydia pneumoniae* in patients with COPD. *Med Dosw Mikrobiol* 2002; 54: 259-264.
72. Miyashita N, Niki Y, Nakajima M, Kawane H, Matsushima T. *Chlamydia pneumoniae* infection in patients with diffuse panbronchiolitis and COPD. *Chest* 1998; 114: 969-971.
73. Smieja M, Leigh R, Petrich A, et al. Smoking, season, and detection of *Chlamydia pneumoniae* DNA in clinically stable COPD patients. *BMC Infect Dis* 2002; 5: 12-19.
74. Wu L, Skinner SJ, Lambie N, Vuletic JC, Blasi F. Immunohistochemical staining for *Chlamydia pneumoniae* is increased in lung tissue from subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1148-1151.
75. Schafer H, Ewig S. Acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)-microbial patterns and risk factors. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000; 55: 415-419.
76. Christopher D, Beaty J, Thomas G, et al. *Chlamydia Pneumoniae*, Strain TWAR, Infection in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1408-1410.
77. Lieberman D, Ben-Yaakov M, Lazarovich Z, Ohana B, Boldur I. *Chlamydia pneumoniae* infection in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: analysis of 250 hospitalization. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 698-704.
78. Soler N, Torres A, Ewing S, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of COPD requiring mechanical ventilation. *A J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1498-1505.
79. Duan Z, Liu S, Wang B. *Chlamydia pneumoniae* infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2001; 24: 208-211.
80. Blasi F, Legnani D, Lombardo VM, et al. *Chlamydia pneumoniae* infection in acute exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 1993; 6: 19-22.
81. Karnak D, Beder S. Treatment of *Chlamydia pneumoniae* infection and chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3: 1461-1470.

82. Uzun K, Özbat B, Bozgan T, ve ark. KOAH akut atağında C. pneumoniae, M. Pneumoniae, Legionella spp. ve İnfluenza A sıklığı. Toraks Dergisi 2002; 3: 146-150.
83. Torres A, Dorca J, Zalacain R, et al. Community-acquired pneumoniae in COPD: a Spanish multicenter study. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 1456-1461.
84. Arora N, Daga M K, Mahajan R, Krishna Prakash S, Gupta N. Microbial pattern of acute infective exacerbation of COPD in a hospital based study. The Indian Journal of Chest Diseases Allied Sciences 2001; 43: 156-162.
85. Goh SK, Johan A, Cheong TH, Wang YT. A prospective study of infectious with atypical pneumonia organisms in acute exacerbations of chronic bronchitis. Ann Acad Med Singapore 1999; 28: 476-480.
86. Varma-Basil M, shailendra KD, Kumar K, et al. Role of Mycoplasma pneumoniae infection in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease Journal of Medical Microbiology 2009; 58: 322-326.
87. Basoglu OK, Sayiner AA, Zeytinoglu A, Sayiner A. The role of atypical bacteria in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Turkish Respiratory Journal 2005; 6: 22-27.