

**T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Anabilim Dalı Başkanı  
Prof. Dr. Oktay İMECİK**

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞININ  
ALEVLENMELERİNDE BALGAMDA STREPTOCOCCUS  
PNEUMONIAE, HAEMOPHILUS INFLUENZAE VE MORAXELLA  
CATARRHALIS'İN REAL-TIME PCR İLE KANTİTATİF OLARAK  
SAPTANMASI**

**Dr. Bengi AKIN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. Mecit SÜERDEM**

**KONYA - 2010**

# İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. KOAH	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Risk Faktörleri	4
2.1.4. Doğal Seyir ve Prognoz	6
2.1.5. Patoloji	7
2.1.6. Patogenez	9
2.1.7. Fizyopatoloji	12
2.1.8. Klinik	12
2.1.8.1. Semptomlar	12
2.1.8.2. Fizik Muayene	13
2.1.9. Tanı Yöntemleri	14
2.1.9.1. Solunum Fonksiyon Testleri	14
2.1.9.2. Arter kan gazı	15
2.1.9.3. Göğüs Radyografisi	15
2.1.9.4. Bilgisayarlı Tomografi	16
2.1.9.5. Elektrokardiyografi	16
2.1.9.6. Hemogram	16
2.1.9.7. Balgam İncelemesi	16
2.1.10. Evreleme	16
2.1.11. Tedavi	17
2.1.11.1. Farmakolojik Tedavi	17
2.1.11.2. Diğer Nonfarmakolojik Tedaviler	21
2.1.12. KOAH Alevlenmesi	23
2.1.12.1. Tanım	24
2.1.12.2. KOAH alevlenmelerinde epidemiyoloji	25
2.1.12.3. KOAH alevlenmelerinde etyoloji	26
2.1.12.4. KOAH alevlenmelerinde patogenez	27
2.1.12.5. KOAH alevlenmelerinde klinik ve tanı	29

2.1.12.6. KOAH alevlenmelerinde algoritma	30
2.1.12.7. KOAH alevlenme tedavisi	31
2.2. PCR	39
2.2.1. Tanım	39
2.2.2. PCR'nin bakteriyolojide kullanımı	39
2.2.3. PCR'nin temel bileşenleri	40
2.2.4. PCR işlemi ve prensipleri	41
2.2.5. PCR'nin avantajları	41
2.2.6. PCR'nin dezavantajları	42
2.2.7. PCR tipleri	42
2.2.8. Real time (gerçek zamanlı, online) PCR	42
2.2.8.1. LightCycler® PCR Tekniği	43
3. MATERYAL VE METOD	44
3.1. Hasta grubu	44
3.2. Laboratuvar testleri	44
3.3. Örnekler	45
3.3.1. Örneklerin toplanması ve saklanması	45
3.3.2. Örneklerin bakteriyolojik incelenmesi	45
3.3.3. Örneklerden DNA izolasyonu	45
3.3.4. Real time PCR tekniği ile bakteriyel DNA kantitasyonu	47
3.4. İstatistiksel analiz	48
4. BULGULAR	48
4.1. Hastalar	48
4.2. Alevlenme semptomları	49
4.3. Laboratuvar bulguları	49
4.4. Balgam örneklerinin direkt ve kültür incelemeleri	52
4.5 Balgam örneklerinin PCR sonuçları	54
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	62
6. ÖZET	74
7. ABSTRACT	75
8. KAYNAKLAR	76
9. TEŞEKKÜR	85

## KISALTMALAR

<b>AAT</b>	: Alfa-1 antitripsin
<b>ACCP</b>	: American Collage of Chest Physicians
<b>AKG</b>	: Arter kan gazı
<b>APACHE</b>	: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
<b>ASY</b>	: Akut solunum yetmezliği
<b>ATS</b>	: American Thoracic Society
<b>BAL</b>	: Bronkoaleoler lavaj
<b>BOLD</b>	: Burden of Obstructive Lung Disease
<b>BTS</b>	: British Thoracic Society
<b>DALY</b>	: Disability- Adjusted Life Year
<b>dNTPs</b>	: Deoksinükleotid-Trifosfat
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>ECM</b>	: Ekstraselüler matriks
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>ERS</b>	: European Respiratory Society
<b>FEV1</b>	: Birinci saniyede çıkarılan zorlu ekspirasyon volümü
<b>FEF 25-75</b>	: Zorlu ekspiratuar orta akım hızı
<b>FRET</b>	: Floresans Rezonans Enerji Transferi
<b>FVC</b>	: Zorlu vital kapasite
<b>GOLD</b>	: The Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease
<b>ICD</b>	: İstatistiklerde Uluslararası Hastalık Klasifikasyonu
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>IMV</b>	: İnvaziv mekanik ventilasyon
<b>KOAH</b>	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
<b>KEBA</b>	: Kısa etkili beta agonist
<b>LT</b>	: Lökotrien
<b>MMP</b>	: Matriks metalloproteinazları
<b>NHLBI/WHO</b>	: National Heart, Lung, and Blood Institute / World Health Organization
<b>NIMV</b>	: Noninvaziv mekanik ventilasyon

<b>NIPPV</b>	: Noninvasiv Positive Pressure Ventilation
<b>ÖDİ</b>	: Ölçülü doz inhaler
<b>PCR</b>	: Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
<b>PEEP<sub>i</sub></b>	: Ekspirasyon sonu intrinsik pozitif basınç
<b>PEF</b>	: Zirve akım hızı
<b>PSB</b>	: Protected-specimen brush
<b>SFT</b>	: Solunum fonksiyon testi
<b>SLPI</b>	: Sekretuar lökoproteaz inhibitör
<b>TIMP</b>	: MMP'nin doku inhibitörleri
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör nekroz faktör alfa
<b>UEBA</b>	: Uzun etkili beta agonist
<b>YRBT</b>	: Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tüm dünya ülkelerinde giderek artan önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Dünyadaki ölüm nedenleri arasında 4. sırada olup, sigara içme bağımlılığının artmasına bağlı olarak 2030 yılında 3. sıraya yükselmesi beklenmektedir. Dolayısıyla, KOAH günümüzde hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sosyoekonomik sorundur.

KOAH progresif, kronik seyirli ve yılda birkaç kez alevlenmelerle seyreden bir hastalıktır. KOAH alevlenmeleri hastalık progresyonunu hızlandırması yanı sıra yaşam kalitesini önemli oranda azaltır ve iş gücü kaybına neden olur. Alevlenme dönemlerinde KOAH mortalite riski artar ve hastalar genellikle bir alevlenme döneminde kaybedilir. Alevlenme, medikal girişime gerek duyulan solunumsal belirtilerde artış olarak tanımlanmaktadır. Alevlenmenin temel semptom ve belirtileri; dispne, öksürükte ve balgam miktarı ile pürülansında artıştır.

Alevlenmelerin önemli nedenleri öncelikle solunum yolu enfeksiyonları olmak üzere çevresel faktörler ve tedaviye uyumsuzluktur. Alevlenmelerin %80-90 nedeni olarak enfeksiyonlar suçlanmaktadır. Enfeksiyonların en az yarısından bakteriler, yaklaşık olarak üçte birinden ise virüsler sorumludur. Çok az oranda atipik bakterilerin rolü vardır. KOAH enfekte alevlenmelerine neden olan bakteriler, tüm solunum sistemi enfeksiyonlarında en sık izole edilen patojenler oldukları için solunum bakterileri olarak da isimlendirilen *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis*'dir. Viral kültürler rutinde uygulanamaz. Diğer yandan bakteriyel etyolojiyi belirlemede balgam kültürlerinin sensitivite ve spesifitesi düşüktür. Dolayısıyla klinisyenler alevlenmelerin enfeksiyona bağlı olup olmadığını bilmeden ve eğer alevlenme nedeni enfeksiyon ise sebep olan patojen veya patojenleri belirleyemeden ampirik antibiyotik tedavisi başlamak zorundadırlar.

Klinik çalışmalar alevlenme tedavilerine 7-10 gün süre ile antibiyotiklerin eklenmesinin yararlı etkilerini göstermektedir. Bu olumlu etkiler; semptomların kısa sürede azalması ve kaybolması ile solunum fonksiyonlarında kötüleşmenin önüne geçilmesidir. Antibiyotik tedavisinden en çok yarar gören grupların orta ve ağır alevlenme geçiren hastalar olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle tüm rehberler orta ve ağır alevlenme dönemine giren hastalarda

antibiyotik tedavisini önerirler. Çoğu zaman oral antibiyotikler yeterli olmaktadır. Antibiyotik seçimini belirleyen en önemli faktör solunum bakterilerinin o coğrafyada görülme sıklıkları ile antibiyotik direnç özellikleridir. Ayrıca diğer faktörler olarak KOAH hastalığının şiddet derecesi ve komorbid hastalıklar sayılabilir. Yapılan çalışmalar antibiyotik direnci konusundaki coğrafi varyasyonların, o bölgede sık reçete edilen antibiyotiklere göre değiştiğini ortaya koymuştur. Ampirik antibiyotik kullanımında, o toplumda alevlenmelere neden olan patojenlerin cins ve sorumluluk dereceleri ile direnç özelliklerinin belirlenmesi ucuz ve etkili antibiyotik seçimi için önemli olmaktadır. Yapılan çalışmalarda genellikle balgam kültürleri kullanılır. Ancak solunum sistemi enfeksiyonlarının tanısında altın standart olarak kabul edilen balgam kültürü yönteminin sensitivite ve spesifitesi düşük olduğu için son zamanlarda moleküler tanı yöntemleri çalışılmış ve DNA-temelli metodların kültüre göre çok daha duyarlı oldukları gösterilmiştir. Bu yöntemlerin bir avantajı da tek mikrobiyolojik örnekten birden fazla patojenin tespit edilebilmesidir. Son yıllarda geliştirilen ve genetik mühendisliğinin ilerlemesi ile ortaya çıkan moleküler biyolojik yöntemlerden biri olan *Polymerase Chain Reaction* (PCR), çok düşük miktarlardaki DNA ya da RNA'yı sınırsız sayıda çoğaltmaya yarayan hızlı ve duyarlı invitro bir tanı yöntemidir.

Bu çalışmada; KOAH enfekte alevlenmesi nedeniyle hastaneye başvuran hastalarımızın indükte balgamlarında sık karşılaşılan solunum yolu patojenleri olan *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *M. catarrhalis*'in PCR yöntemi ile belirlenmesi ve elde edilen bulguların önümüzdeki süreçte ampirik antibiyotik tedavisine rehber oluşturması amaçlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. KOAH**

#### **2.1.1. TANIM**

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), tam olarak geri dönüşlü olmayan hava akımı kısıtlanması ile karakterize, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık durumudur. Hava akımı kısıtlanması genellikle ilerleyicidir ve akciğerlerin zararlı partikül ve gazlara karşı anormal inflamatuvar yanıtıyla ilişkilidir. KOAH, aynı zamanda sistemik bir hastalıktır

ve hastalığın akciğer dışı etkileri ile eşlik eden ek hastalıklar şiddet ve progresyonu etkiler (1).

### 2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ

KOAH tüm dünya ülkelerinde giderek artan önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. KOAH'ta, semptomlar ile hava akımı obstrüksiyonunun şiddeti arasındaki ilişki zayıftır. Dolayısıyla semptomlar çok ağırlaşmadıkça hastaların sağlık kuruluşuna başvuruları gecikir. Gelişmiş ülkelerde KOAH'lı hastaların ancak %25'i, ülkemizde ise %10'u KOAH tanısı almaktadır. Bu nedenle, KOAH prevalansı konusundaki bilgiler yetersizdir. DSÖ verilerine göre 1990'da hastalık prevalansı, tüm dünyada erkeklerde binde 9.34, kadınlarda binde 7.33 olarak bildirilmiştir (2). "Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD)" çalışmasına göre dünyada 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansı %20'dir. Hastalık erkekler arasında yaygındır ve yaşla artmaktadır. Sigara içme alışkanlıklarının kadınlarda giderek yaygınlaşması ile bu farkın yakın gelecekte ortadan kalkacağı düşünülmektedir (3, 4).

KOAH morbiditesi ile ilgili değerlendirmede sıklıkla DALY (Disability - Adjusted Life Year; hastalık nedeniyle oluşan erken ölümler ve hastalığın oluşturduğu solunumsal yetersizlik nedeniyle kaybedilen yılların toplamı) parametresi kullanılmaktadır (2). DSÖ verilerine göre KOAH, 1990 yılında en sık görülen DALY nedenleri içinde 12. sırada yer alırken, 2030 yılında en sık görülen 5. DALY nedeni olması beklenmektedir (5).

KOAH, ABD'de ölüm nedenleri arasında 4. sırayı alırken, Avrupa ülkelerinde astım ve pnömoni ile birlikte 3. ölüm nedenidir (6). DSÖ verilerine göre KOAH, dünyada en yaygın görülen 4. ölüm nedenidir ve her yıl 2.7 milyon kişinin ölümüne neden olmaktadır. Yine DSÖ verilerine göre KOAH'ta mortalite hızı erkeklerde binde 4.55, kadınlarda binde 4.19'dur. KOAH, 1990'da tüm dünyada en sık görülen 6. ölüm nedeniyken, 2030'da 3. sıraya yükselmesi beklenmektedir (3, 7, 8).

Ülkemizde yaklaşık 2.5-3 milyon KOAH hastasının olduğu tahmin edilmektedir. İstatistiklerde Uluslararası Hastalık Klasifikasyonu (ICD) kodları kullanılmaktadır. Bu klasifikasyonda KOAH grubu içine Astım da dahil edildiği için KOAH mortalitesi hatalı olarak astım nedenli ölümleri de içerir. Ülkemizde kesin rakamlar tam bilinmemekle

beraber, astım ile birlikte KOAH mortalite oranı Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1997’de 2.3/100,000 olarak saptanmıştır. Yine aynı yıl içinde alevlenme ile tedavi kurumlarına yatırılan hastaların 127 bininde kronik bronşit, amfizem ve astım tanısı bulunmaktadır. 2000 yılında 156,354 hasta kronik bronşit, amfizem ve astım tanılarıyla yatırılmış ve bunların 1,886’sı kaybedilmiştir. BOLD Adana pilot çalışmasına göre KOAH prevalansı %19.1’dir. Sağlık Bakanlığınca 2004’te Küresel Hastalık Yüğü (Global Burden of Study) metodu kullanılarak Türkiyede ölüm nedenlerini tahmin etmeyi hedefleyen çalışmada, KOAH en sık görülen ölüm nedenleri arasında 3. ve DALY nedenleri arasında 8. sırada olarak bildirilmiştir. Sigara tüketiminin artmasına bağılı olarak dünyada olduğu gibi ülkemizde de KOAH ve KOAH’a bağılı ölümler hızla artmaktadır (3, 9-11).

### 2.1.3. RİSK FAKTÖRLERİ

KOAH gelişiminde en önemli risk faktörleri sigara kullanımı, mesleksel ajanlara maruziyet ve alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliğidir. Bunlara ek olarak bazı risk faktörlerinin de KOAH gelişiminde rol oynayabileceğı düşünölmektedir. KOAH gelişiminde rol oynadığı bilinen ve olası risk faktörleri Tablo 1’de görölmektedir (12, 13).

**A. Aktif Sigara İçimi:** Günümüzde KOAH gelişiminde en önemli risk faktörü sigara içimidir. Gelişmiş ölkelerde KOAH gelişimine %80-90 oranında sigara kullanımının neden olduğu, sigara içenlerde KOAH gelişme riskinin 9.7-30 kat arttığı, KOAH nedeniyle gerçekleşen ölümlerin erkeklerde %85’inden, kadınlarda ise %69’undan sigara içiminin sorumlu olduğu bildirilmiştir. Son 30 yılda yapılan çalışmalarda, sigara içimi ile KOAH gelişimi arasındaki ilişki gösterilmiş ve içilen sigara miktarı ile FEV1 (“Forced Expiratory Volume in One Second”, 1. saniye zorlu ekspiratuar volüm)’deki yıllık azalmanın büyüklüğü arasında çok güçlü bir doz-cevap ilişkisinin bulunduğu öğrenilmiştir. Sigara içiminin etkileri, sigara içiminin yoğunluğu ile (günde içilen sigara miktarı (paket) x sigara içme süresi (yıl)) yakından ilişkilidir. Hastalarda sigara içme öyküsü genellikle 20 paketyıldan fazladır. Sigara içiminin bırakılması durumunda akciğer fonksiyonlarında düzelme, FEV1’deki yıllık azalmada küçölme, solunum semptomlarında hafifleme gözlenmektedir. Sigara içicilerin %50’sinde kronik bronşit gelişirken, ancak %15-20’sinde klinik olarak anlamlı boyutta KOAH gelişmektedir. Bu durum, bazı sigara içicilerin sigara dumanının zararlı etkilerine karşı daha duyarlı olmasıyla ilişkili olabilir. Yapılan son çalışmalarda,

sigara içiminin zararlı etkilerine karşı kadınların daha duyarlı oldukları bildirilmiştir (12-14)

**B. Mesleki karşılaşma:** İşyeri ortamında organik-inorganik toz, duman ve gazlarla karşılaşan işçilerde KOAH daha sık görülmektedir. Madenlerde, metal işleri/fırınlarda, ulaşımda, odun/kağıt işlerinde, inşaat/beton işlerinde, tahıl ve pamuk işlerinde, hayvan yemi ile ilgili işlerde çalışan işçilerde ve çiftçilerde KOAH gelişme riski yüksektir. Çalışma ortamı içinde silika ve kadmiyuma bağlı olarak KOAH tanımlanmıştır (8, 12, 14).

**C. Kalıtsal alfa-1 antitripsin eksikliği:** AAT düzeylerinde belirgin azalma ve 30-40 yaşlarında amfizem gelişme riski ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır. Kalıtsal AAT eksikliği, günümüzde KOAH gelişimine neden olduğu bilinen tek genetik anormalliktir. Kuzey Amerika ülkelerinde yapılan çalışmalarda AAT eksikliğinin, KOAH'lı hastaların %1'inden azında hastalık gelişiminden sorumlu olduğu bildirilmiştir (14-16).

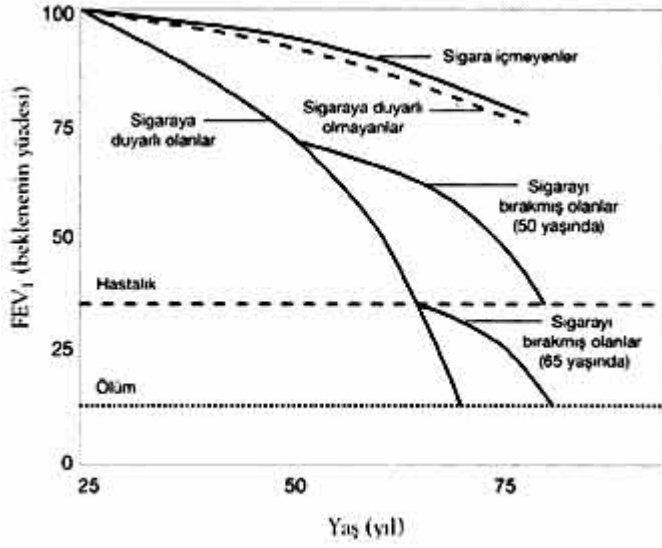
**D. Olası Risk Faktörleri:** KOAH çoğunlukla ileri yaşlarda karşımıza çıkmaktadır. Hava kirliliği, pasif sigara içimi, ailevi ve genetik faktörler, solunum sistemi enfeksiyonları, atopi, hava yolu aşırı duyarlılığı, astım, düşük doğum ağırlığı, beslenme, toraks deformiteleri gibi nedenler KOAH için olası risk faktörlerindedir (12, 14). Çocukluk çağında özellikle de yaşamın ilk yılında geçirilen solunum yolu enfeksiyonları, akciğer gelişimini ve savunma mekanizmalarını olumsuz etkileyerek ileri yaşlarda KOAH gelişimi için risk oluşturur. Özellikle viral enfeksiyonlar (respiratuar sinsityal virüs) enflamasyona zemin oluşturarak yaşamın sonraki dönemlerinde solunum semptomlarında artış ve akciğer fonksiyonlarında azalmaya neden olabilmektedir (12, 17)

**Tablo 1. KOAH'ta risk faktörleri**

Çevresel Faktörler	Kişisel faktörler
Sigara içimi	Alfa-1 antitripsin eksikliği
Aktif sigara içimi	Genetik faktörler
Pasif sigara içimi	Aile öyküsü
Annenin sigara içimi	Etnik faktörler
Mesleki karşılaşmalar	Yaş
Hava kirliliği	Hava yolu aşırı duyarlılığı
Dış ortam	Atopi
İç ortam	Astım
Sosyoekonomik faktörler/yoksulluk	Düşük doğum ağırlığı
Diyetle ilgili faktörler	Semptomlar (aşırı mukus yapımı vb)
Yüksek tuzlu diyet	
Diyette antioksidan vitaminlerin azlığı	
Diyette doymamış yağ asitlerinin azlığı	
Enfeksiyonlar	

#### 2.1.4. DOĞAL SEYİR VE PROGNOZ

Önemli prognostik faktörler; yaş, sigara alışkanlığı ve bazal FEV1 değeridir. KOAH morbidite ve mortalitesinin en önemli belirleyicisi FEV1'deki azalmadır. Bu nedenle KOAH seyri, yıllık FEV1 azalması ile değerlendirilir. Sigara içmeyen sağlıklı kişilerde FEV1 değeri, yaklaşık 35 yaşından sonra her yıl 25-30 ml kadar azalır (Şekil 1). Bu azalma sigaranın zararlı etkilerine duyarlı kişilerde günlük sigara tüketimine paralel olarak daha hızlı olup, yılda 150 ml'ye kadar ulaşabilmektedir. Sigaranın bırakılması FEV1'deki azalma hızını yavaşlatır ve FEV1 azalma hızı, hiç sigara içmemiş aynı yaştaki kişilerdeki değerlere ulaşır. Bu nedenle sigaranın bırakılması hangi yaşta olursa olsun, prognozu olumlu yönde etkilemektedir (12).



**Şekil 1. FEV1, yaş ve sigara ilişkisi.**

Hava yolu obstrüksiyonunun reversibilite özelliği taşıması, prognoz açısından olumlu bir faktördür. Prognoz, özellikle FEV1 değeri beklenenin %50'si olan hastalarda kötüdür. FEV1 değeri 1 litrenin altında olanlarda solunumsal sakatlık gelişir ve oluşan ciddi dispne nedeniyle günlük etkinlikler sürdürülemez. KOAH'ta yaşam süresini kısaltan faktörler Tablo 2'te görülmektedir.

**Tablo 2. KOAH'ta yaşam süresini kısaltan faktörler**

- İleri yaş
- Sigara içmeye devam edilmesi
- FEV1'in <%50 olması
- FEV1'deki azalmanın hızlı olması
- Bronkodilatöre yanıtızsızlık
- Tedavi edilemeyen ileri dereceli hipoksemi
- Kor pulmonale

### 2.1.5. PATOLOJİ

KOAH ile ilgili patolojik değişiklikler büyük (santral) hava yollarında, küçük hava yollarında ve akciğer parankiminde görülür. Buna ek olarak, ağır KOAH'ta pulmoner dolaşım, sağ ventrikül, diyafragma ve diğer solunum kasları da etkilenmektedir (18).

### **Büyük hava yolları:**

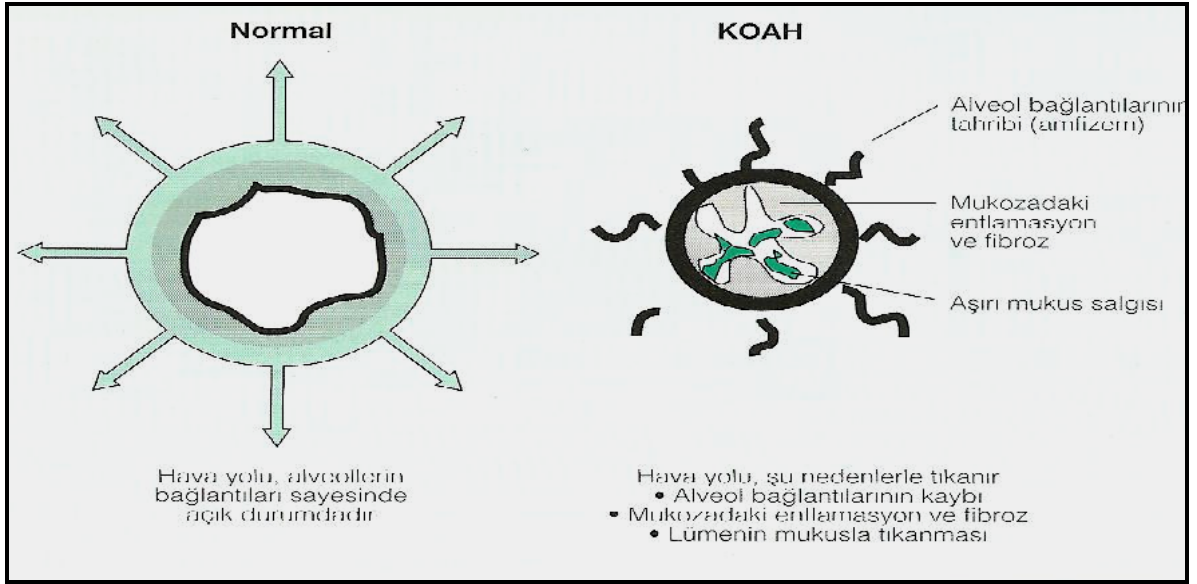
KOAH hastalarının büyük hava yollarında çok sayıda morfolojik değişiklikler tanımlanmıştır. Bunlar; submukozal müköz bezlerde genişleme (hipertrofi), düz kas hiperplazisi, duvarda kalınlaşma, kartilaj atrofisi, enflamasyon ve epitel tabakasına ait değişikliklerdir. Büyük hava yolları epitel tabakasına ait tanımlanan yapısal değişiklikler atrofi, goblet hücrelerinde sayıca artış, fokal skuamöz metaplazi, silli hücre sayısında ve ortalama sil uzunluğunda azalmadır Işık mikroskopuyla incelemede, sıklıkla epitel yüzeyini kaplayan, değişen kalınlıkta mukus tabakası vardır (18, 19).

### **Küçük hava yolları:**

Küçük hava yolları çapı 2 mm ve daha küçük olan membranöz bronşları ve bronşiyollerini kapsar. KOAH'ta hava yolu direnci artışının en önemli nedeni, bu hava yollarında oluşan yapısal değişikliklerdir (7). Bu değişiklikleri tanımlamak için “küçük (periferik) hava yolu hastalığı” veya “kronik obstrüktif bronşiolit” terimleri kullanılır (20).

KOAH olgularında periferik hava yollarında histopatolojik olarak tespit edilen başlıca bulgular; müköz tıkaçlar, goblet hücre metaplazisi, hava yolu duvarında enflamasyon, peribronşiyal fibrozis, düz kas hipertrofisi, bronşiyol-alveol tutunmalarının kaybı, bronşiyollerde daralma ve bükülmedir (21). Küçük hava yollarında enflamasyona bağlı ortaya çıkan yapısal değişiklikler hava yolları duvarının kalınlaşmasına neden olarak lümeninde daralmaya yol açmakta ve hava yolu obstrüksiyonu gelişimine katkıda bulunmaktadır (22). Küçük hava yollarında oluşan peribronşiyal enflamasyon bronşiyol-alveol bağlantılarını hasarlandırır. Bunun sonucunda membranöz hava yollarını açık tutmaya yarayan destek dokusunun kaybı ile erken ekspiratuar kollaps gelişir. Bu patolojik bulgu aynı zamanda amfizemin şiddetinin göstergesidir (20).

KOAH'ta hava yollarındaki patolojik değişiklikler şekil 2'de gösterilmiştir (23).



**Şekil 2. KOAH'da hava yolu patolojisi.**

### **Akciğer parankimi:**

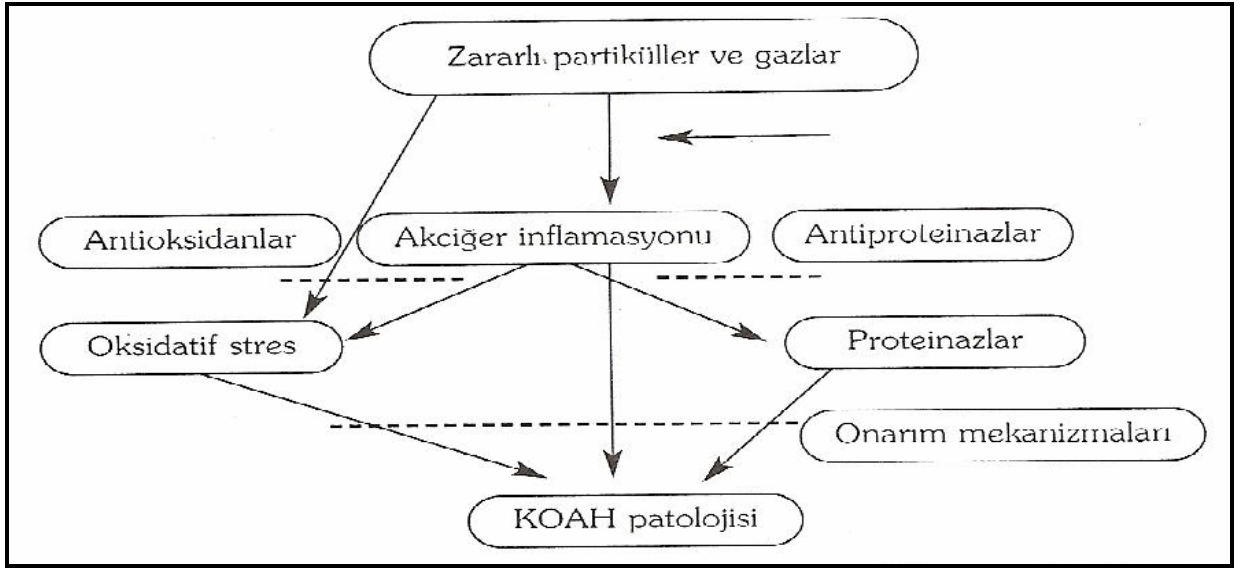
KOAH'ta inflamatuvar olayların akciğer parankiminde neden olduğu patolojik değişiklikler alveol duvar destrüksiyonu ve amfizemdir. 1985 yılından beri amfizemin tanımı “aşırı fibrozis olmaksızın terminal bronşiyollerin distalindeki hava boşluklarının ve alveol duvarlarının kalıcı ve anormal genişlemesi” şeklinde yapılır (24). Ancak son çalışmalarda bazı amfizemli hastaların alveol duvarlarından kollajen artışı ve aktif fibrozis tespit edilmiştir (25).

### **Diğer değişiklikler:**

KOAH'ta alveoler hipoksi gelişimi ile pulmoner arteriollerin medial düz kasları, normalde kas içermeyen distaldeki damarlara doğru yayılır ve intimada kalınlaşma görülür. Bu değişikliklere ek olarak, amfizem nedeniyle pulmoner damar yatağında kayıp gelişir. Oluşan pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikülde dilatasyon ve hipertrofi gelişimine (kor pulmonale) yol açabilir. Bazı olgularda diyafragma atrofisi de görülebilir (14).

### **2.1.6. PATOGENEZ**

KOAH gelişiminde enflamasyon, proteinaz-antiproteinaz dengesizliği ve oksidatif stresin etkili olduğu düşünülmektedir (Şekil 3) (26).

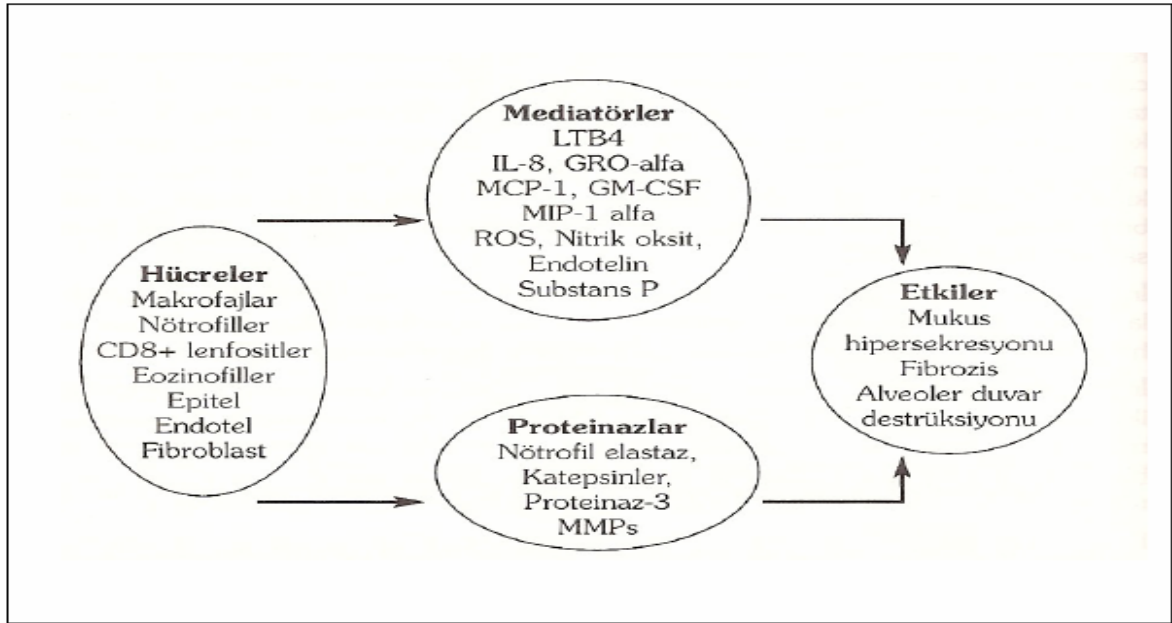


**Şekil 3. KOAH patogenezi**

**A. Enflamasyon:** KOAH patogenezinde kronik enflamasyonun rolü çok önemlidir. Kronik sigara dumanı maruziyeti ile birlikte akciğerin terminal hava yollarına inflamatuvar hücre göçü olmakta, inflamatuvar hücrelerden salınan elastolitik proteinaz ile akciğerde ekstraselüler matriks (ECM) hasarı ortaya çıkmakta, elastik lif ve diğer ECM komponentlerinde efektif olmayan onarım görülmektedir.

Makrofajlar KOAH'ın patogenezinde temel rolü oynar. Hastalardan alınan çeşitli örneklerde, büyük ve küçük hava yollarında, akciğer parankiminde makrofaj sayısında 5–10 kat artış bulunduğu gösterilmiştir. Makrofajlar salgıladıkları tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin 8 (IL-8), lökotrien B4 (LTB4) gibi kemoatraktan mediyatörler ile nötrofilik enflamasyonu artırmaktadırlar. Son yapılan çalışmalarda, hava yolu epiteli ve submukozal bezlerde T lenfosit ve nötrofillerin, submukozada ise T lenfosit ve makrofajların egemen olduğu bir enflamasyon bulunduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalarda, CD8+ T lenfositlerin egemen T lenfosit alt grubu olarak enflamasyonda rol oynadığı, hava yolu enflamasyonu ile hava yolu obstrüksiyonu arasında yakın bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir. Nötrofiller, nötrofil elastaz gibi serin proteazlar salgılayarak mukus hipersekresyonu ve alveol destrüksiyonunda rol oynarlar. T lenfositler perforin, granzim B ve TNF- $\alpha$  salgılayarak sitolize ve alveoler epitelyal hücrelerin apoptozisine neden olurlar (26-29). B lenfositlerin artışı kronik enfeksiyonu veya hastalığın patogenezindeki olası bir otoimmün mekanizmayı düşündürmektedir (30). Çalışmaların çoğu alevlenme sırasında hava yollarında eozinofillerin arttığını göstermektedir (26, 31). KOAH'lı hastalarda

inflatuar hücreler arasında şekil 4’te gösterildiği gibi belirgin bir etkileşim bulunduğu bilinmektedir (26, 32).



**Şekil 4. KOAH’da hücresel mekanizmalar**

**B. Proteinaz-Antiproteinaz Dengesizliği:** Alveol duvar harabiyeti ve ekstraselüler matriks yıkımına yol açan proteolitik enzimler ile akciğer dokusunu koruyan proteolitik enzim inhibitörleri arasındaki dengesizliğin sonucu olarak amfizem gelişir.

Nötrofillerden salgılanan elastaz, katepsin-G, nötrofil proteinaz-3, makrofajlardan salgılanan katepsin-B, katepsin-L, katepsin-S ve her iki hücreden de açığa çıkan matriks metalloproteinazları (MMP) elastin ve kollajen başta olmak üzere alveol duvarının bütün ana bileşenlerini yıkabilme özelliklerine sahiptir.  $\alpha$ -1 antitripsin,  $\alpha$ -2 makroglobülin, sekretuar lökoproteaz inhibitör (SLPI), MMP'nin doku inhibitörleri (TIMP), sitatin-C gibi endojen antiproteinazlar ise artmış proteinaz aktivitesini inhibe ederler (23, 26, 33).

**C. Oksidan-Antioksidan Dengesizliği:** Oksidan maddeler protein, lipid ve nükleik asit gibi çeşitli biyolojik moleküller ile reaksiyona girerek ECM hasarı, hücre disfonksiyonu ve ölümüne yol açarlar. Aynı zamanda  $\alpha$ -1 antitripsin, SLPI gibi antiproteinazları da inaktive ederler. Hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve nitrik oksit, sigara dumanı tarafından oluşturulan veya inflammatuar hücrelerden serbestleşen başlıca oksidanlar olup bunların dışında süperoksit anyonu ( $O_2^-$ ), hidroksil radikali (OH), nitrojen dioksit ( $NO_2$ ) gibi oksidanlar da vardır.

İzoprostan F2 $\alpha$ -III de yine bir oksidan olup akciğerdeki oksidatif stresin in-vivo biyolojik belirleyicisidir, hidrojen peroksit ile birlikte bronkokonstrüksiyon da yapabilir. Oksidandan ürünlere karşı akciğerleri koruyan antioksidan sistemde; başlıca süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz gibi enzimlerle, A, C, E vitaminleri ve sistein gibi kofaktörler vardır (26, 32).

### **2.1.7. FİZYOPATOLOJİ**

KOAH'da görülen fizyopatolojik değişimler (34):

1. KOAH'ta daha çok periferik solunum yollarında daralma, solunum yolu açıklığının korunmasında azalma ve elastik geri çekim basıncında ("elastic recoil") azalmadan kaynaklanan ekspiratuar itici basınçta azalma olur.
2. Ventilasyonun ve kan akımının denksiz dağılımına bağlı olarak arteriyel hipoksemi ve ilerlemiş KOAH vakalarında hiperkapni gelişir.
3. Solunum mekaniğindeki değişikliklere ilave olarak çizgili kas performansındaki azalmalara bağlı olarak egzersiz performansında azalma olur.
4. Ekspirasyonda solunum yollarının aşırı daralması, yüksek volümlerde solunumunu sürdüren KOAH'lılarda aşırı havalanmaya neden olur. Aşırı havalanma ekspirasyon sonu intrinsik pozitif basıncın (PEEP<sub>i</sub>) artmasına ve inspiratuar solunum kasları üzerinde aşırı yük oluşmasına sebep olur. İspiratuar solunum kas yorgunluğu ve güçte azalma meydana gelir.
5. Total akciğer kapasitesi, statik kompliyansın elastik geri çekme basıncı ve difüzyonda azalma olur.

### **2.1.8. KLİNİK**

#### **2.1.8.1. Semptomlar:**

KOAH'ın en önemli semptomları öksürük, balgam çıkarma ve efor dispnesidir. Hastaların büyük çoğunluğu 50 yaş üzerinde, sigara tiryakisi ve erkektir (35). KOAH hastaları, dispne ancak günlük yaşam ve aktivitelerini etkilemeye başladığında, yani FEV1 genellikle %50'lere indiğinde klinisyene başvururlar. İstirahatte dispne çok ciddi bir bulgudur ve ortaya çıktığında FEV1 genellikle %30'unun altındadır. Dispne tek semptom

ise amfizem komponenti ön plandadır (36). Dispneye genellikle hışıltı eşlik eder. Hastaların %75'inde öksürük dispneden önce ortaya çıkar ya da dispne ile birlikte başlar. Öksürük kronik olup genellikle prodüktif ve sabahları daha belirgindir. Öksürüğe eşlik eden diğer önemli bir semptom ise balgamdır. Günlük balgam miktarı 40-50 ml kadardır ve nadiren 60 ml'yi geçer, stabil dönemdeki hastalarda balgam mukoid olup beyaz renktedir. Solunum yolu enfeksiyonları ile semptomların alevlenmesi tipiktir. Zaman zaman KOAH hastalarında hemoptizi ve göğüs ağrısı yakınması olabilir. Özellikle alevlenme esnasında dispne öksürük ve balgam ile birlikte hemoptizi de görülebilir. Göğüs ağrısı, genellikle hastalığın kendisine bağlı olmayıp gelişen bir komplikasyon nedeni ile ortaya çıkar. Hastalık ilerleyip hipoksemi geliştiğinde semptomlara siyanoz da eklenir, anoreksi, iştahsızlık ve kilo kaybı gelişir. Kilo kaybı kötü prognoz göstergesidir (37). Hastalık ilerledikçe gelişen aktivite kısıtlaması hareketsizlik, sosyal izolasyon ve psikiyatrik bozuklukların gelişmesinde etkindir. Hipoksemi hafıza kaybı ve dikkat azalmasına, hiperkarbi ise kognitif bozukluklara neden olur (37, 38).

#### **2.1.8.2. Fizik Muayene:**

Başlangıçta fizik muayene bulguları belirsizdir. Muayene bulguları hava yolu obstrüksiyonunun, pulmoner hiperinflasyonun ve kan gazlarındaki bozulmanın derecesine bağlıdır. Ekspirasyon uzar ve zorlu ekspirasyonda vizing ve ronküsler ortaya çıkar. Hava akımında kısıtlanma ilerleyince, hiperinflasyon belirginleşir, göğüs ön-arka çapı artar. Diyafragma hareketleri ve solunum sesleri azalır (sessiz akciğer), kalp sesleri derinden gelir. Akciğer bazallerinde raller duyulabilir.

Son dönem KOAH'ta dispne çok belirginleşir. Hastalar dispne nedeni ile kesik kesik konuşurlar. Ekspirasyonda büyük dudak solunumu izlenir. Hastalar öne doğru eğik ve elleriyle oturduğu yere tutunup, omuz ve kollarını sabitleştirir ve yardımcı solunum kaslarını kullanacağı bir postür alır. Böylece diyafragmanın düzleşmesi ve aşağı pozisyonu ile paradoksal solunum (inspirasyonda üst batın duvarı içeri çekilir) ve inspiyumun interkostal ve skalen kaslara bağlı olarak devamı sağlanır. Aksesuar solunum kaslarının aktivitesi artmış olup suprasternal ve supraklaviküler fossada çekilmeler görülür. Ciddi KOAH'ta görülen diğer belirtiler inspirasyon sırasında alt lateral göğüs duvarının içeri doğru çekilmesi (Hoover belirtisi), trakeanın aşağı doğru çekilmesi ve pulsus

paradoksus'tur. Palpasyonda göğüs ekspansiyonu kısıtlanmıştır ve vokal fremitus azalmıştır. Ciddi hiperinflasyonda perküsyon ile timpanizm tonu alınır.

KOAH hastalarında sinüzal taşikardi ve aritmi bulunabilir. Sağ ventriküler galo, ikinci sesin şiddetlenmesi, ikinci ses çiftleşmesi, pulmoner ve triküspid kapak yetersizliği üfürümleri duyulabilir. Üfürümler ciddi sağ ventrikül yetersizliği bulgusudur (39). Sağ ventrikül yetersizliğinde juguler venöz distansiyon ve hepatomegali görülebilir. Hepatojuguler reflü pozitif olabilir. Kor pulmonale geliştiğinde siyanoz, boyun venlerinde dolgunluk, karaciğer büyüklüğü, periferik ödem sık görülür. Kor pulmonale olmaksızın da ekspiryumda toraks içi basınç artışı ile boyun venlerinde dolgunluk oluşabilir. Solunum yetmezliği gelişince hiperkapniye bağlı olarak ellerde kaba tremor “asterixis, flapping tremor” görülebilir (6, 40).

## **2.1.9. TANI YÖNTEMLERİ**

### **2.1.9.1. Solunum Fonksiyon Testleri**

Solunum fonksiyon testi (SFT) KOAH'ın tanısında, ağırlığının saptanmasında, tedaviye yanıtın incelenmesinde, prognoz ve etiyolojisinin saptanmasında en sık kullanılan laboratuvar yöntemidir. Tablo 3'te spirometri değerleri kullanılarak yapılan KOAH evrelendirmesi görülmektedir (1, 41). KOAH'daki en belirgin fonksiyonel bulgu ekspiratuvar akım hızlarında azalmadır. Zorlu ekspirasyon eğrisi üzerinde hesaplanan FEV1, kolay ölçülebilmesi ve hava yolu dinamiğini yansıtan parametrelere göre daha az değişkenlik göstermesi nedeniyle, hava yolu obstrüksiyonunun değerlendirilmesinde en çok kullanılan parametredir (6). KOAH'da  $FEV1/FVC < \% 70$  (yaş, kilo ve ırka göre beklenenin) olması gereklidir. Hastaların % 30'unda erken reverzibilite görülür. KOAH'lı hastalarda akciğer volümlerinden total akciğer kapasitesi ve rezidüel volümde artış olurken, vital kapasite azalır. Amfizemin şiddetine bağlı olarak gelişen alveolokapiller yatak kaybı oranınca tek nefes “single breath” karbon monoksit difüzyon kapasitesi azalır ama bu test amfizem için özgül değildir ve hastalığın başlangıcında normal olabilir (6, 42).

**Tablo 3. Spirometrik sınıflandırma**

Şiddeti	Bronkodilatör sonrası FEV <sub>1</sub> /FVC	Beklenene göre FEV <sub>1</sub> (%)
Hafif KOAH	≤ 0.7	≥ 80
Orta KOAH	≤ 0.7	50-80
Ağır KOAH	≤ 0.7	30-50
Çok ağır KOAH	≤ 0.7	< 30

### 2.1.9.2. Arter Kan Gazı

Arter kan gazı (AKG) analizi invaziv bir yöntem olup, FEV<sub>1</sub> <%40 olan olgularda önerilmektedir. Akut alevlenmelerde gelişen solunum yetmezliğinde AKG analizi zorunludur. Sağlıklı bir değerlendirme yapabilmek için örneklerin oda havasında alınması ve oksijen alan hastalarda bu amaçla oksijen uygulamasının en az 30 dakika önceden kesilmesi gereklidir. Başlangıçta oksimetri ile ölçülen arteriyel oksijen saturasyonu (SaO<sub>2</sub>) oksijenizasyon konusunda yeterli bilgi verir. SaO<sub>2</sub> ≤ % 92 olduğunda AKG ölçümüne başvurulur (6, 42, 43).

### 2.1.9.3. Göğüs Radyografisi

KOAH'ı değerlendirmede, duyarlılığı fazla olmasa da çoğunlukla kullanılan yöntemlerden birisi direkt akciğer grafileridir. Ayırıcı tanı ve komplikasyonların değerlendirilmesinde oldukça değerlidir. Amfizem anatomik bir tanımlama olduğundan tanıda radyolojik bulgular önemlidir. Arka-ön grafilerde her iki hemitoraksta havalanmada artış, diyafragmanın aşağıya doğru yer değiştirmesi ve düzleşmesi, retrosternal alanda genişleme, kalp gölgesinin dar ve uzun olması (damla kalp), damar gölgelerinde azalma, özellikle apekslerde büllerin oluşu ve yan grafide sternum arkasındaki havalı bölmenin artışı aşırı havalanma bulguları olup amfizeme özgüdür. Kronik bronşit klinik bir tanımlamadır, bu nedenle çok özgül bir radyolojik görünümü yoktur. Bronkovasküler dallanmada artış (kirli akciğer görünüm) görülebilir. Pulmoner hipertansiyon gelişince hiler damar bölgelerinde belirginlik oluşur. Sağ inen pulmoner arterin maksimum çapının 18 mm'den fazla olması pulmoner hipertansiyona işaret eder (6, 44).

#### **2.1.9.4. Bilgisayarlı Tomografi**

KOAH'ın tanısında bilgisayarlı tomografi, özellikle yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) daha hassas ve özgüdür. Ama rutin takipte önerilmemektedir. YRBT amfizem tipini ve yaygınlığını değerlendirmede faydalıdır. Ayrıca amfizemle karışabilecek kistik değişikliklerin ayırıcı tanısı YRBT ile yapılabilir. Düşük yoğunluklu alanlar amfizem için tipik bulgudur (6, 45).

#### **2.1.9.5. Elektrokardiyografi**

KOAH'a özgü elektrokardiyografi (EKG) değişiklikleri yoktur. Sağ ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonuna dair bulgular olabilir. Aşırı havalanmanın EKG'de sebep olduğu düşük voltaj yanlışlıkla miyokard enfarktüsü tanısı koydurabilir (42).

#### **2.1.9.6. Hemogram**

KOAH'da arteriyel oksijen desatürasyonuna sekonder olarak yetersiz doku oksijenizasyonu sebebiyle eritrositoz gelişir. (6, 42).

#### **2.1.9.7. Balgam İncelemesi**

Stabil kronik bronşitte balgam mukoid olup mikroskopta incelendiğinde makrofaj hakimiyeti vardır. Akut alevlenmede ise balgam pürülan hale gelir ve nötrofil sayısı artar. Balgamın Gram boyama ile incelenmesinde birden fazla mikroorganizma görülebilir. Genelde en yoğun olarak görülen mikroorganizma kaydedilir ve ampirik antibiyotik tedavisi için yol gösterir. Balgam çıkarılırken, üst solunum yollarından kontaminasyonu ve bakterilerin kültürlerde üretilmesinin teknik zorlukları ve zaman alması nedeniyle balgam kültürü tedavi planlaması sırasında rutin kullanılmaz (6).

#### **2.1.10. EVRELEME**

NHLBI/WHO (National Heart, Lung, and Blood Institute / World Health Organization) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop Summary'de hastalığın seyri ve takibi yanında eğitim amaçlı basit ve pratik kullanımlı bir sınıflandırma

yapılmıştır (1). FEV1/FVC<%70 olması obstrüksiyon kanıtı olarak kabul edilmiş ve beklenen değere göre bronkodilatör sonrası FEV1 ölçümlerinin oranları evreleme şiddetini belirlemede kullanılmıştır. FEV1 oranlarına göre;  $\geq$ %80 evre I hafif KOAH, %50-80 evre II orta KOAH, %30-50 evre III ağır KOAH ve <%30 evre IV çok ağır KOAH olarak evrelendirilmiştir.

### **2.1.11. TEDAVİ**

KOAH'da hiçbir tedavi yöntemi akciğer fonksiyonlarındaki azalmayı önleyemez. ATS (6), ERS (46), BTS (42) ve GOLD (1) rehberlerinde tedavi amaçları ve tedavi planı büyük oranda benzerlik göstermektedir. Tedavi amaçları; hastalığın ilerlemesini önlemek, semptomları iyileştirmek, egzersiz toleransını ve yaşam kalitesini artırmak, komplikasyonları ve alevlenmeleri önleyip tedavi etmek, mortaliteyi azaltmaktır. Tedaviye başlarken atılması gereken ilk ve en önemli adım sigaranın bırakılmasıdır. Sigara bırakılması, KOAH gelişme riskini azaltmada ve ilerlemesini durdurmada tek, en etkili ve en ekonomik yoldur. Yaşanılan ortamdaki hava kirliliği, iritan toz ve gazlara maruz kalma, KOAH semptomlarında artışa yol açabilir. KOAH açısından risk olduğu düşünülen iş gruplarında çalışanlara belli aralıklarla spirometrik testler uygulanmalı, maske ve diğer hijyenik önlemler alınmalıdır (1).

#### **2.1.11.1. Farmakolojik Tedavi**

İlaç tedavisinin amacı; semptomların önlenmesi ve kontrolü, alevlenmelerin sıklığının ve şiddetinin azaltılması, komplikasyonların ve solunum yetmezliğinin önlenmesi, sağlık durumunun ve egzersiz toleransının iyileştirilmesidir (1, 47).

#### **Bronkodilatörler**

Bronkodilatör ilaçlar, KOAH'ın semptomatik tedavisinin temel ilaçlarıdır. Bu ilaçlar, ya kalıcı ve kötüleşen semptomları gidermek amacıyla gerektikçe, ya da semptomları önlemek ve azaltmak amacıyla düzenli olarak kullanılır. Oral, parenteral veya inhalasyon

yoluyla kullanılırlar. KOAH'ta yaygın olarak kullanılan bronkodilatör ilaçlar  $\beta_2$ -aganistler, antikolinergikler ve metilksantinlerdir (1).

**$\beta_2$ -agonistler:** Bu grup ilaçlar bronkodilatasyon sağlayıp, semptomları azaltır ve egzersiz dispnesini düzeltirler. Vazodilatör, sekresyonları azaltıcı, mukosilier klirensi artırıcı, nötrofil birikimini ve mediatör salınımını önleyici etkileri vardır.  $\beta_2$  reseptörleri, trakeadan terminal bronşiolere dek hava yolu düz kası, bronş epitel ve submukozal bezlerde bulunurlar.  $\beta_2$ -agonistlerinin kısa ve uzun etkili formları vardır. Tercih edilen kullanım yolu inhalasyondur. Kısa etkili inhale  $\beta_2$ -agonistlerin (terbutalin, salbutamol) etkileri birkaç dakika içinde başlayıp 4-6 saat kadar devam eder, 15-30 dakikada en üst düzeye çıkar. Uzun etkili  $\beta_2$ -agonistler (salmeterol, formeterol) reseptörlere daha uzun süre bağlı kaldıkları için etki süreleri de uzundur. Her iki ilaç yaklaşık 12 saatlik bronkodilatasyon sağlar. Yan etkileri arasında iskelet kaslarında görülen tremor ve kramplar, taşikardi, kardiak aritmiler, hipokalemi sayılabilir (1, 48).

**Antikolinergikler:** Büyük hava yollarında, kısmen de küçük hava yollarında bulunan düz kaslar kolinerjik sinirlerle inerve edilir. Kolinerjik sinirler muskuramik reseptörler yolu ile refleks bronkokonstrüksiyona yol açarlar (49). Antikolinergiklerin etkilerinin başlaması  $\beta_2$ -aganistlerden daha yavaştır. Etkinin başlama süresi 3-30 dakikadır. Zirve etkileri 30-90 dakikada görülür. Etki süreleri 6-10 saattir. Oksitropium bromür, ipratropium bromürden daha uzun etkiye sahiptir. Tiyotropium bromür 1.5-2 saatte pik etkiye ulaşır ve etkisi 10-15 saat sürer. KOAH atağında antikolinergik ajanlar,  $\beta_2$ -agonistlere göre etkileri yavaş başlamasına karşın  $\beta_2$ -agonistler kadar etkili bronkodilatörlerdir. Antikolinergiklerin prostatizm veya mesane boynunda obstrüksiyon, konstipasyon, sekresyonları kurutma ve glokomu presipite etme gibi sistemik yan etkileri mevcuttur (50).

**Metilksantinler:** Metilksantinler KOAH tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Büyük ve küçük hava yollarında etkilidirler.  $\beta_2$ -agonist veya antikolinergiklerden daha az bronkodilatör etkiye sahiptirler. Teofilin ve aminofilin oral veya intravenöz olarak kullanılmaktadır. Teofilin intravenöz uygulamasında önerilen doz, daha önce teofilin almıyorsa 5-6 mg/kg (20 dakikadan daha uzun sürede verilmesi şeklinde) yükleme dozunu takiben, 8-12 mcg/ml serum konsantrasyonu elde edilecek şekilde idame dozudur. Bu doz

genelde 0.5 mg/kg/saat kadardır. Aminofilin dozu teofilin/0.8 olarak hesaplanır. Hastaların durumu stabil olunca uzun etkili oral teofilin preparatlarına geçilir. Teofilinin terapötik kan düzeyi 8 mcg/ml iken yan etkileri ise 20 mcg/ml'de oluşur (6). Teofilinin başlıca yan etkileri; gastrik irritasyon, bulantı, ishal, baş ağrısı, tremor, huzursuzluk, uyku bozukluğu, epileptik kriz ve kardiyak aritmilerdir (8).

## **Glukokortikosteroidler**

Oral veya parenteral kortikosteroidler KOAH alevlenmelerinde kullanılır ve genellikle yarar sağlar. Kronik oral kortikosteroid tedavinin stabil KOAH'da yararlı olduğuna dair kanıtların olmayışı ve bu tedavinin uzun süre kullanımının oluşturduğu ciddi yan etkiler nedeniyle, KOAH'da kronik oral kortikosteroid tedavisi önerilmemektedir. İnhaler kortikosteroidlerin KOAH tedavisindeki yeri hala tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda (51), inhaler steroid tedavisinin KOAH'ta yıllık FEV1 kaybını azaltmadığı gösterilmiştir. Buna karşılık, inhaler steroid tedavisinin bir grup hastada etkili olduğu ve FEV1 değeri beklenenin %50'sinin altında olan hastalarda semptomları, alevlenme sayısını ve şiddetini azaltabildiği bildirilmiştir (1, 3).

ERS uzlaşısı raporuna göre; basamak tedavisinde hafif KOAH'ta inhaler steroid önerilmemektedir. Orta ve ağır KOAH olgularında bronkodilatörlerin kombine kullanımına karşın semptomlar sürüyorsa denemesi önerilmektedir: oral kortikosteroid 0.4-0.6 mg/kg dozunda prednizolon (veya eşdeğeri) 2-4 hafta ya da inhaler steroidler en çok 2000 µg/gün dozunda 6-8 hafta denemeli, semptomatik düzelme yada FEV1'de predikte değer %10'u yada mutlak 200 ml artış varsa minimal doz inhaler steroid ile devam edilmelidir. Yıllık FEV1 kaybı 50 ml'den fazla ise yine inhaler steroid verilebileceği belirtilmektedir (8).

Uzun etkili  $\beta_2$ -agonistle kombine edilen inhaler steroid tedavisinin, bu bileşenlerin tek başına kullanılmasına göre, hem alevlenmelerin azalmasında hem de akciğer fonksiyonu ve sağlık durumunun düzeltilmesinde daha etkili olduğu belirtilmiştir. FEV1 değeri %60'tan düşük hastalarda, uzun etkili  $\beta_2$ -agonisti, inhaler steroid ve bunların

kombinasyonu ile yapılan farmakoterapi, akciğer fonksiyon kaybı hızını düşürmektedir. Kombinasyon tedavisi, pnömoni olasılığını artırır ve mortalite üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır (1, 52, 53).

### **Diğer Farmakolojik Tedaviler**

**Aşılar:** İnfluenza aşıları, KOAH'lı hastalarda ciddi hastalık ve ölümleri %50 oranında azaltabilir. Bu aşılar her yıl, yılda bir kez (sonbaharda) ya da iki kez (sonbaharda ve kışın) yapılmalıdır. Pnömonok aşısının KOAH'lı hastalarda koruyuculuğu tam olarak gösterilememiştir. 65 yaş ve üzerindeki KOAH hastalarında 5 yılda bir yapılması önerilir. FEV1 değeri %40'ın altında olan kişilerde toplumdan edinilmiş pnömoniyi azalttığı gösterilmiştir (1, 4, 54).

**Antibiyotikler:** KOAH'ın enfeksiyöz alevlenmeleri ve diğer bakteriyel enfeksiyonların tedavisi dışında önerilmemektedir.

**Mukolitik (mukokinetik, mukoregülatör) ilaçlar:** Koyu balgamı olan hastaların küçük bir kısmı mukolitiklerden yararlanabilmekle beraber, bu ilaçların yararlarının genel olarak çok az olduğu görülmektedir.

**Antitusifler:** Öksürüğün hava yolunu koruyucu fonksiyonu nedeniyle stabil KOAH'ta düzenli kullanımı önerilmemektedir.

**İmmunoregülatörler:** KOAH alevlenme sıklık ve şiddetinde azalma sağladığını bildiren çalışmalar bulunmasına karşın, uzun dönem etkileri bilinmemesi nedeniyle düzenli tedavide önerilmemektedir.

**Antioksidan ajanlar:** Antioksidanların özellikle N-asetilsistein'in alevlenme sıklığını azalttığı ve tekrarlayıcı alevlenmeleri olan hastaların tedavisinde rolü olabileceği gösterilmiştir.

**Antienflamatuar ilaçlar:** KOAH tedavisindeki rolleri halen açık değildir. Kromolin ve nedokromilin yararları gösterilememiştir.

**Narkotikler:** İleri KOAH'ta dispne hissini azaltılmasında oral ve parenteral opioidlerin etkili olduğu ileri sürülmektedir. Ciddi yan etkileri ve KOAH'ta yararı sınırlı olması nedeniyle terminal dönem dışında tedavide yeri yoktur.

**Alfa-1 antitripsin tedavisi:** Şiddetli kalıtsal alfa-1 antitripsin eksikliği ve kesinleşmiş amfizem tanısına sahip genç hastalarda uygulanabilir. Ancak tedavinin pahalı olması ve birçok ülkede ilacın bulunmaması uygulama zorluğuna neden olmaktadır (1, 3).

#### 2.1.11.2. Diğer Nonfarmakolojik Tedaviler

**Pulmoner Rehabilitasyon:** Egzersizle ilgili sorunlar, ruhsal durumdaki değişiklikler, kas güçsüzlüğü ve kilo kaybı gibi bir dizi akciğer dışı sorunun çözümünü içerir. Hastalığın tüm evrelerindeki KOAH'lı hastalar, hem egzersiz toleransında, hem de nefes darlığı ve yorgunluk semptomlarında sağladığı iyileşme nedeni ile egzersiz eğitim programlarından yararlanırlar (1). Yapılan çalışmalarda pulmoner rehabilitasyon ve fiziksel aktivitenin hastaneye yatış ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (55-59). KOAH'ta düzenli fiziksel aktivitenin veya rehabilitasyon programlarının yararlı etkilerinin mekanizmaları tam olarak belirlenmemiştir (60, 61).

**Oksijen Tedavisi:** Kronik solunum yetmezliği olan hastalarda uzun süreli oksijen uygulamasının (en az 15 saat/gün ) yaşam süresini uzatan tek tedavi olduğu gösterilmiştir. Uzun süreli oksijen tedavisi aşağıdaki özelliklere sahip çok ağır KOAH'lı (evre IV) hastalara başlanır:

- I.  $PaO_2 \leq 55$  mmHg ya da  $SaO_2 \leq \%88$  (hiperkapni eşlik etsin ya da etmesin) veya
- II.  $PaO_2$  55-60 mmHg veya  $SaO_2$   $\%88$  ise aşağıdaki durumlardan biri varlığında
  - a. Pulmoner hipertansiyon kanıtı
  - b. Konjestif kalp yetmezliğini düşündüren periferik ödem
  - c. Polisitemi (hematokrit  $> \%55$ )

Uzun süreli oksijen tedavisinin amacı, deniz seviyesinde ve istirahatte başlangıç PaO<sub>2</sub>'yi en az 60 mmHg'ya yükseltmek ve/veya SaO<sub>2</sub>'nin en az %90 olmasını sağlamaktır. Böylece yeterli oksijen sunumu sağlanarak yaşamsal önemdeki organ fonksiyonları korunacaktır. Uzun süreli oksijen tedavisinin hemodinamik parametrelere olan olumlu etkisinin yaşam süresini uzattığı düşünülmektedir (1, 3).

**Ventilasyon Desteği:** Evre IV KOAH'lı hastaların alevlenmelerinde mekanik desteğin asıl amacı mortalite, morbidite ve semptomları azaltmaktır. Ventilatör desteği negatif ya da pozitif basınçlı cihazların kullanıldığı noninvaziv mekanik ventilasyonla veya invaziv mekanik ventilasyonla sağlanır.

**Cerrahi Tedavi:** KOAH'ta uygulanan cerrahi tedaviler arasında büllektomi, akciğer hacim küçültme cerrahisi ve akciğer transplantasyonu sayılabilir. Bu tedavi ancak seçilmiş KOAH vakalarında uygulanır (1).

GOLD 2009'da önerilen KOAH'ın uzun süreli basamak tedavisi Tablo 4'te özetlenmiştir (1).

**Tablo 4. GOLD 2009 da önerilen KOAH tedavi protokolü**

Evre	Evre 1 (hafif)	Evre 2(orta)	Evre 3 (ağır)	Evre 4 (çok ağır)
Özellikler	FEV1/FVC<%70 FEV1>%80 Semptomlu veya semtomsuz	FEV1/FVC<%70 %50<FEV1<%80 Semptomlu veya semtomsuz	FEV1/FVC<%70 %30<FEV1<%50 Semptomlu veya semtomsuz	FEV1/FVC<%70 FEV1<%30 altı veya kronik solunum yetmezliği veya sağ kalp yetmezliği bulunması
Tedavi	Risk faktörlerinden kaçınma, influenza aşısı + Gerekirse kısa etkili bronkodilatör eklenmesi			
		+ Bir veya birden fazla uzun etkili bronkodilatör ile düzenli tedavi eklenmesi + Rehabilitasyon		
			+ Sık alevlenmeler görülüyorsa glukokortikosteroid eklenmesi	
				+Uzun süreli O <sub>2</sub> tedavisi eklenmesi (kronik solunum yetmezliği varsa) + Cerrahi girişim düşünülebilir.

### 2.1.12. KOAH ALEVLENMESİ

KOAH'ta hastalığın seyri boyunca gözlenen alevlenmeler hastalık progresyonunu artırır, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. KOAH'lı hastalarda hastalıkla ilgili semptomların genellikle kış aylarında şiddetlendiği gözlenmektedir. KOAH'ta alevlenme olarak tanımlanan bu durum, hastaların hastaneye veya acil servislere başvurularında, günlük aktivitelerinin ve dolayısıyla hayat kalitelerinin bozulmasında en önemli nedendir. KOAH alevlenmeleri, sağlık kuruluşları üzerinde büyük bir iş yükü oluştururken, çok ciddi sağlık harcamalarına da yol açmaktadır (62).

### 2.1.12.1. Tanım

Alevlenmeyi tanımlayan “exacerbation” kelimesi Latince’de sert, keskin anlamına gelen “acerbus”dan gelir. “Webster’s Dictionary”de “exacerbation” daha şiddetli, daha fazla ağırlaşmak olarak tanımlanmaktadır (63). KOAH’da alevlenme; stabil KOAH’lı hastalarda dispnede artış, balgam volümünde ve pürülansında artış, öksürükte şiddetlenme, günlük aktivitede azalma ile beraber yüksek ateş ve/veya mental fonksiyonlarda bozulmanın eklenebildiği akut ve epizodik bir kötüleşme dönemidir. KOAH hastası yılda 1-4 kez alevlenme dönemine girer (64). Alevlenmenin temel semptomu nefes darlığında artmadır ve buna genellikle hışıltılı solunum ve göğüste sıkışma eşlik eder. Alevlenmelerde halsizlik, uykusuzluk, uyuklama hali, yorgunluk, depresyon ve konfüzyon gibi özgün olmayan yakınmalar da bulunabilir (65).

Şimdiye kadar yapılan tanımlamalar, alevlenmenin etiyojisine (enfektif-nonenfektif), semptomlardaki artmaya veya sağlık hizmetlerinden yararlanmaya göre yapılmıştır. Alevlenmenin semptomlar bazında tanımlanması ilk kez 1987’de Anthonisen ve ark (66) tarafından yayınlanan, KOAH alevlenmelerinde antibiyotiklerin etkinliğini tanımlamak üzere tasarlanmış olan çalışmada yapılmıştır. Buna göre kabul edilen 3 alevlenme kriteri dispnede artış, balgam pürülansında ve balgam miktarında artıştır. Stabil KOAH’ın sınıflandırma sistemi olmasına karşın, alevlenmeyi sınıflamaya yönelik standardize olmuş bir sistem yoktur. En bilinen sınıflama sistemi, Anthonisen ve ark tarafından tanımlanmış olan ve yukarıda belirtilen üç semptom ve başka diğer semptomları göz önüne alarak yapılmış sınıflamadır. Nefes darlığı, balgam volümü ve pürülansının artışı Tip-1 (ağır dereceli), bu üç semptomdan ikisinin varlığı Tip-2 (orta dereceli) alevlenme olarak tanımlanır. Üç semptomdan birisi ve ek olarak son beş gün içinde geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu, başka bir nedene bağlı olmayan ateş, solunum sayısı ve nabız sayısında (stabil döneme göre) %20 artış olması Tip-3 (hafif dereceli) alevlenmedir (66, 67).

Bir başka sınıflandırma ise 1999 yılında Aspen Akciğer Konferansı sonrasında yayınlanmıştır (66).

a. Hafif alevlenme: Hastanın artan tedavi gereksinimini kendi normal ortamında (ev, işyeri) karşıladığı alevlenmeler.

- b. Orta şiddetli alevlenme: Hastanın artan tedavi gereksinimi için tıbbi yardım aradığı alevlenmeler.
- c. Şiddetli alevlenme: Hastane tedavisini gerektiren alevlenmeler.

### **2.1.12.2. KOAH alevlenmelerinde epidemiyoloji:**

KOAH'ta alevlenme oldukça yaygındır. Fakat hastaların, muhtemelen semptomlarında oluşan sık değişikliklere uyum sağlamalarından dolayı geçirdikleri alevlenmelerin sadece %50'sini hekimlerine bildirdikleri gösterilmiştir (68). KOAH'lı hastalarda yapılan büyük popülasyon çalışmalarında, hafif KOAH'lı hastalarda önemsiz sayıda alevlenme geliştiği, buna karşılık orta-şiddetli hastalarda alevlenme sayısının hasta başına yılda 1.5-2.5 olduğu bildirilmiştir.

Alevlenmelerin tekrarlamasına yol açan risk faktörleri içinde en önemlisi altta yatan hastalığın şiddetidir. Stabil dönemde dispnesi daha fazla olan hastalarda alevlenme sıklığı daha fazladır. FEV1 değeri düşük olgularda alevlenme sıklığının artmasının yanı sıra hastaneye yatma sıklığı da daha fazla bulunmuştur. Daha önce geçirilmiş alevlenmelerin sayısının fazlalığı da sonraki yıllarda alevlenmelerin sık olacağına bir göstergesidir. KOAH'lı hastalarda alevlenme riski aktif sigara içiciler arasında en yüksektir. Sigarayı bırakma alevlenme sıklığını neredeyse 1/3 oranında azaltır (69). Bir diğer faktör ise KOAH ile birlikte diyabet ve kalp hastalığı gibi patolojilerin bulunmasıdır. Ayrıca ileri yaş ve kronik aşırı mukus hipersekresyonu alevlenmeyi kolaylaştırıcı faktörlerdir (62).

KOAH alevlenmelerinde, semptomlar ortalama 7 günde iyileşir. Ancak solunum fonksiyonlarındaki düzelme üç aya kadar uzayabilir (70). Alevlenmenin başlangıcında artmış dispne ve soğuk algınlığı semptomlarının varlığı iyileşme süresini uzatmaktadır. Bu sürenin uzamasında viral enfeksiyonlar kadar alevlenme nedenine yönelik tedavinin yetersizliği veya alevlenme nedeninin sürekliliği de rol oynayabilir. Yapılan bir çalışmada virüs dışı nedenlerle oluşan alevlenmelerin ortalama 6 günde, viral nedenlere bağlı olanların ise ortalama 13 günde iyileştiği bildirilmiştir (71).

KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatırılanlarda mortalite oranı %10-30 arasında değişmekte, mekanik ventilasyona gereksinim gösterenlerde bu oran artmaktadır (72).

Yüksek mortalite riski ile ilişkili faktörler; ileri yaş, yüksek APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) II skoru, başvuru öncesi düşük fonksiyonel durum, düşük PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, hiperkapni, düşük serum albümin düzeyi, düşük BMİ ve kor pulmonale varlığıdır (18, 72, 73).

### 2.1.12.3. KOAH alevlenmelerinde etiyoloji

Alevlenme nedenlerini bilmek hastaların takip ve tedavileri açısından önemlidir (8, 63). Tablo 5’de alevlenme nedenleri gösterilmiştir (8).

**Tablo 5. KOAH alevlenme nedenleri**

<p><b>1. Primer nedenler;</b></p> <p>Trakeobronşial sistem enfeksiyonları (viral, bakteriyel)</p> <p>Hava kirliliği</p> <p>Diğer çevresel faktörler</p> <p>Uzun süreli oksijen tedavisine uyumsuzluk</p> <p>Pulmoner rehabilitasyona uyumsuzluk</p> <p><b>2. Sekonder nedenler;</b></p> <p>Pnömoni</p> <p>Kalp yetmezliği ( sol kalp yetmezliği, kor pulmonale), aritmiler</p> <p>Pulmoner emboli</p> <p>Spontan pnömotoraks</p> <p>Uygun olmayan oksijen tedavisi</p> <p>İlaçlar (sedatif, trankilizan, diüretik, beta blokör vb.)</p> <p>Metabolik hastalıklar (diabetes mellitus, elektrolit bozukluğu vb)</p> <p>Beslenme bozukluğu</p> <p>Diğer hastalıklar (gastrointestinal kanama, cerrahi vb.)</p> <p>Son dönem solunum sistemi hastalığı</p> <p>Nedeni bilinmeyenler</p>
--

KOAH alevlenmesinin en önemli nedenleri trakeobronşiyal enfeksiyonlar ve hava kirliliğidir (8, 32). KOAH alevlenmelerinin yaklaşık %80'inden enfeksiyonlar (%50'sinden

bakteriler, %30'undan virüsler, %5-10'undan ise atipik bakteriyel patojenler) sorumludur. En sık izole edilen bakteriler *H. influenza*, *S. pneumoniae* ve *M. catarrhalis*'dir (74, 75).

*H. influenza*, *S. pneumoniae* ve *M. catarrhalis* sağlıklı insanların üst solunum yolu florasında bulunmaktadır. KOAH'lı hastalarda alt solunum yollarının sterilitesi bu bakterilerle bozulmakta ve bronşiyal sepsis denilen kronik kolonizasyon oluşmaktadır. Hastaların stabil durumlarında ve alevlenme sırasında yapılan bazı karşılaştırmalı çalışmalarda üretilen bakteriler arasında önemli fark olmadığı görülmüştür (76, 77). Ancak KOAH'lı hastalarda izole edilen bakterilerin duyarlı oldukları antibiyotiklerle tedavileri sonrasında semptomların gerilemesi, alevlenmelerde bakterilerin rolü olduğunu desteklemektedir (78). *Pseudomonas aeruginosa* gibi Gram-negatif bakteriler daha çok huzur evinde kalan, sık antibiyotik tedavisi almış ya da yoğun bakım ünitesine ihtiyacı olan, ileri derecede hava akımı kısıtlanması ve bronşektazi gelişmiş hastalarda izole edilebilir (1, 79).

Respiratuar virüslerin %30'lara varan sıklıkta alevlenme nedeni olduğu bilinmektedir. En sık görülen virüsler; *Influenza A*, *Respiratory Syncytial Virus (RSV)*, *Parainfluenza*, *Coronavirus*, *Rhinovirus*, *Adenovirus* ve *Herpes simplex* virüsüdür (80, 81). Serolojik çalışmalarda *Mycoplasma pneumoniae* enfeksiyonu %0–14 (74) gibi oldukça değişken sıklıkta görülürken *Chlamydia pneumoniae* enfeksiyonu %5–34 civarındadır (82).

Virüs ve bakterilerin birlikte neden olduğu enfekte alevlenmeler çok daha şiddetli ve yüksek seviyede enflamasyona neden olmaktadır. Virüsler respiratuar epitelyal hücreler üzerindeki reseptör moleküllerin ekspresyonunu bakterilerin adezyonunu artıracak şekilde değiştirirler. Benzer şekilde viral enfeksiyon öncesi bakteriyel enfeksiyon olması virüs bağlayan konak hücresi moleküllerinin ekspresyonunu artırır. Bu senaryolar mevcut olan enfeksiyonun yeni enfeksiyonu kolaylaştırdığını gösteren olası mekanizmalardır (83).

#### **2.1.12.4. KOAH alevlenmelerinde patogenezi:**

KOAH alevlenmeleri virüs, bakteri ve çevresel kirlenici ajanlarla ortaya çıkan hava yolunda artmış enflamatuar değişiklikler ve fizyolojik kötüleşme ile birliktelik göstermektedir. Alevlenmenin artmış hava yolu enflamasyonu ile birliktelik gösterdiği kabul edilse de alevlenme döneminde ortaya çıkan enflamatuar değişikliklere ait yeterli

bilgi bulunmamaktadır. KOAH alevlenmelerinde etiyolojik ajanlar konusunda yapılan tartışmalar gibi ortaya çıkan patolojik değişiklikler konusunda da bir netlik yoktur.

Özellikle sigara içen KOAH'lı hastalar alevlenmeye eğilimli olmaktadır. KOAH'a bağlı ortaya çıkan alevlenme, önceden var olan bir kronik enflamasyonun ani olarak artışı şeklinde tanımlanabilir. Enfeksiyona bağlı epitelyal hasar, hava kirliliği ya da diğer bilinmeyen nedenler permeabiliteyi değiştirebilir, plazma protein ve sürfaktan kaçacağı olup afferent sinir ve irritan reseptör stimülasyonu ile bronkokonstrüksiyon oluşturabilir. Alevlenmelerde inflamatuvar hücre ve mediatörlerden kaynaklanan enflamasyon, hava yolu duvar kalınlığını arttırmakta, ödem oluşumu ile kas kontraksiyonunu indüklemektedir. Kas kontraksiyonu ve hava yolu duvar kalınlığının artışı, hava yolu çapının daralmasında sinerjistik etki göstermektedir. Hava yolu çapında ortaya çıkan bu değişiklikler daha önceden fonksiyonları bozuk olan hastalarda önemli sonuçlara neden olur.

Kronik bronşitli hastaların bronş epiteli ve lamina propriasında total lökosit (CD45+) sayısı artmıştır. T-lenfositleri (CD3+) ve subgrupları (CD4+ ve CD8+) da kronik bronşitli ve hafif hava akımı kısıtlanması olan hastalarda yükselmiştir. KOAH'lı hastaların bronş mukozalarında T-hücre aktivasyonunu gösteren IL-2 reseptör pozitif hücrelerin sayısı artmıştır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda indüklenmiş balgam örneğinin ve bronşiyal biyopsilerin incelenmesi ile alevlenmesi olan KOAH'lı hastalarda hakim olan hücrenin eozinofil ve enflamasyonun da eozinofilik bir enflamasyon olduğu görülmüştür. Ancak eozinofillerin astımdakinden farklı olarak aktif ve degranüle olmadıkları, IL-5 ekspres etmedikleri ve hareketsiz olarak buldukları görülmüştür. Bu eozinofilinin sebebi kesin olarak açıklanamamış değildir. Ancak solunumsal viruslerin kuvvetli bir eozinofil kemoatraktanı olan eotaksin üretimini indükleyerek eozinofilide rol aldıkları düşünülebilmektedir. Bakteriyel orjinli daha ciddi alevlenmelerde nötrofilik bir inflamatuvar reaksiyonu düşündüren, nötrofil aktivasyonunun belirleyicisi miyeloperoksidaz (MPO) ve nötrofil kemoatraktanı IL-8 hava yolu lümeninde artmaktadır. Ancak bazı yeni çalışmalarda, KOAH'lı hastaların balgam örneklerinde proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6'nın alevlenmesi olanlarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Farklı çalışmalardaki farklı sonuçların nedeni hastalık heterojenitesi, alevlenme nedenleri arasındaki farklılıklar ve hastaların farklı evrelerde bulunması ile açıklanabilir (84, 85).

Hava yollarında ortaya çıkan tüm değişiklikler hava yollarındaki sterilitiyi bozmaktadır. Gerçekten de hava yolundaki bakteri varlığı bu bölgeye daha fazla nötrofil göçüne neden olarak mevcut hastalığın alevlenmesine neden olmaktadır (86).

Nötrofili ve nötrofilik enflamasyon ile hastalığın derecesi arasındaki birlikteliği gösteren bir başka parametre de KOAH alevlenmelerinde nötrofil sayısının artmasıdır. KOAH ciddileştikçe bronşiyal enflamasyon paterni değişmekte ve nötrofillerin hakim olduğu bir enflamasyon karakteri kazanmaktadır. Özellikle oksidan aracılıklı mekanizmalar, alevlenme sırasında artmış nötrofil sekestrasyonuna neden olabilmektedir (87).

#### **2.1.12.5. KOAH alevlenmelerinde klinik ve tanı:**

KOAH alevlenmesi dispne, öksürük, balgam miktarı ve pürülansında akut artışla karakterizedir. Bunlara ateş, taşikardi, halsizlik, kırıklık, uykusuzluk ve konfüzyon eklenebilir. Benzer klinik tabloya neden olabilecekleri için; pnömoni, konjestif kalp yetmezliği, pnömotoraks, plevral efüzyon, akciğer embolisi ve aritmilerle ayırıcı tanı yapılmalıdır.

Alevlenmenin şiddeti alevlenme öncesi hastanın tıbbi öyküsüne, semptomlara, fizik muayene bulgularına, akciğer fonksiyon testlerine, AKG değerlerine ve diğer laboratuvar testlerine dayanılarak değerlendirilir. Öyküden, klinik durumdaki bozulmanın veya yeni semptomların süresi, geçen yıl içinde geçirilen alevlenmelerin veya alevlenme nedeniyle hastaneye yatışların sayısı ile halen kullandığı tedavinin öğrenilmesi önemlidir. Şiddetli alevlenmelerde, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, paradoksal göğüs duvarı hareketi, yeni başlayan veya kötüleşen siyanoz, periferik ödem gelişimi, hemodinamik stabilitede bozulma, sağ kalp yetmezliği bulguları ve bilinçte azalma gözlenebilir.

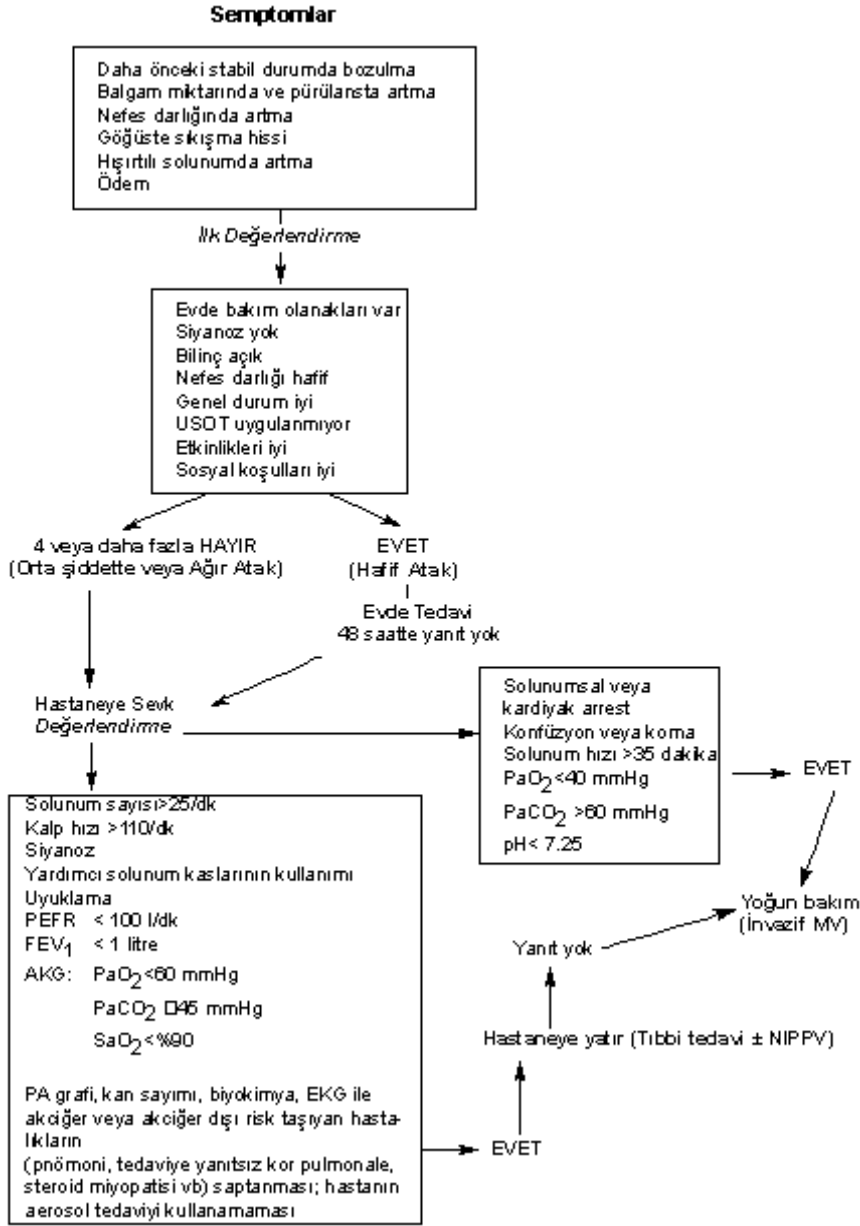
KOAH alevlenmesi geçiren bir hastada, alevlenmenin enfeksiyöz bir nedenle mi yoksa enfeksiyon dışı bir nedenle mi oluştuğunu klinik olarak belirlemek, özellikle stabil dönemde öksürük ve balgam yakınmaları olan hastalarda oldukça güçtür. Balgam rengi ve kıvamına veya bazal dispne düzeyindeki değişikliğe ilişkin hastalardan alınan bilgiler oldukça kuşkuolu olabilir. KOAH alevlenmesi geçiren 121 hastada yapılan bir çalışmada, yeşil-pürülan balgamı olan hastaların %84'ünde, beyaz-mukoid balgamı olan hastaların ise

%38'inde balgam bakteri kültürlerinin pozitif olduğu bildirilmiştir. Aynı hastaların alevlenmeden 2 ay sonra stabil dönemlerinde yapılan incelemede ise pürülan balgama sahip olanlarla (%38) mukoid balgama sahip olan (%41) stabil KOAH'lı hastaların balgam bakteri kültürlerinde pozitiflik oranlarının benzer olduğu izlenmiştir (88). Bu bulgulara dayanarak araştırmacılar, alevlenme döneminde yeşil (pürülan) balgamın bakteriyel bir alevlenmeyi göstermede duyarlılığını %94.4, özgüllüğünü %77 olarak bildirmişlerdir.

#### **2.1.12.6. KOAH alevlenmelerinde algoritma**

Alevlenme geçiren hastada ilk değerlendirmede alevlenme şiddeti saptanıp, nerede tedavi edilmesi gerektiğine karar verilmelidir (1). Alevlenmelerin büyük bir kısmı hafif olup evde tedavi edilebilirse de, ağır alevlenme tedavilerinin hastaneye yatırılarak yapılması daha uygundur. Çok şiddetli ve yaşamı tehdit eden alevlenmelerde hasta doğrudan yoğun bakım birimine yatırılmalıdır.

Akut alevlenme kuşkusunda ve alevlenme şiddetinin belirlenmesinde değerlendirilmesi gereken başlıca semptomlar, muayene ve laboratuvar bulguları ile hastaneye yatış endikasyonları şekil 5'te verilmiştir (89).



**Şekil 5. KOAH'ta alevlenmenin değerlendirilmesi**

### 2.1.12.7. KOAH alevlenme tedavisi

**Sekresyonların kontrolü:** Hastanede tedavi gören KOAH hastalarında hava yolu sekresyonlarının mobilizasyonuna yönelik en etkili yaklaşım, kontrollü öksürük ve zorlu ekspirasyon tekniğidir. İlaçsız aerosol tedavisi (hümidifikasyon), elle veya mekanik olarak yapılan göğüs perküsyonu, vibrasyon, sarsma ve postüral drenaj gibi göğüs fizyoterapisi yöntemleri, sistemik aşırı hidrasyonun etkileri konusunda yeterli kanıt yoktur. Nazotrakeal aspirasyon, aşırı sekresyonu olan hastalarda nadiren ve kısa süreli olarak uygulanabilir (4).

**Oksijen tedavisi:** KOAH alevlenmesi sırasında hipoksi temel olarak ventilasyon/perfüzyon dengesizliğinin sonucudur ve yaşamı tehdit edebilir (90). Bu durum tipik olarak düşük akımda uygulanan O<sub>2</sub> tedavisine yanıt verir (91). Akut alevlenme sırasında solunum yetmezliğinin kötüleşmesinin en önemli riski eş zamanlı hiperkapni ve hipoksemi gelişmesidir (92). Ağır akut alevlenmesinde O<sub>2</sub> nazal kanülle, Venturi maskesiyle veya mekanik ventilasyonla verilir. Amaç PaCO<sub>2</sub> 10 mmHg'dan fazla artmadan ve pH<7.25 olmadan, PaO<sub>2</sub>'yi 60 mmHg'nın veya SaO<sub>2</sub>'yi %90'ın üstüne çıkarmaktır. O<sub>2</sub> tedavisine düşük akımla (nazal kanülle 1-2 l/dk, Venturi maskesi ile FiO<sub>2</sub> %24 olarak) başlanmalı, AKG'nın izlenmesi ile akım hızı ayarlanmalıdır (1).

**Bronkodilatör ajanlar:** Kısa etkili inhale β<sub>2</sub> agonistler ve antikolinergik bronkodilatörler KOAH alevlenmeleri sırasında semptomları hafifletmek ve hava akım obstrüksiyonunu iyileştirmek için hala tedavinin başlıca dayanak noktasıdır. Kısa etkili β<sub>2</sub> agonistler antikolinergiklerle karşılaştırıldığında her iki tür tedavide de alevlenme sırasında FEV<sub>1</sub>'de önemli düzelmeler olduğu görülmüştür. Akut KOAH alevlenmesinde uzun etkili β agonistlerin (salmaterol ve formoterol) kullanımıyla ilgili çok sınırlı veri mevcuttur. Günümüzde alevlenme tedavisinde bronkodilatör tedavi ile eksik ya da yetersiz yanıt alındığında teofilin ikinci basamak intravenöz tedavi olarak önerilmektedir. Ancak bir meta-analiz metilksantinlerin KOAH alevlenmesi olan hastalarda akciğer fonksiyonu, klinik sonuçlar ve semptomlar bakımından anlamlı yararlar göstermediğini, fakat bulantı ve kusmayı anlamlı derecede artırdığını göstermiştir (93).

**Kortikosteroidler:** Alevlenmeler hava yolu enflamasyonunda artış ile ilişkilidir, bu yüzden antiinflamatuvar kortikosteroid tedavisinin kullanımı mantıklıdır (94). Yapılan çalışmalar bu ajanlarla kısa süreli bir tedavinin KOAH alevlenmeli hastalarda spirometrik değerleri iyileştirdiğini ve relaps oranını azalttığını göstermiştir (79, 95-97).

**Mukolitikler ve antioksidanlar:** Kronik balgam çıkaran KOAH hastalarında alevlenmeler daha sıktır (98). Bu durum olası bir terapötik hedef olarak balgam modifikasyonunu gündeme getirmektedir. Akut KOAH alevlenmelerinde farklı mukolitik ajanların ele alındığı çalışmaların sonucunda, FEV<sub>1</sub>'de düzelme veya alevlenme süresinin kısalmasına etkileri olmadığı saptanmıştır (79, 99). Mukolitikler ile semptomlarda hafif düzelme olduğu görülmektedir (99). Akut alevlenme dışında KOAH'da, mukolitiklerin rutin kullanıldıklarında akut alevlenme sayısında azalma ve hastalık gün sayısında azalma

yaptıkları bulunmuştur (100, 101). Pozitif sonuçların birçoğu, invivo koşullarda anlamlı antioksidan etkisi olduğu gösterilen N-asetilsistein (NAC) kullanımına bağlı bulunmuştur. NAC kullanılarak yapılan “N-asetilsisteine randomize edilen bronşitte maliyet-yararlılık çalışması”nda aynı bulgular elde edilememesi daha fazla prospektif veriye ihtiyaç olduğunu göstermektedir (102).

**Göğüs fizyoterapisi:** KOAH alevlenmesi sırasında fizyoterapist/solunum terapistlerinin uyguladığı göğüs üzerine mekanik perküsyon, akciğer fonksiyonlarının ve semptomların düzelmesinde etkili değildir. Ayrıca, göğüs perküsyonundan sonra FEV1’de geçici bir düşüklüğün bile olabileceği bildirilmiştir. Alevlenme sonrasında düzenli pulmoner rehabilitasyon ve fiziksel aktivitenin yararları bildirilmiştir (79).

**Yardımcı ventilasyon:** Alevlenmede gelişen ilerleyici hava yolu obstrüksiyonu ventilasyonu ve oksijenasyonu bozabilir ve bu koşullarda uygulanan oksijen tedavisi yetersiz kalabilir. Böyle bir durumda, hastayı akut solunum yetmezliği (ASY) boyunca kısa süreli desteklemek ve ventilasyonu kronik olarak bozulmuş olan hastanın fonksiyonel durumunu ve gaz alışverişini düzeltmek amacı ile yardımcı ventilasyon uygulanır. Hastanın bilincinde, ventilasyon çabasında, solunumsal asidozda ve hipoksemide bozulmanın giderek ağırlaşması durumunda, bu tedavi yaklaşımına gereksinim doğar. Yardımcı ventilasyonun amacı solunum kasları üzerindeki yükü hafifletmek, solunum işini azaltmak ve ilerleyici solunumsal asidozu düzeltmektir.

KOAH zemininde gelişen ASY tedavisinde ya invaziv olarak (endotrakeal entübasyonla) veya invaziv olmayan yolla (burun-yüz maskeleri ile) pozitif basınç verilerek yardımcı ventilasyon sağlanır. İnvaziv olmayan yardımcı ventilasyon uygulamasının (Noninvasiv Positive Pressure Ventilation-NIPPV), endotrakeal entübasyona gereksinimi, hastanede kalış süresini ve mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir. Bu nedenle, akut KOAH alevlenmelerinde gelişen hiperkapnik solunum yetmezliği tedavisinde uygun olgularda ilk aşama tedavi olarak NIPPV düşünülebilir. Ancak, bu tedavi yaklaşımı gerekli altyapı ve deneyimli personel bulunan merkezlerde uygulanmalıdır.

NIPPV’nin yetersiz kaldığı veya uygulanamadığı ASY’li olgularda (mental bozukluk, hemodinamik denge bozukluğu, aşırı sekresyon vb), hastaların entübe edilerek mekanik

ventilasyona bağlanması gerekebilir. Entübasyona bağlanan bu hastalarda nozokomiyal pnömoni, sinüzit, barotravma ve bazı laringotrakeal komplikasyonlar gelişebilir. O nedenle hastada koma, kardiyak veya solunumsal arrest yoksa invazif olmayan ventilasyon (NIMV) tercih edilebilir (4).

**KOAH alevlenmelerinde antibiyotik tedavisine yaklaşımlar:** Gelenekçi yaklaşıma göre, bakterilerin alevlenmelerdeki rolünün çok iyi aydınlatılmadığı günümüzde sadece ateşin eşlik ettiği alevlenmelerde ve şiddetli alevlenmelerde antibiyotik tedavisi kullanılabilir. O nedenle KOAH alevlenmelerinde 5-7 gün süre ile amoksisilin (500 mg tablet 3x1) veya doksisisiklin (100 mg tablet 2x1)'in verilmesinin yeterli olduğu görüşü hakimdir (Tablo 6). Diğer bir görüş ise KOAH alevlenmelerinin genellikle antibiotik tedavisine gereksinim gösterdiğini ileri sürmekte, dispnede, balgam miktarı ve prülansındaki artışın bir bakteriyel alevlenmeyi işaret ettiğini ve bu hastalara antibiotik tedavisinin uygulanması gerektiğini önermektedir. KOAH alevlenmesine sahip hastaları risk gruplarına göre sınıflandırmak, tedavi ile ilgili olumsuz sonuçları önlemek bakımından hekimlerin uygun antibiotik seçmelerini kolaylaştıracaktır. Tedavinin başlangıcında uygun bir antibiyotiğin seçimi için değişik sınıflandırmalar önerilmiştir (103).

**Tablo 6. KOAH alevlenmelerinde önerilen antibiyotikler**

<b>Geleneksel antibiyotikler</b> Amoksisilin Tetrasiklin Doksisisiklin Trimetoprim-sülfametoksazol
<b>Yeni antibiyotikler</b> Amoksisilin/klavulanat Yeni makrolidler; Azitromisin, klaritromisin, diritromisin Yeni sefalosporinler; Sefaklor, Sefiksim, Sefpodoksim, Sefuroksim, Sefprozil, seftibuten, lorakarbef Yeni kinolonlar; Siprofloksasin, levofloksasin, gatifloksasin, moksifloksasin

**Evde alevlenme tedavisi:** Hafif alevlenmelerin evde tedavisi mümkün olabilir.

### 1. İlaç Tedavisi

- a. Antibiyotik tedavisi (dispne, balgam miktarı ve/veya pürülansı artmışsa)
- b. Bronkodilatör tedavi: Bir bronkodilatör ilaçla (inhaler  $\beta_2$  agonist veya antikolinergik) tedaviye başlanılır. Daha önce kullanıyorsa dozu ve sıklığı artırılır. Tedaviye yeterince yanıt alınmadığında iki bronkodilatör ilaç kombine edilir.
- c. Kortikosteroid tedavi: Hastada belirgin vizing varsa veya tedaviye yeterince yanıt alınmadığında kısa süreli (1-2 hafta) 0.4-0.6 mg/kg/gün prednizolon tedavisi verilebilir.
- d. Sedatif ve hipnotiklerden kaçınılır.

### 2. Destek tedavisi

- a. Hastalara balgam çıkarmaları önerilir. Bu amaçla etkin öksürmeye teşvik edilir. Yeterli sıvı almaları tavsiye edilir.
- b. Yukarıda uygulanan tedaviden 48 saat sonunda yanıt alınmazsa veya hasta bu süre içinde kötüleşirse hastanın bir hekime veya sağlık kuruluşuna başvurması gerekir.
- c. Semptom ve bulgular iyileşirse tedaviye aynen veya dozu azaltılarak devam edilir (1, 4).

**Hastanede alevlenme tedavisi:** Basamaklı tedavi yaklaşımı uygulanır.

### A. Orta-ağır alevlenmelerin hastane tedavisi

1. Semptomların şiddetini tayin et, kan gazları ve akciğer grafisini değerlendir.
2. Kontrollü oksijen tedavisi
3. Bronkodilatör tedavi.
  - $\beta_2$  agonist başlanılır veya mevcut tedavinin dozu / sıklığı artırılır. Örneğin, ölçülü doz inhaler (ÖDİ) ile 1.5 ile 2 saatte bir 6-8 püskürtme veya her 1.5-2 saatte bir doz inhalasyon solüsyonu nebulizatör ile uygulanır. Hemen yanıt alınmazsa,
  - Ek olarak ipratropium bromid başlanılır veya mevcut tedavinin dozu/sıklığı artırılır. ÖDİ ile 3-4 saatte bir 6-8 püskürtme veya 4-8 saatte bir 0.5 mg inhalasyon solüsyonu uygulanır.
  - Şiddetli vakalarda serum düzeylerinin 8-12  $\mu\text{g/mL}$  olmasını sağlayacak teofilin dozu IV yolla uygulanır. Aminofilin dozajı:

- a. Daha önce teofilin kullanmayan veya klerensi etkileyecek herhangi bir durumu olmayanlarda başlangıçta 5-6 mg/kg yükleme dozu minimum 20 dakikada verilir. İdame dozu 0.5 mg/kg/saattir.
- b. Teofilin klerensini etkileyecek bir durum olduğunda yükleme dozu 2.5 mg/kg olarak toplam 300 mg'dir. İdame dozu ise hasta semptomatik olmadığı veya serum konsantrasyonu <10 mg/mL olmadığı sürece 400mg/gün'ü geçmemelidir.
4. Kortikosteroidler: Ağır bir alevlenmede oral veya IV yolla 0.5-1 mg/kg/gün dozunda prednizon (veya eşdeğeri) uygulanır. Tedavi IV formdan oral forma geçilerek uygun bir sürede (1-2 hafta) azaltılarak kesilir.
5. Antibiyotikler: Bakteriyel enfeksiyon bulguları varsa oral olarak bazen de IV olarak uygulanır.
6. Diğer Önlemler:
- Balgam viskozitesi çok fazla ise fizyoterapiyi düşün ve/veya kendi kendine balgam temizliği
  - Sıvı dengesi ve beslenme kontrol edilir
  - KOAH ile eş zamanlı bir hastalık varsa tedavi edilir.
  - Profilaktik heparin tedavisi düşünülebilir.
  - Hasta yakın izleme alınır.

## **B. Hayatı tehdit eden alevlenmelerin tedavisi**

1. Uygulanan tedaviye rağmen hasta iyileşmemişse, ancak koma, kardiyak veya solunumsal arrest yoksa (A) maddesinde belirtilen medikal tedaviye ek olarak yüz veya burun maskesiyle CPAP veya BİPAP ile noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) uygulanır.

2. Hastada koma, kardiyak veya solunumsal arrest varsa, solunum hızı>35 dakika ise, yukarıda belirtilen tedavi yetersiz kalmışsa, PaO<sub>2</sub><40 mmHg, PaCO<sub>2</sub>>60 mmHg, pH<7.25 ise, kardiyovasküler komplikasyonlar (hipotansiyon, şok, kalp yetmezliği) varsa, diğer komplikasyonlar (metabolik anormallikler, sepsis, pnömoni, pulmoner embolizm, barotravma, yoğun plevral efüzyon) varsa, yardımcı solunum kas kullanımı ve paradoksal abdomen hareketinin eşlik ettiği şiddetli dispne varsa (A) maddesinde belirtilen yoğun tedaviye ek olarak endotrakeal entübasyon ve invaziv mekanik ventilasyon uygulanır.

(A) bölümündeki tedavi ile ilk 30 dakikada semptom ve bulgularda düzelme olur ve PaO<sub>2</sub>>60 mmHg olursa tedaviye devam edilir. Hasta her 4 saatte bir yeniden

değerlendirilip taburcu etme kriterlerine ulaşıldığında uzun süreli tedavi planlanıp taburcu edilir. Eğer bu izlenen tedaviye rağmen ilk 30-60 dakika semptom ya da bulgularda düzelme olmaz, PaO<sub>2</sub><60 mmHg ise FiO<sub>2</sub> kademeli olarak artırılır ve 30 dakikada bir AKG'si değerlendirilir. Bu şekilde PaO<sub>2</sub><60 mmHg olursa NIMV'ye geçilir. FiO<sub>2</sub>'nin artırılmasına ve NIMV'ye rağmen PaO<sub>2</sub> < 40 mmHg ise, PaCO<sub>2</sub> artarsa ya da pH < 7.25 ise hastaya invaziv mekanik ventilasyon (IMV) uygulanır (1, 4).

**NIMV:** KOAH alevlenmelerinde yapılan kontrollü çalışmalarda NIMV başarı oranı %80-85 olarak bulunmuştur. NIMV ile pH'ta yükselme, PaCO<sub>2</sub>'de azalma, tedavinin ilk 4 saatinde dispne ağırlığında azalma ve hastanede yatış süresinde kısalma bildirilmiştir.

NIMV endikasyonları aşağıda belirtilmiştir (104) (Bu ölçütlerden en az ikisi bulunmalıdır):

- Orta veya şiddetli nefes darlığı ile seyreden solunum sıkıntısı
- pH < 7.35 veya Pa CO<sub>2</sub> > 45 mm Hg olması
- Solunum sayısının dakikada 25'ten fazla olması

NIMV'un kontrendike olduğu durumlar:

- Solunum arresti
- Kardiyovasküler instabilite (hipotansiyon, aritmi, miyokard infarktüsü)
- Somnolans, mental bozukluk, kooperasyon olmaması
- Yüksek aspirasyon riski, visköz ya da koyu sekresyonlar
- Geçirilmiş yüz veya gastroözofagial operasyonlar
- Kraniofasial travma, kalıcı nazofarengeal anomaliler
- Ciddi obesite

**IMV:** Bronkokonstrüksiyon, hava yolu enflamasyonu, artmış mukus sekresyonu ve elastik recoil kaybı ekspiryumda ciddi oranda bir hava hapsine ve dinamik hiperinflasyona neden olur. Dinamik hiperinflasyon sonucunda ortaya çıkan intrensek veya oto pozitif end-ekspiratuar basınç (PEEP), solunum işini artırarak zamanla inspirasyon kaslarının yetersizliğine ve solunum yetmezliğine neden olacaktır. Bu durumda İMV endikasyonu doğmaktadır.

IMV endikasyonları (104):

- Yardımcı solunum kaslarının kullanıldığı şiddetli nefes darlığının olması
- Solunum sayısının dakikada 35'in üzerinde olması
- Yaşamı tehdit eden hipoksemi ( $\text{Pa O}_2 < 40 \text{ mm Hg}$  veya  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ )
- Ciddi asidoz ( $\text{pH} < 7.25$ ) ve hiperkapni ( $\text{PaCO}_2 > 60 \text{ mm Hg}$ )
- Solunum arresti
- Somnolans, mental durumda bozulma
- Kardiyovasküler komplikasyonlar (hipotansiyon, şok, kalp yetersizliği)
- Diğer komplikasyonlar (metabolik bozukluklar, sepsis, pnömoni, pulmoner emboli, barotrauma, masif plevral efüzyon)
- İnvazif olmayan mekanik ventilasyonda başarısızlık

**Alevlenmede taburcu etme kriterleri:** Hastanede tedavi için belirlenmiş ideal bir süre yoktur, bu hastaya göre değişir.

- 1) İnhaler  $\beta_2$  agonist tedavisine 4 saatten daha uzun sürede gereksinim duyulması
- 2) Alevlenme öncesi yürüyebilen hastanın tedaviden sonra odanın bir başından öbür başına yürüyebilmesi
- 3) Yemek yiyebilmesi ve nefes darlığı nedeniyle uykudan sık sık uyanmaması
- 4) Parenteral tedavi kesildikten sonra 12-24 saat içinde klinik stabil olması
- 5) Arteriyel kan gazlarının son 12-24 saat içinde stabil olması
- 6) Hastanın veya hastaya evinde bakacak kişilerin ilaçları hatasız olarak kullanmayı öğrenmiş olması
- 7) Hastanın, ailesinin ve hekimin hastanın evde başarı ile tedavi edilebileceğinden emin olması

Hastanın 4-6 hafta sonra yapılan ilk kontrolünde normal yaşantısına uyum sağlama yeteneği, önerilen tedaviyi yeterli kullanıp kullanmadığı sorgulanmalı, FEV1 ölçümü, inhalasyon tekniklerinin kontrolü yapılmalı, uzun süreli oksijen tedavisi ve/veya evde nebulizatör cihazı konusunda değerlendirilmelidir (1, 4, 89).

## 2.2. PCR ( Polymerase Chain Reaction, Polimeraz Zincir Reaksiyonu)

### 2.2.1. Tanım

PCR teknolojisi, günümüzde kullanılan moleküler biyolojik yöntemlerden birisidir. 1986'da otomatize duruma getirilmiştir. PCR, nükleik asitlerin invitro şartlarda replikasyonu için geliştirilmiş bir test tüp sistemidir. Bakteri, virus, parazit ve protozoon gibi hastalık etkenlerine ait hedef nükleik asit zincirlerinin primer adı verilen sentetik oligonükleotid diziler ve ısıya dayanıklı polimeraz enzimleri kullanılarak çoğaltılmasını (amplifikasyonunu) sağlayan, oldukça özgün ve güvenilir bir tekniktir (105-107).

PCR, DNA'nın ortamda polimeraz enzimi ve DNA sentezi için uygun maddeler bulunması halinde karışıt sıraları sentezleyebilme yeteneğinden faydalanılarak oluşturulan bir reaksiyondur. DNA ve RNA dizilerinin sayısal olarak artırılması esasına dayanan PCR'nin en önemli yönü, özel bir DNA dizisi seçip çoğaltarak istenmeyen dizilerin ortaya çıkmasını önlemesidir. Bu özellik sadece dizinin tanınmasını kolaylaştırmakla kalmaz, ayrıca DNA'nın analiz edilmesini de sağlar (108, 109).

PCR'nin tıp ve diğere bilim alanlarında oldukça yaygın olarak kullanılmasında önemli rol oynayan faktörler arasında, sıcaklığa dirençli bir DNA polimeraz enziminin bulunması ve Thermocycler PCR cihazlarının geliştirilmesi sayılabilir. PCR'nin başlıca kullanım alanları; mikrobiyolojik çalışmalar, adli tıp ve genetik bozuklukların belirlenmesi olarak özetlenebilir. Özellikle mikrobiyolojide kültürü yapılamayan birçok mikroorganizmanın direkt tanısında oldukça başarı sağlamaktadır.

### 2.2.2. PCR'nin bakteriyolojide kullanımı

1. Kültürü yapılamayan bakterilerin oluşturduğu enfeksiyonların tanımlanması veya kısa sürede tanı konulması (*M. leprae*, *Treponema pallidum*, *Chlamydia trachomatis*, *Tropheryma whippelii*, *Alloiococcus otitidis*, *Borrelia burgdorferi*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Coxiella burnetti* gibi)
2. Antibiyotik almış olan hastalarda veya stoklanmış örneklerde tanı konulması
3. Bakterilerin toksijenik suşlarının ayırt edilmesi
4. İnvaziv olmayan metotlar kullanarak erken tanı konulması

5. Bulaşıcı özelliği fazla olan patojenlerin araştırılması (Brucella ve veba gibi)
6. Antimikrobiyal direncin saptanması
7. Bakterilerin tiplendirilmesi (110)

### 2.2.3. PCR'nin temel bileşenleri

Standart bir PCR protokolü yoktur. Bileşenler çoğaltılacak DNA bölgesinin özelliklerine göre değişir.

1. **Matris veya kalıp DNA:** PCR için başlangıç materyali çoğaltacak baz dizisine sahip genetik materyaldir (111).
2. **Primerler (oligonükleotidler):** İşaretlenmiş 4-10 nükleotidden oluşmuş diziler (sekanslar) olup sentez için basamak oluşturan, DNA'yı PCR ile amplifiye edebilmek için kullanılan, başlatıcı yardımcı oligonükleotidlere primer denir (105, 112).
3. **Polimeraz enzimleri:** 1987'de bulunan termofilik bir bakteri olan *Thermus aquaticus*'dan elde edilen sıcaklığa dirençli DNA polimeraz enzimi (Taq-DNA polimeraz) ve modifikasyonları neredeyse tüm DNA amplifikasyonlarında kullanılır. Enzim tipinin seçimini yapılacak amplifikasyonun koşulları belirler. Bir tek enzim kullanıldığı gibi kombinasyon da oluşturulabilir (105, 112).
4. **Deoksinükleotid-Trifosfat (dNTPs) karışımı:** Nükleik asit veya yeni DNA sarmallarının sentezlenebilmesi için dATP, dTTP, dGTP, dCTP olarak bilinen 4 tip dNTPs gereklidir. Sentezlenecek hedef DNA'nın uzunluğu, sayısı, siklusun kaç kez tekrarlanacağı doğrudan dNTPs miktarı ile ilişkilidir.
5. **Tampon solüsyonlar:** Uygun pH ve iyon koşullarını sağlayan tampon karışımı gereklidir. 10 mM Tris (pH: 8.4), 50mM KCl, 1.5mM MgCl<sub>2</sub>, jelatin, %0.01 NP<sub>4</sub>O ve Tween 20'dir.
6. **Reaksiyon koşulları:** Zaman, sıcaklık ve siklus sayısı hangi DNA'nın hangi primer ile amplifiye edileceğine bağlıdır (105, 106).

#### 2.2.4. PCR işlemi ve prensipleri

PCR işlemi sıcaklık, zaman ve siklus sayıları istenebildiği gibi ayarlanabilen özel cihazlar yardımıyla gerçekleşir. Klasik PCR üç temel basamakta gerçekleşir:

1. Denatürasyon (ayırışma): Bu ilk aşamada DNA molekülünün çift zincirli yapısı yüksek ısı yardımıyla birbirinden ayrılır. Çoğunlukla 94°C-97°C arasında uygulanır.
2. Annealing (bağlanma, birleşme): Denatürasyonu takiben daha düşük ısılarda oligonükleotid primerler, ayrılmış olan tek zincirli DNA üzerinde kendi eşlenikleri olan bölgelere bağlanırlar. Bu olay çoğunlukla 30°C- 60°C arasında gerçekleşir.
3. Elongasyon (polimerizasyon, uzama): Bu son aşamada ısı 70°C-75°C'ye kadar artırılarak DNA polimeraz enziminin tamamlayıcı DNA zincirini uzatması sağlanır.

Bu üç basamaktan oluşan reaksiyon seti bir siklus (döngü) olarak ifade edilir. Bu termal siklusun her tekrarında DNA miktarı teorik olarak iki katına çıkar ve siklus sayısına göre üstel oranda artan düzeyde ürün elde edilir. Oluşan ürün; ilk koyulan DNA miktarı ve siklus sayısına bağlıdır. 25-40 siklus uygulanır.

Klasik PCR normalde sayısal (kantitatif) bir değerlendirme ölçüsü değildir, fakat kantitatife dönüştürülür. Jel elektroforezde ürünler karşılaştırılarak veya most probable number (MPN) yardımıyla sonuca ulaşılır.

#### 2.2.5. PCR'nin avantajları

1. Sensitivitesi ve spesifitesi oldukça yüksek, hızlı bir tekniktir. Kültüre göre sensitivite ve spesifiteleri yüksektir (>%80).
2. Kan, serum, doku, hücre gibi materyallerin yanında, oldukça eski zamanlara ait olan kurutulmuş örneklerden de nükleik asitler ekstrakte edilebildiğinden ve hedef DNA'nın çok küçük konsantrasyonlarının yeterli olabilmesi nedeniyle oldukça pratik bir yöntemdir.
3. Toksin oluşturan etkenlerin ve saptanması güç olan toksinlerin, bakteri alt tiplerinin, laboratuvar koşullarında üretilmesi oldukça zor olan virusların teşhis edilebilmesini sağlamaktadır.
4. Dirençliliğe neden olan genin belirlenmesi ile antibakteriyel ilaçlara dirençli olan bakterilerin saptanmasında kullanılmaktadır.

5. Adli tıpta başta babalık tayini olmak üzere pek çok alanda, populasyon genetiği ve epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmaktadır (106, 107, 109, 112).

### 2.2.6. PCR'nin dezavantajları:

1. Ortamda bulunan tek bir kontaminant DNA, eğer reaksiyonda kullanılan primer ile ortak baz sırasına sahip ise aynı oranda çoğalarak sonuçları olumsuz yönde etkileyecektir.
2. Deneyimli personel gerektirir. Tekniğin yeterince duyarlı ve özgün olması, sonuçların doğru bir şekilde yorumlanmasına bağlıdır.
3. Yöntemin pahalı olması kullanılan alet ve malzemelerden kaynaklanmaktadır (105, 106).

### 2.2.7. PCR tipleri

PCR'nin invers (tersine dönmüş) PCR (IPCR), asimetrik PCR, geri (revers) transkripsiyon PCR (RT-PCR), homopolimerli PCR, in situ PCR, Hot-Start PCR, kantitatif PCR, Nested (yuvalanmış) ve Semi-Nested PCR, Multipleks (çoklu) PCR, Broad-Range (Consensus) PCR, İmmuno PCR, Real-time PCR, Touchdown PCR gibi modifikasyonları vardır (110, 113-115).

### 2.2.8. Real Time (Gerçek zamanlı, Online) PCR

Real-time PCR tekniklerinin temeli, PCR sonucu ortaya çıkan belirli baz uzunluğundaki ürünlerin varlığının jel elektroforezi benzeri bir teknik kullanılmadan ortaya konmasına dayanır. Nükleik asit amplifikasyonu ile eş zamanlı olarak artış gösteren floresan sinyalin ölçülmesiyle kısa sürede, kantitatif sonuç verebilen PCR yöntemidir (116, 117). Günümüzde araştırma amacıyla kullanılan, ticari olarak geliştirilmiş üç tipi *Roche Diagnostic*'in 'LightCycler<sup>®</sup>', *Perkin Elmer* firmasının 'GeneAmp<sup>®</sup> (5700, 7700)' ve *BIO-RAD*'ın 'iCycler<sup>®</sup>' sistemleridir. Bu sistemlerde çift zincirli DNA'ya bağlanma özelliğine sahip bir floresan boya olan 'Cyber green' kullanılmaktadır. Cyber green I boyası ethidium bromid gibi çift zincirli DNA'ya bağlanır, yeni sentezlenmiş DNA'ya da bağlanarak DNA konsantrasyonu ile orantılı olarak floresan sinyali artırır. Sinyal her bir siklus için devamlı olarak ölçülür, bu aynı zamanda bilgisayar monitöründen de izlenebilir. Bu yöntem,

orijinal örnekteki gen kopyalarının sayısını belirlemek için kullanılabilir. LightCycler'de FRET (Fluoresans Rezonans Enerji Transferi), GeneAmp'ta ise florofor ile işaretli problemleri içeren Taqman teknolojisi kullanılmaktadır. Bu sistemlerin avantajları; gerçek zamanlı olarak ürünlerin izlenebilmesi, aynı anda kalitasyon ve kantitasyon yapılabilmesi, mutasyonlara bakılabilmesi, hızlı olmaları (30-120 dakika), örnekten örneğe kontaminasyon olmaması ve çevreyi daha az kirletmeleridir. Bu sistemlerin dezavantajları ise; cihaz bağımlı olmaları ve standardizasyon sorunudur (118, 119).

### **2.2.8.1. LightCycler® PCR Tekniği:**

1997'de Boehringer Mannheim Biochemicals ile Idaho Technology işbirliği ile LightCycler olarak isimlendirilen yeni bir teknoloji geliştirilmiştir. Bu teknolojinin en önemli özelliklerinden biri amplifikasyon ve analiz oluşumunun benzer tekniklere göre çok basit olabilmesidir.

LightCycler sisteminde termal çoğaltım cihazı (thermalcycler), Windows NT işletim sistemi ile bilgisayar ortamında bir araya getirilmiştir. Termal çoğaltım cihazı işlemi boyunca floresan ölçümleri flourometre ile ölçülerek kaydedilir. Bu sistemde ısı transferi için ortam kontrollü şekilde ısıtılır ve soğutulur. Bu hızlı termal siklus tekniğinde reaksiyon kabı olarak dayanıklı cam kapillerler kullanılır. Bu kapillerlerin hacim/yüzey oranlarının yüksek olması ile siklus ortamında ısı transferi iyi bir şekilde yapılabilir. Cam kapillerin dibi ışığın toplanması için yuvarlatılmıştır. Bu etki mikro hacimdeki örneklerde ışık ve floresanın görüntülenmesini sağlar. Kapillerler 10-20 µl arasında reaksiyon volümü alabilir, santrifüj yapılarak bu volümün dibe çökmesi sağlanır. Kapillerler 32 adet özel yerleştirme yeri olan carousel bölüme konulur. Bu bölüm kolayca temizlenebilir ve sterilize edilebilir.

LightCycler'in bir parçası olan flourometre ışık kaynağının ana merkezidir ve 'light emitting diode' (LED)'den oluşur. Ortaya çıkan ışık filtre edilir, epi-ilüminasyon lensi tarafından odaklanır ve kapiller tüpe gönderilir. Daha sonra örnekten yayılan floresan ışık aynı lensten odaklanır, dikroik aynaya geçer, uygun şekilde filtre edilir ve veri toplayıcı fotohibridler üzerine gönderilir. Bu optik birim üç band filtre içerir (530 nm, 640 nm ve 710 nm), 3 farklı dalga boyunun belirlenmesini sağlar (119, 120).

Program, ortaya çıkan floresan sinyalleri gerçek zamanında her ölçümden hemen sonra görüntüler. Örneklerden çıkan floresan sinyali, kapillerin optik birimine ulaşma sırasıyla elde edilir. Floresan alım zamanı 10–100 milisaniyedir. Her termal çoğaltım cihazındaki işlemiden sonra kantitatif floresan görüntülenmesinde siklus sayısı bütün örnekler için devamlı olarak yenilenir. Oluşan veriler analizler için saklanır (120, 121).

### **3. MATERYAL VE METOD**

#### **3.1. Hasta grubu**

Eylül 2009 - Nisan 2010 tarihleri arasında KOAH alevlenmesi ile Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi ve Selçuklu Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Klinikleri'ne başvuran, ayaktan veya yatırılarak tetkik edilen hastalar çalışmaya alındı. KOAH tanısı GOLD'da tanımlanan kriterlere göre konuldu. Anthonisen'nin tarif ettiği kriterlere göre alevlenme ağırlık derecesi belirlendi. Son iki hafta içinde antibiyotik kullanımı, son iki ay içinde pnömoni hikayesi, belirgin bronşektazi varlığı, konjestif kalp yetersizliği veya diğer nedenlere (metabolik asidoz, ciddi anemi, nöromuskuler hastalıklar gibi) bağlı gelişmiş olabilecek dispne varlığı, mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği, malignensi veya ağır immüsupresyon varlığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Araştırma için Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alındı (30.01.2009/043).

Tüm hastalar çalışma ile ilgili bilgilendirildi ve yazılı onamları alındı. Hastalara hazırlanmış olan formlardaki sorular yöneltildi. Bu formlarda hastaların cinsiyeti, yaşı, KOAH süresi, balgam miktarı ve karakteri, sigara kullanımı, biyomas öyküsü, komorbidite varlığı, ilaç kullanımı, son bir yıldaki alevlenme, acile başvuru, hospitalizasyon sayıları ve NIMV gereksinimi sorgulandı.

#### **3.2. Laboratuvar testleri**

Hastalara rutin tetkikleri yapıldı. Akciğer grafisi, SFT, AKG, EKG, hemogram, biyokimya ve mikrobiyoloji sonuçları değerlendirildi. SFT için SensorMedics MVmax22 (California, USA) spirometri cihazı kullanıldı. Hasta grubuna test öncesinde nasıl yapılacağı anlatıldı. Dik oturur durumda iken en az 3 spirometri örneği alınarak en iyisi

değerlendirmeye alındı. 200 µg salbutamol inhalasyonu ile reverzibilite testi yapılarak postbronkodilatör FEV1 değerleri kaydedildi. AKG, oksijensiz olarak heparinli enjektöre alınarak Bayer 555 Date Behring Cihazı (Bayer HealthCare East Walpole, MA 02032–1597 USA) ile ölçüldü.

### 3.3. Örnekler

#### 3.3.1. Örneklerin toplanması ve saklanması:

Hastalara, ağız ve larinks bol su ile çalkalattırıldıktan sonra Hikoneb® hometype ultrasonik nebulizer kullanılarak %3'lük sodyum klorür solüsyonu (hipertonik) ile balgam indüksiyonu yapıldı (122, 123). Balgam örnekleri, her hastadan üçer adet olmak üzere, distile su içeren 15 ml'lik falcon tüplerine alındı. Gram boyama ve kültür balgam bekletilmeden hemen yapıldı. Balgam örnekleri PCR yönteminin çalışılacağı güne kadar -80°C'de saklandı.

#### 3.3.2. Örneklerin bakteriyolojik incelenmesi:

Balgam örneklerinden yapılan Gram boyalı preparatlar mikroskopta incelendiğinde 100'lük büyütmede her alanda 10'un altında epitel hücresi ve 25'in üzerinde lökosit içeren örnekler uygun balgam örneği olarak kabul edildi (124). Gram boyalı preparatlarda gözlenen bakteri morfolojileri kaydedildi. Uygun olan balgam örnekleri aynı gün EMB (Eosin Metilen Blue) agar ve kanlı agar besiyerlerine ekilerek 37°C'de 18 - 36 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında sonuçlar değerlendirildi.

#### 3.3.3. Örneklerden DNA İzolasyonu:

Balgamdan bakteri DNA'sının izolasyonu için *High Pure PCR Template Preparation Kit*'i (Cat.No. 11 796 828 001, Roche Diagnostic, Germany) kullanıldı, solüsyonlar hazırlanırken üretici firmanın talimatları uygulandı.

Çalışmaya başlamadan önce kuru ısı bloğu 65°C'ye getirildi. *Proteinaz K* şişesine 4.5 ml distile su konularak bu çözüldü, bu solüsyon küçük parçalara ayrılarak ependorflara alındı ve -15/-25°C'de saklandı. *Inhibitör removal buffer* şişesine 20 ml saf etanol konulup

hafifçe karıştırılarak solüsyon hazır hale getirildi, 15-25°C’de oda ısısında saklandı. *Wash buffer* şişesine 80 ml saf etanol konulup hafifçe karıştırılarak solüsyon hazırlandı ve 15-25°C’de oda ısısında beklemeğe bırakıldı. *Elution buffer* solüsyonu iki tane 1.5 ml’lik ependorf tüpüne konulup daha sonra kullanılmak üzere 70°C’deki kuru ısı bloğuna yerleştirildi.

Hastalardan alınan balgam örnekleri vorteks cihazında vortekslenerek homojen hale getirildi. İzolasyon yapılacak örnek sayısı kadar 1.5 ml’lik ependorf tüpleri ayarlandı. Balgam örnekleri yaklaşık 5-6 katı kadar *PBS (Phosphate Buffered Saline)* ile süspanse edildi. Süspanسیون içinden 200 ml alındı. Üzerine 180 ml *MagNA Pure Bacteria Lysis Buffer* ve 20 ml *Proteinase K* eklenerek 65 C’de kuru ısı bloğunda 10 dakika inkübe edildi. Daha sonra 95 °C de tekrar 10 dakika inkübe edildi. İnkubasyondan sonra parçalanmayan partiküller varsa 500 g’de yaklaşık 2 dakika santrifüj yapıldı, santrifüjden sonra supernatant 1.5 ml’lik ependorf tüplere aktarıldı. 95°C’de inkübasyon sonrası tüm tüplerin kapakları tek tek açılarak 100 ml isoproponol ilave edildi, vortekslendi ve izolasyon tüplerindeki tüm miktar kolleksiyon tüpleri içindeki *High pure* filtre ihtiva eden kolonların içine eklendi. Tüpler oda sıcaklığında 1 dakika inkübe edildikten sonra 10.000 rpm’de 1 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrasında kolonun altındaki kolleksiyon tüpü atıldı ve yeni kolleksiyon tüpü takıldı. Yeni tüplere alınan kolonlara tüplerin kapakları tek tek açılarak 500 µl *Inhibitör removal buffer* eklenerek 10.000 rpm’de 1 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası kolonun altındaki kolleksiyon tüpü atıldı ve yeni kolleksiyon tüpü takıldı. Tüpler boşaltıldıktan sonra kolonlar aynı tüplere yerleştirilerek tüplerin kapakları tek tek açıldı, 500 µl *Wash buffer* eklendi ve 10.000 rpm’de 1 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası kolonun altındaki kolleksiyon tüpü atıldı ve yeni kolleksiyon tüpü takıldı. Tekrar 500 ul *Wash buffer* teker teker eklenerek 1 dakika 10.000 rpm’de santrifüj edildikten sonra kolonun altındaki kolleksiyon tüpü değiştirildi. 1 dakika 13.000 rpm’de santrifüj edildi. Kolonlar 1.5 ml.lik steril ependorf tüplere alındı ve tüm tüplerin kapakları tek tek açılarak 200 µl *Elution buffer* eklendi. 1 dakika 13.000 rpm’de santrifüj edildi. Santrifüj sonrası ependorf içindeki kolon atıldı. DNA elde edildi. Elüe edilmiş DNA’lar PCR çalışmasına kadar -15/-25°C’de saklandı.

### 3.3.4. Real Time PCR Tekniği İle Bakteriyel DNA Kantitasyonu

Bu yöntemler ve kullanılan konsantrasyonlar *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *M. catarrhalis*'in DNA kantitasyonu için optimize edildi. Kantitasyon için bakterilere uygun primerlerin (forward ve revers) ve problemlerin dizaynı yapıldı ve temin edildi (Tıbbi Molbiol, Germany).

*S. pneumoniae* için forward primer nükleotid dizisi 5'-AGCGATAGCTTTCTCCAAGTGG-3' (pozisyon 531-552), revers primer nükleotid dizisi 5'-CTTAGCCAACAAATCGTTTACCG-3' (605-583), prob nükleotid dizisi ise 5'-ACCCAGCAATTCAAGTGTTTCGCG-3' (556-580) olarak belirlendi. *H. influenzae* için forward primer nükleotid dizisi 5'-CAAGATACCTTTGGTCGTCTGCTA-3' (5481-5504), revers primer nükleotid dizisi 5'-TAGGCTCGAAGAATGAGAAGTTTTG-3' (5631-5607), prob nükleotid dizisi 5'-ATGATATGGGTACATCTGTT-3' (5563-5582) olarak alındı. *M. catarrhalis* forward primer nükleotid dizisi 5'-GTGAGTGCCGCTTTACAACC-3' (50-70), revers primer nükleotid dizisi 5'-TGTATCGCCTGCCAAGACAA-3' (121-102), prob nükleotid dizisi 5'-TGCTTTTGCAGCTGTTAGCCAGCCTAA-3' (73-99) idi.

Real-Time PCR tespiti için önce mikslar hazırlandı. Her bir örnek için PCR tüplerine 5µl örneklerden izole edilen template (örnek DNA'sı) ve üzerine sırayla Roche firması *TaqMan master mix*'inden 4 µl (içeriğinde; fast start Taq DNA polimerase, reaksiyon buffer, MgCl<sub>2</sub> dNTP miksi), 4 µM forward primer ve revers primer, 5 µM prob ve üzerine 8 µl toplam volüm 20 µl olacak şekilde PCR grade su (distile, steril su) eklenip ayarlandı. Real-time PCR çalışmasında kullanılmak üzere standartlar 1x10<sup>8</sup>, 1x10<sup>6</sup>, 1x10<sup>4</sup> ve 1x10<sup>2</sup> copies/ml olarak belirlendi ve firmadan (Roche diagnostic) temin edildi. Hazırladığımız Miks'den tüm standartlara 20µl dağıtıldı. Ayrıca bir adet de negatif kontrol (reagent mix'den 20ml + 5ml steril distile su) kullanıldı. Hazırlanan PCR karışımında bakteriyel yük tayini için Real-Time PCR cihazı (LightCycler<sup>®</sup>, Roche diagnostic, Germany) kullanıldı. LightCycler<sup>®</sup> prosedürüne göre Real-Time PCR tekniği kullanılarak kantitasyon bu cihazda yapıldı. Çalışmada cihaz basamak 1 (hold)'de 95°C'de 10 dakikalık tek bir siklustan sonra basamak 2 (cycle)'de 95°C'de 15 saniye ve 60°C'de 1 dakika olmak üzere 40 siklus yapıldı. Sikluslar sonunda siklus sayısı ile birlikte artan floresan ışığa göre çizilen

logaritmik eğriye (threshold) göre hastalara ait örneklerin DNA düzeyleri bu eğri üzerinde yerleştirilerek sonuçlar değerlendirildi.

### 3.4. İstatistiksel analiz

SSPS 15.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı ile istatistiksel hesaplamalar yapıldı. Gruplar arasındaki parametrelerin karşılaştırılmasında, eğer gruplar arasındaki varyans eşitliği varsayımı sağlanamazsa ortalama eşitliğini test etmek için “*Kruskal-Wallis*” testi uygulandı, eşitlik sağlandığında varyans analizi (ANOVA) yapıldı. Gruplar arasındaki farklılıklarda “*Pearson’s chi-square*” testi yapıldı. Hastaların parametreleri, parametrenin özelliğine göre t-testi ve “*Mann-Whitney U*” testi kullanılarak karşılaştırıldı. Parametrik değişkenlerde *Pearson* ve nonparametrik değişkenlerde *Spearman* korelasyon testleri ile ilişkiler değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık sınırı  $p < 0.05$  olarak kabul edildi, sonuçlar %95’lik güven aralığında değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hastalar

Çalışmaya GOLD ve ACCP’de tanımlanan kriterlere göre KOAH alevlenmesi tanısı konulan ve dahil edilme kriterlerine uyan toplam 62 hasta alındı. Hastaların tümü erkekti (%100). Hasta grubunun yaş aralığı 32 ile 83 arasında değişiyordu ve yaş ortalaması  $65.3 \pm 9.7$  idi. Ortalama KOAH süresi  $12.3 \pm 8.9$  yıldır. Hastaların son 1 yıldaki ortalama alevlenme sayısı  $4.2 \pm 3.6$ , acile başvuru sayısı  $1.7 \pm 2.6$ , hastaneye yatış sayısı  $1.7 \pm 1.9$ , NIMV gereksinimi  $0.2 \pm 0.5$  idi. 40 hastada (%64.5) komorbid hastalık öyküsü, 24 hastada (%38.7) biyomas öyküsü mevcuttu. Ortalama sigara kullanma miktarı  $49.1 \pm 26.2$  paket-yıldır (Tablo 7). Hastaların 46’sı (%74.2) sigarayı bırakmış, 16’sı (%25.8) ise halen sigara içiyordu. Hasta grubunun %11.3’ünü (7 hasta) evre 1, %29’unu (18 hasta) evre 2, %29’unu (18 hasta) evre 3, ve %14.5’ini (9 hasta) ise evre 4 hastalar oluşturuyordu. Hastaların %69.4’ü (43 hasta) ağır dereceli (Tip-1), %22.6’sı (14 hasta) orta dereceli (Tip-2), %8.1’i (5 hasta) ise hafif dereceli (Tip-3) alevlenme ile başvurmuştu (Tablo 8). 46 hasta (%74.2) kısa etkili beta agonist (KEBA), 52 hasta (%83.9) uzun etkili beta agonist (UEBA), 39 hasta (%62.9) teofilin, 43 hasta (%69.4) antikolinergik, 44 hasta (%71) inhaler steroid, 3 hasta (%4.8) sistemik steroid, 1 hasta (%1.6) ise sistemik+inhaler steroid kullanıyordu

(Tablo 9). Çalışma hastalarımızda komorbidite olarak ilk iki sırayı hipertansiyon ve koroner arter hastalığı alıyordu (Tablo 10)

İçilen sigara miktarı (paket-yıl), sigara kullanımı, sigara bırakma süresi ile son 1 yıldaki alevlenme, acile başvuru, hospitalizasyon, NIMV gereksinimi ve alevlenme derecesi arasındaki ilişkiler değerlendirildiğinde sigara miktarı (paket-yıl) ile son 1 yıldaki hospitalizasyon sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişki saptandı ( $p=0.002$ ). Bunun dışındaki veriler arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ).

#### **4.2. Alevlenme semptomları**

Tüm hastaların anamnezinde nefes darlığında artma vardı (%100). 45 hastanın (%72.6) başvuru sırasında balgam volümünde artış varken, 8 hastanın (%12.9) balgam volümünde azalma vardı, 9 hastanın (%14.5) ise balgam volümünde değişim yoktu. Hastalarda 1'inin (%1.6) balgam karakteri seröz, 11'inin (%17.7) mukoid, 28'inin (%45.2) mukopürülan, 20'sinin (%32.3) pürülan, 1'inin (%1.6) pürülan ve hemopteik, 1'inin (%1.6) ise mukopürülan ve hemopteik idi. Hastaların 54'ünde (%87.1) balgam pürülansında artış tespit edildi ( Tablo 8).

#### **4.3. Laboratuvar bulguları**

Hastaların 52'sinde tekniğine uygun SFT yapılabildi. Ortalama FVC değeri  $69.3 \pm 21.6$ , FEV1  $50.8 \pm 23.1$ , FEV1/FVC  $54.8 \pm 11.7$ , PEF  $46.4 \pm 16.5$  olarak değerlendirildi. AKG ölçümlerinde; ortalama PaCO<sub>2</sub>  $39.6 \pm 6.9$  mmHg, PaO<sub>2</sub>  $55.8 \pm 9.8$  mmHg, SaO<sub>2</sub>  $88.1 \pm 6.0$  olarak bulundu. Lökosit sayıları (WBC)  $4.8/\text{mm}^3 - 24.3/\text{mm}^3$  arasında olup ortalama  $11.4 \pm 4.4/\text{mm}^3$  idi. Ortalama sedimentasyon değeri  $25.6 \pm 18.5$  mm/h, CRP değeri ise  $36.6 \pm 48.1$  mg/L idi. (Tablo 7).

**Tablo 7. Hastaların yaş, KOAH öyküsü ve laboratuvar bulguları**

	N	Ortalama	S.S.
Yaş	62	65.3	± 9.7
KOAH süresi (yıl)	62	12.3	± 8.9
Son 1 yıldaki alevlenme sayısı	62	4.2	± 3.6
Son 1 yıldaki acile başvuru sayısı	62	1.7	± 2.6
Son 1 yıldaki hastaneye yatış sayısı	62	1.7	± 1.9
Son 1 yıldaki NIMV gereksinimi	62	0.2	± 0.5
Sigara miktarı (paket-yıl)	62	49.1	± 26.2
Sigara bırakma süresi (yıl)	62	7.8	± 10.4
FVC (%)	52	69.3	± 21.6
FEV1 (%)	52	50.8	± 23.1
FEV1/FVC (%)	52	54.8	± 11.7
PEF (%)	52	46.4	± 16.5
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	62	39.6	± 6.9
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	62	55.8	± 9.8
SaO <sub>2</sub> (%)	62	88.1	± 6.0
WBC /mm <sup>3</sup>	62	11.4	± 4.4
Sedimentasyon (mm/h)	62	25.6	± 18.5
CRP (mg/L)	62	36.6	± 48.1

S.S: standart sapma, NIMV: noninvaziv mekanik ventilasyon

**Tablo 8. Hastaların klinik karakteristikleri**

		Hasta sayısı	Yüzde (%)
Nefes darlığı	Var	62	100.0
	Yok	0	0
Balgam miktarı	Artma	45	72.6
	Azalma	8	12.9
	Sabit	9	14.5
Balgam karakteri	Seröz	1	1.6
	Mukoid	11	17.7
	Mukopürülan	28	45.2
	Pürülan	20	32.3
	Pürülan+Hemopteik	1	1.6
	Mukopürülan+Hemopteik	1	1.6
Balgam pürülansı	Artma var	54	87.1
	Artma yok	8	12.9
Kororbidite	Var	40	64.5
	Yok	22	35.5
Biyomas öyküsü	Var	24	38.7
	Yok	38	61.3
Sigara kullanımı	Bırakmış	46	74.2
	Halen içiyor	16	25.8
KOAİ evresi	1	7	11.3
	2	18	29.0
	3	18	29.0
	4	9	14.5
	Evrelendirilemeyen	10	16.2
KOAİ alevlenme derecesi	Ağır (Tip 1)	43	69.4
	Orta (Tip2)	14	22.6
	Hafif (Tip 3)	5	8.1

**Tablo 9. Hastaların ilaç kullanımı öyküsü**

İlaç	Kullanım şekli	Hasta sayısı	Yüzde (%)
KEBA kullanımı	Oral	3	4.8
	İnhaler	36	58.1
	Oral+İnhaler	7	11.3
	Kullanmıyor	16	25.8
UEBA kullanımı	Kullanıyor	52	83.9
	Kullanmıyor	10	16.1
Teofilin kullanımı	Kullanıyor	39	62.9
	Kullanmıyor	23	37.1
Antikolinergik kullanımı	Tiotropium Br	17	27.4
	İpratropium Br	11	17.7
	İkisi birlikte	15	24.2
	Kullanmıyor	19	30.6
Steroid kullanımı	Sistemik	3	4.8
	İnhaler	44	71.0
	Sistemik+İnhaler	1	1.6
	Kullanmıyor	14	22.6

KEBA: kısa etkili beta agonist, UEBA: uzun etkili beta agonist

**Tablo 10. Hastaların komorbid hastalık öyküsü**

Komorbidite	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Diyabetes Mellitus	9	15
Böbrek hastalığı	2	3
Tiroid hastalığı	2	3
Hipertansiyon	27	44
Koroner arter hastalığı	17	27

#### 4.4. Balgam örneklerinin direkt ve kültür incelemeleri

Gram boyalı preparatlarda 47 hastada (%75.8) tek veya multipl tipte bakteri görüldü. Balgam örneklerinden 39'unda (%62.9) Gram-pozitif kok, 10'unda (%16.1) Gram-negatif kok, 8'inde (%12.9) Gram-pozitif diplokok, 11'inde (%17.7) Gram-pozitif basil, 4'ünde (%6.5) Gram-negatif basil izlendi (Tablo 11).

**Tablo 11. Balgam Gram boyama sonuçları**

Gram Boyama	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Gram-pozitif kok	39	62.9
Gram-negatif kok	10	16.1
Gram-pozitif diplokok	8	12.9
Gram-pozitif basil	11	17.7
Gram-negatif basil	4	6.5
Bakteri görülmeyen	15	24.2

Balgam kültürlerinde 11 hastada (%17.7) bir patojen mikroorganizma üremesi tespit edilirken, 51 hasta (%82.3) normal boğaz florası (NBF) olarak değerlendirildi. Balgam kültüründe üreyen patojen mikroorganizmaların 6'sı (%9.7) *M. catarrhalis* idi. Üreme görülen diğer 5 hastadan (%8) 2'si *Enterobacter* (%3.2), 1'i *Acinetobacter baumannii* (%1.6), 1'i *Serratia marcescens* (%1.6), 1'i ise *Pseudomonas* (%1.6) idi. Balgam kültürü sonuçları tablo 12'de gösterilmiştir.

**Tablo 12. Balgam kültürü sonuçları**

Mikroorganizma	Hasta sayısı	Yüzde (%)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	6	9.7
<i>Enterobacter</i>	2	3.2
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	1.6
<i>Serratia marcescens</i>	1	1.6
<i>Pseudomonas</i>	1	1.6
Normal flora	51	82.3
Total	62	100.0

Hastaların KOAH evrelerine göre bakıldığında evrelendirme yapılanlar içinde; evre 1 hastaların 1'inde (%14.3) *M. catarrhalis*, 1'inde (%14.3) *Enterobacter* üremesi görülürken 5'inde (%71.4) normal flora izlendi. Evre 2 hastaların 1'inde (%5.6) *Enterobacter*, 17'sinde (%94.4) normal flora üremesi tespit edildi. Evre 3 hastalarda 1 hastada (%5.6) *Acinetobacter baumannii*, 2 hastada (%11.1) *M. catarrhalis*, 15 hastada ise (%83.3) normal flora görüldü. Evre 4'te 1 hastada (%11.1) *Pseudomonas*, 1 hastada (%11.1) *M. catarrhalis*, 7 hastada (%77.8) ise normal flora izlendi. Ağır dereceli alevlenme ile başvuran hastaların 4'ünde (%9.3) *M. catarrhalis*, 1'inde (%2.3) *Enterobacter*, 1'inde (%2.3) *Acinetobacter baumannii*, 1'inde (%2.3) *Serratia marcescens*, 1'inde (%2.3) *Pseudomonas* üremesi görülürken 35'inde (%81.4) ise normal flora izlendi. Orta dereceli alevlenme ile başvuran hastaların 2'sinde (%14.3) *M. catarrhalis*, 1'inde (%7.1) *Enterobacter*, 11'inde (%78.6) normal flora tespit edildi. Hafif dereceli alevlenme ile başvuran hastaların hepsinde (%100) normal flora izlendi. KOAH evresine ve alevlenme derecesine göre balgam kültüründe üreyen bakteriler sırasıyla tablo 13 ve 14'de gösterilmiştir.

**Tablo 13. KOAH evrelerine göre balgam kültürü sonuçları**

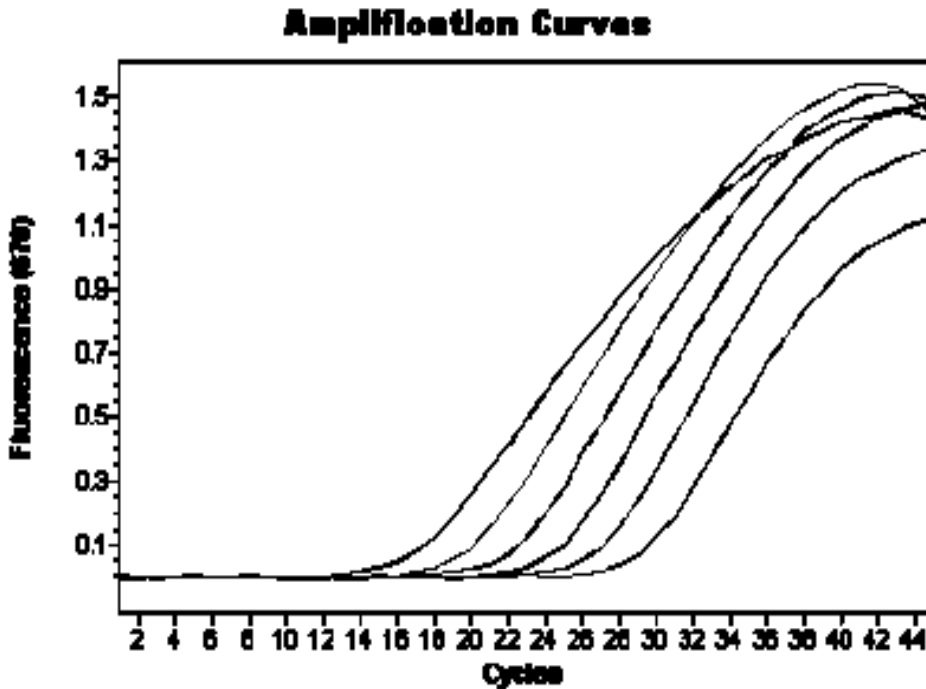
		Evre							
		1		2		3		4	
		(N=7)		(N=18)		(N=18)		(N=9)	
Kültür sonucu	Mikroorganizma	n	%	n	%	n	%	n	%
	<i>M. catarrhalis</i>	1	14.3	0	0	2	11.1	1	11.1
	<i>Enterobacter</i>	1	14.3	1	5.6	0	0	0	0
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	0	0	0	1	5.6	0	0
	<i>Pseudomonas</i>	0	0	0	0	0	0	1	11.1
	Normal flora	5	71.4	17	94.4	15	83.3	7	77.8

**Tablo 14. KOAH alevlenme derecesine göre balgam kültürü sonuçları**

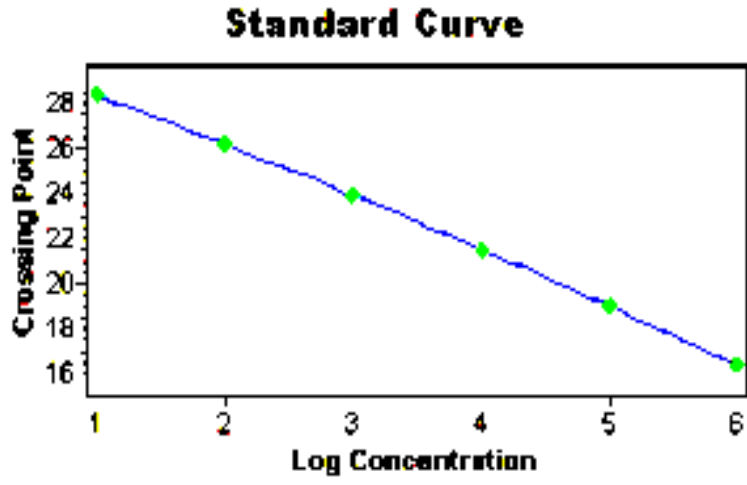
		KOAH alevlenme derecesi					
		Ağır (Tip-1) (N=43)		Orta (Tip-2) (N=14)		Hafif (Tip-3) (N=5)	
		n	%	n	%	n	%
Kültür sonucu	<i>M. catarrhalis</i>	4	9.3	2	14.3	0	0
	<i>Enterobacter</i>	1	2.3	1	7.1	0	0
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	2.3	0	0	0	0
	<i>Serratia marcescens</i>	1	2.3	0	0	0	0
	<i>Pseudomonas</i>	1	2.3	0	0	0	0
	Normal flora	35	81.5	11	78.6	5	100.0

#### 4.5 Balgam örneklerinin PCR sonuçları

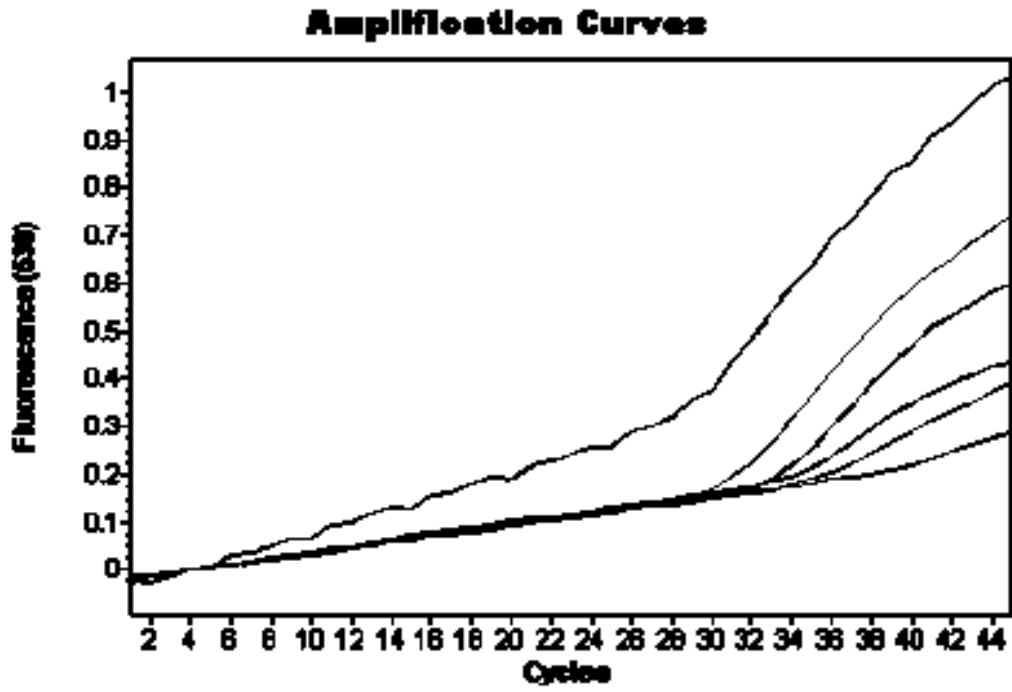
PCR tekniğinde, sikluslar sonunda siklus sayısı ile birlikte artan floresan ışığa göre logaritmik eğri (threshold) çizildi. Hastalara ait örneklerin DNA düzeyleri bu eğri üzerine yerleştirilerek sonuçlar değerlendirildi. *S. pneumoniae* için minimum olarak 10 kopya/mL, *H. influenzae* için 5 kopya/mL, *M. catarrhalis* için ise 4 kopya/mL düzeyindeki bakteri yükü kantitatif olarak saptandı. *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *M. catarrhalis* için amplifikasyon ve standart eğrileri sırasıyla şekil 6-11'de gösterildi.



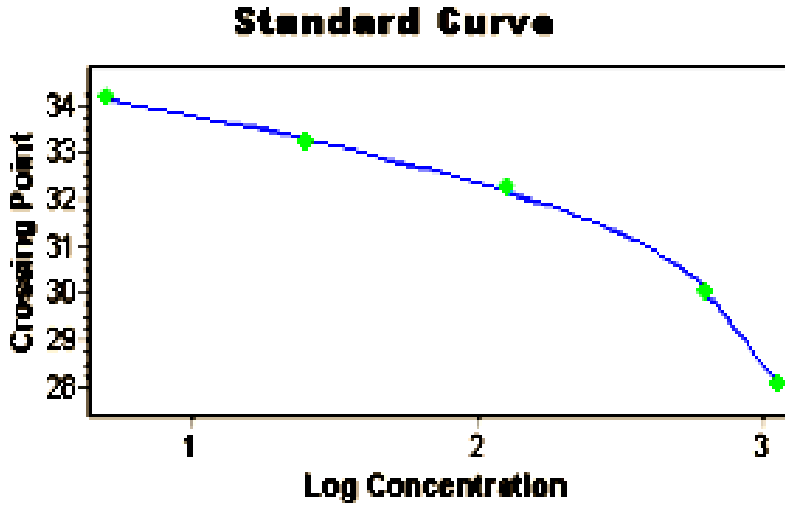
**Şekil 6. *S. pneumoniae* amplifikasyon eğrileri**



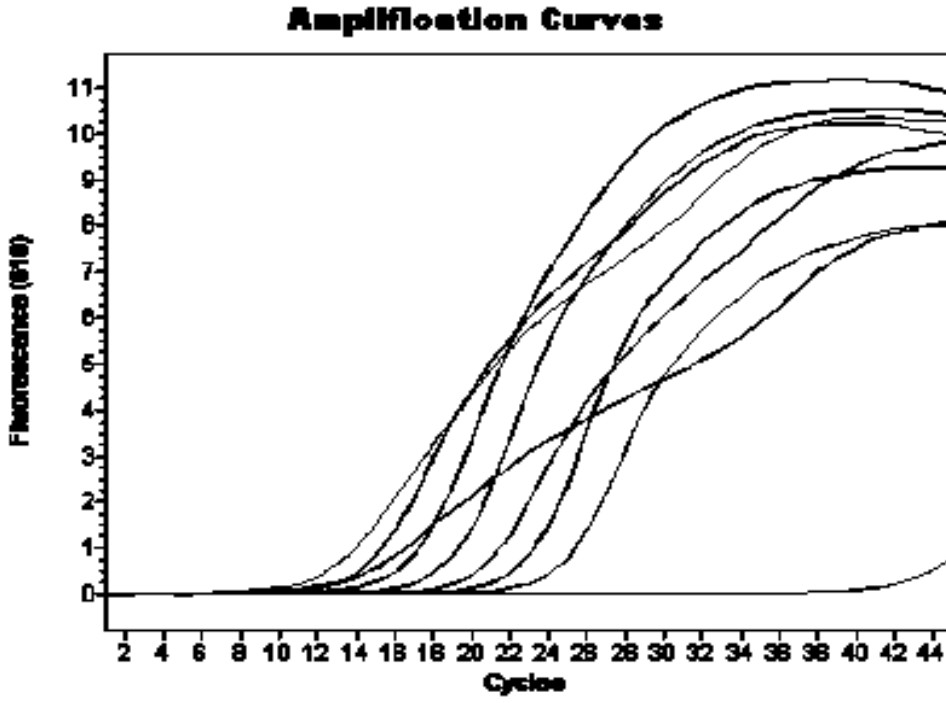
Şekil 7. *S. pneumoniae* standart eğrisi



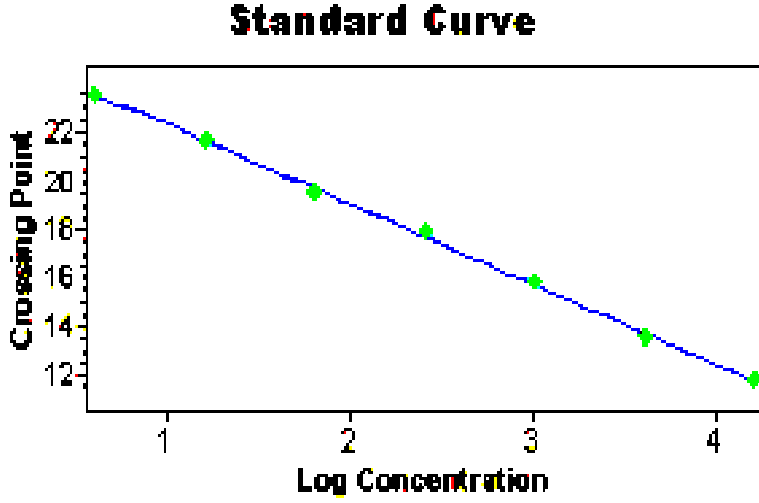
Şekil 8. *H. influenzae* amplifikasyon eğrileri



Şekil 9. *H. influenzae* standart eğrisi



Şekil 10. *M. catarrhalis* amplifikasyon eğrileri



**Şekil 11. *M. catarrhalis* standart eğrisi**

PCR ile toplam 62 hastanın 47'sinde (%75.8) araştırılan üç patojen bakteriden en az biri saptandı. 30 balgam örneğinde (%48.4) tek bir bakteri saptanırken, 17 balgam örneğinde (%27.4) birden fazla bakteri saptandı. Toplam 33 örnekte (%53.2) *S. pneumoniae*, 11 örnekte (%17.7) *H. influenzae*, 22 örnekte (%35.5) *M. catarrhalis* saptandı. Tek bakteri saptanan 30 hastanın 17'sinde (%27.4) *S. pneumoniae*, 9'unda (%14.5) *M. catarrhalis*, 4'ünde (%6.5) *H. influenzae* görüldü. 4 hastada (%6.5) *S. pneumoniae* + *H. influenzae* (2'li miks), 10 hastada (%16.1) *S. pneumoniae* + *M. catarrhalis* (2'li miks), 1 hastada (%1.6) *H. influenzae* + *M. catarrhalis* (2'li miks), 2 hastada (% 3.2) ise *S. pneumoniae* + *H. influenzae* + *M. catarrhalis* (3'lü miks) tespit edildi. Balgam PCR sonuçları tablo 15'te gösterilmiştir. Saptanan bakterilerin real-time kantitatif PCR ile belirlenen DNA kopya sayıları tablo 16'da gösterilmiştir.

**Tablo 15. Balgam PCR sonuçları**

PCR sonuç	Hasta sayısı	Yüzde (%)
<i>S. pneumoniae</i> *	33	53.2
<i>H influenzae</i> *	11	17.7
<i>M. catarrhalis</i> *	22	35.5
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i> (2'li miks)	4	6.5
<i>S. pneumoniae</i> + <i>M. catarrhalis</i> (2'li miks)	10	16.1
<i>H. influenzae</i> + <i>M. catarrhalis</i> (2'li miks)	1	1.6
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i> + <i>M. catarrhalis</i> (3'lü miks)	2	3.2
Bakteri saptanmayan	15	24.2

\*Yüzde (%) değerler *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *M. catarrhalis* saptanan miks örnekleri de içermektedir.

**Tablo 16. PCR 'de bakteri saptanan hastalarda 3 bakteri için kantitatif PCR sonuçları**

Hasta No	<i>S. pneumoniae</i> (kopya/ml)	<i>H. influenzae</i> (kopya/ml)	<i>M. catarrhalis</i> (kopya/ml)
1	22		933000
2	24300		
3	20		
4			8130
5	11	23700	<4
7	10	<5	
9	10		
10		125	1300
11	14	126	
13	52		
14	17		
16			<4
19	612		4
20	4180		125000
21	11900	<5	
22		<5	
26	169		
27		28100	
30	497		167000
31	262		
32		489	
34	18		<4
35	101000	5	<4
36			<4
37	96		<4
38			<4
40	13		<4
41	1000		
42	104		
43	450		
44			<4
45	4020		
47	79000		
48		<5	
49		87	
51	128		
53	13		
54			<4
55	9240		<4
56			57
57			256
58			<4
59	971		<4
61	<10		<4
62	368		

PCR ile balgam örneklerinde mikroorganizma saptanma oranı (%75.8), balgam kültürüne (%17.7) göre belirgin olarak daha fazla idi. Balgam kültürüyle *M. catarrhalis* saptanan 6 hastanın balgam örneklerinin PCR sonuçları değerlendirildiğinde; 3 örnekte sadece *M. catarrhalis*, 3 örnekte ise *S.pneumoniae* + *M. catarrhalis* (2'li mikis) olmak üzere tüm hastalarda *M. catarrhalis* tespit edildiği görüldü. Kültürde *M. catarrhalis* üreyen hastaların kantitatif PCR sonuçları tablo 17'de gösterilmiştir.

**Tablo 17. Kültürde *M. catarrhalis* üreyen hastaların kantitatif PCR sonuçları**

Hasta No	<i>M. catarrhalis</i> (kopya/ml)	<i>S. pneumoniae</i> (kopya/ml)	<i>H. influenzae</i> (kopya/ml)
1	933000	22	
4	8130		
20	125000	4180	
36	<4		
57	256		
61	<4	<10	

PCR'de bakteri tespit edilen ve edilmeyen hastalar yaş, hastalık süresi, son bir yıldaki alevlenme, acile başvuru, hospitalizasyon, NIMV gereksinimi, sigara ve balgam miktarları, AKG, SFT, lökosit, sedimentasyon ve CRP değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 18).

**Tablo 18. PCR’de bakteri saptanan ve saptanmayan hastaların yaş, KOAH öyküsü ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırılması**

	PCR pozitif hastalar n=47		PCR negatif hastalar n=15		p
	Ortalama	S.S.	Ortalama	S.S.	
Yaş	65.3	± 10.0	65.1	± 8.7	AD
KOAH süresi (yıl)	11.6	± 8.6	14.3	± 9.8	AD
Sigara miktarı (paket-yıl)	45.9	± 25.6	59.3	± 26.2	AD
Sigara bırakma süresi (yıl)	8.7	± 11.0	4.9	± 7.5	AD
Son 1 yıldaki alevlenme	4.5	± 3.8	3.5	± 2.5	AD
Son 1 yıldaki acile başvuru	1.8	± 2.7	1.1	± 2.1	AD
Son 1 yıldaki hastaneye yatış	1.8	± 2.0	1.3	± 1.2	AD
Son 1 yıldaki NIMV	0.2	± 0.5	0.2	± 0.4	AD
FVC (%)	68.8	± 21.0	71.8	± 25.7	AD
FEV1 (%)	49.8	± 23.5	55.4	± 21.7	AD
FEV1/FVC (%)	54.3	± 12.3	57.4	± 8.5	AD
FEF25-75 (%)	20.4	± 14.1	24.3	± 10.0	AD
PEF (%)	46.0	± 16.2	48.1	± 19.1	AD
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	55.9	± 9.7	55.6	± 10.4	AD
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	39.4	± 6.7	40.1	± 7.6	AD
SaO <sub>2</sub> (%)	88.0	± 5.9	88.3	± 6.4	AD
WBC/mm <sup>3</sup>	11.6	± 4.6	10.8	± 3.9	AD
Sedimentasyon (mm/h)	27.5	± 19.2	19.7	± 15.2	AD
CRP (mg/L)	40.5	± 51.6	24.5	± 33.1	AD

AD: anlamlı değil (p>0.05), S.S: standart sapma, NIMV: noninvaziv mekanik ventilasyon

Evrelendirme yapılabilen hastalar dikkate alındığında, PCR’de bakteri saptanan hastaların %38.3’ünü (18 hasta) evre 3 hastalar oluşturuyordu. Evre 1 hastalarda 3 hastada (%42.9) *S. pneumoniae*, 1 hastada (%14.3) *H. influenzae*, 5 hastada (%71.4) *M. catarrhalis*, 3 hastada (%42.9) miks bakteri saptandı. Evre 2 hastalarda 8 hastada (%44.4) *S. pneumoniae*, 3 hastada (%16.7) *H. influenzae*, 4 hastada (%22.2) *M. catarrhalis*, 3 hastada (%16.7) miks bakteri saptandı. Evre 3 hastaların 14’ünde (%77.8) *S. pneumoniae*, 6’sında (%33.3) *H. influenzae*, 6’sında (%33.3) *M. catarrhalis*, 6’sında (%33.3) miks bakteri tespit edildi. Evre 4’te ise 6 hastada (%66.7) *S. pneumoniae*, 4 hastada (%44.4) *M. catarrhalis*, 3 hastada (%33.3) ise miks bakteri tespit edildi (Tablo 19).

**Tablo 19. KOAH evrelerine göre PCR sonuçları**

		Evre							
		1		2		3		4	
		(N=7)		(N=18)		(N=18)		(N=9)	
		n	%	n	%	n	%	n	%
PCR sonucu	<i>S. pneumoniae</i> *	3	42.9	8	44.4	14	77.8	6	66.7
	<i>H. influenzae</i> *	1	14.3	3	16.7	6	33.3	0	0
	<i>M. catarrhalis</i> *	4	71.4	4	22.2	6	33.3	4	44.4
	Miks	3	42.9	3	16.7	6	33.3	3	33.3
	Bakteri saptanmayan	1	16.7	6	33.3	0	0	2	22.3

\*Yüzde (%) değerler *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *M. catarrhalis* saptanan mik s örnekleri de içermektedir.

Alevlenmelerin şiddeti dikkate alındığında; ağır dereceli alevlenme ile başvuran 25 hastada (%58.1) *S. pneumoniae*, 9 hastada (%20.9) *H. influenzae*, 15 hastada (%34.9) *M. catarrhalis*, 13 hastada (%30.2) mik s bakteri; orta dereceli alevlenme ile başvuran 6 hastada (%42.9) *S. pneumoniae*, 1 hastada (%7.2) *H. influenzae*, 6 hastada (%42.9) *M. catarrhalis*, 3 hastada (%21.4) mik s bakteri; hafif dereceli alevlenme ile başvuran hastaların 2'sinde (%40) *S. pneumoniae*, 1'inde (%20) *H. influenzae*, 1'inde (%20) *M. catarrhalis*, 1'inde (%20) mik s bakteri tespit edildi (Tablo 20).

**Tablo 20. KOAH alevlenme derecesine göre PCR sonuçları**

		KOAH alevlenme derecesi					
		Ağır (Tip-1)		Orta (Tip-2)		Hafif (Tip-3)	
		(N=43)		(N=14)		(N=5)	
		n	%	n	%	n	%
PCR sonucu	<i>S. pneumoniae</i> *	25	58.1	6	42.9	2	40.0
	<i>H. influenzae</i> *	9	20.9	1	7.2	1	20.0
	<i>M. catarrhalis</i> *	15	34.9	6	42.9	1	20.0
	Miks	13	30.2	3	21.4	1	20.0
	Bakteri saptanmayan	8	18.6	4	28.6	3	60.0

\*Yüzde (%) değerler *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *M. catarrhalis* saptanan mik s örnekleri de içermektedir.

PCR'de bakteri saptanmayan, tek bakteri saptanan ve multipl bakteri saptanan hasta grupları klinik karakteristikleri ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 21).

**Tablo 21. PCR’de bakteri saptanmayan, tek veya multipl bakteri saptanan hasta gruplarının yaş, KOAH öyküsü ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırılması**

	PCR bakteri yok n=15		PCR tek bakteri n=30		PCR multipl N=17		p
	Ortalama	S.S.	Ortalama	S.S.	Ortalama	S.S.	
Yaş	65.1	± 8.7	66.5	± 9.7	63.3	± 10.7	AD
KOAH süresi (yıl)	14.3	± 9.8	13.1	± 8.9	9.0	± 7.4	AD
Sigara miktarı (paket-yıl)	59.3	± 26.2	48.2	± 28.5	41.8	± 19.7	AD
Sigara bırakma süresi (yıl)	4.9	± 7.5	8.9	± 9.8	8.2	± 13.3	AD
Son 1 yıldaki alevlenme	3.5	± 2.5	4.0	± 3.2	5.2	± 4.8	AD
Son 1 yıldaki acile başvuru	1.1	± 2.1	1.7	± 1.9	2.0	± 3.8	AD
Son 1 yıldaki hastaneye yatış	1.3	± 1.2	1.5	± 1.8	2.4	± 2.3	AD
Son 1 yıldaki NIMV	0.2	± 0.4	0.2	± 0.4	0.2	± 0.7	AD
FVC (%)	71.8	± 25.7	69.1	± 20.3	68.1	± 22.9	AD
FEV1 (%)	55.4	± 21.7	49.6	± 21.1	50.1	± 28.2	AD
FEV1/FVC (%)	57.4	± 8.5	54.4	± 11.5	54.1	± 14.1	AD
FEF25-75 (%)	24.3	± 10.0	20.2	± 12.1	20.8	± 17.7	AD
PEF (%)	48.1	± 19.1	48.1	± 14.6	42.0	± 18.7	AD
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	55.6	± 10.4	55.5	± 10.7	56.7	± 7.9	AD
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	40.1	± 7.6	39.6	± 6.5	38.9	± 7.3	AD
SaO <sub>2</sub> (%)	88.3	± 6.4	87.2	± 6.6	89.5	± 4.4	AD
WBC/mm <sup>3</sup>	10.8	± 3.9	11.2	± 4.6	12.2	± 4.6	AD
Sedimentasyon (mm/h)	19.7	± 15.2	26.8	± 20.0	28.7	± 18.4	AD
CRP (mg/L)	24.4	± 33.1	37.2	± 46.8	46.3	± 60.3	AD

AD: anlamlı değil (p>0.05), NIMV: noninvaziv mekanik ventilasyon

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Enfeksiyona neden olan bakterilerin belirlenmesi ve kantitatif sayımları solunum sistemi enfeksiyonları tanısında ve yeni tedavi metodlarının validasyonlarında önemlidir. Günümüzde rutin klinik mikrobiyoloji kültür tekniklerine dayanmaktadır. Ancak solunum sistemi enfeksiyonları tanısında altın standart olarak kabul edilen balgam kültürü, sonuçların geç alınması yanı sıra sensitivitesinin düşük olması nedenleriyle genellikle tanıda yol gösterici özellikte olmamaktadır. Balgam kültürünü dikkate alarak tedaviyi planlamak önemli oranda tedavi başarısızlığına yol açabilir. Diğer yandan solunum sistemi enfeksiyonu olan hastaların çoğunda produktif balgam olmaz ve önemli bir kısmı da doktora geldiklerinde bir şekilde antibiyotik kullanımına başlamış bulunmaktadırlar. Sık görülen ve önemli morbidite ve mortalite nedeni olan toplum kökenli pnömonileri ele

alırsak, olguların sadece %50'sinde balgam kültürü ile etiyolojik tanı konabilmektedir (125). Bu nedenle solunum sistemi enfeksiyonları kılavuzları ampirik antibiyotik tedavisinin kuralları üzerine kurulmuştur.

Moleküler teknikler enfeksiyonların laboratuvar tanısında hassas ve hızlı teknikler olarak kabul edilmektedir. Mikrobiyolojik örnekte bulunan mikroorganizma DNA'sının tespitine dayalı PCR yöntemi, solunum sistemi enfeksiyonlarında son yıllarda araştırmaların konusu olmaya başlamıştır (126). PCR tekniği en azından seçilmiş olgularda, balgamın tanıda yetersiz kalması sorununu önemli oranda çözecek gibi görünmektedir. Klinik enfeksiyonlar multipl patojenlere bağlı olabilir ve bu nedenle ciddi enfeksiyonlarda kısa sürede aynı anda bu patojenlerin tespit edilmesine ihtiyaç duyulabilir. Böyle bir durumda da yine PCR ile tek mikrobiyolojik örnekten aynı anda birden fazla sayıda patojen belirlenebilir. Ancak tekniğin pahalı olması ve her laboratuvarında uygulanacak kadar basit bir metod olmaması nedenleriyle günümüzde genellikle solunum sistemi enfeksiyonlarında araştırma amaçlı ve seçilmiş olgularda tanı amaçlı olarak uygulanmaktadır (127).

Biz çalışmamızda, KOAH alevlenmeleri ile kliniğimize başvuran hastalarımızın indüklenmiş balgam örneklerinde PCR yöntemini kullanarak en sık alevlenme nedeni olan üç bakteriyi (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*) tespit etmeyi amaçladık. Çalışmada alevlenme döneminde bulunan 62 KOAH hastasının 11'inde (%17.7) balgam kültüründe patojen bakteri üremesi oldu ve bunların 6'sı (%9.7) *M. catarrhalis* idi. Diğerlerinin tümü Gram-negatif enterik bakteriler idi (2 kültürde *Enterobacter* ve birer kültürde olmak üzere *Acinetobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas*). Aynı balgam örneklerinin PCR tekniği ile incelenmesinde ise 47 (%75.8) hastanın balgamında patojen bakteri (33 *S. pneumoniae*, 22 *M. catarrhalis*, 11 *H. influenzae*) saptadık. 30 örnekte sadece tek, diğer 15 örnekte iki, 2 örnekte ise üç bakteri birden vardı.

Kais ve arkadaşları (128); alt solunum yollarında *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *M. catarrhalis*'in saptanması üzerine yaptıkları çalışmada 203 hastanın (89 toplumdan kökenli pnömoni, 27 hastane kökenli pnömoni, 19 bronşit veya KOAH alevlenmesi, 54 noninfeksiyöz pulmoner hastalık, 14 hasta eksik veriye sahip) solunum yolu örneklerinde (106 balgam, 51 PBS ve 46 BAL) kantitatif kültür ile 45'inde (%22.2), real-time kantitatif PCR ile 68'inde (%33.5) anlamlı patojen saptamışlar. PCR tetkiklerin pozitifliğini anlamlı

olarak artırmıştır. PCR’de en fazla anlamlı artış *H. influenzae*’da görülmüştür. Kültür ve PCR kombine edildiğinde alt solunum yolu semptomu olan hastalarda %44, semptom olmayanlarda %16 anlamlı miktarda *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *M. catarrhalis* tespit edilmiştir.

Roche ve arkadaşları (129) KOAH alevlenmesi ile gelen 118 hastanın 200 alevlenmesinde patojenleri tespit etmek için kantitatif balgam kültürü yapmışlar. 108 hastanın balgamında üreme olmuş, bunlardan 30’u kaliteli balgam özelliğinde imiş, en çok *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* tespit edilmiş. Sigara içme hikayesi ile pozitif kültür arasında ilişki bulunamamış, pozitif kültürlerin FEV1 değerleri daha düşükmüş. Hastaneye yatış sayısı fazla olanlarda pozitif kültür oranı fazla olup fark *H. influenzae*’den kaynaklanıyormuş, ancak bu fark anlamlı bulunmamış. Bizim çalışmamızda da sigara içme hikayesi ile pozitif kültür ve PCR arasında ilişki bulunmadı, sigara içenlerde sigara miktarı (paket-yıl) arttıkça hastaneye yatış sayısında anlamlı artış bulundu.

Larsen ve arkadaşları (130); 118 KOAH hastasının solunum yolu örneklerinde (balgam, trakeal aspirat, BAL) %50 kültür pozitifliği saptamıştır. Çoğu *S. pneumoniae* ve *M. catarrhalis* olup 6 hastada miks üreme tespit edilmiş. Kültür pozitif ve kültür negatif gruplar arasında yaş, sigara kullanımı, FEV1 ve CRP değerleri açısından fark bulunmamış. FEV1 düşük olan hastalarda *P.aureginosa* sıklığı fazlaymış. Bizim çalışmamızda kültür pozitif hastaların %54.5’inde *M. catarrhalis* tespit edildi, PCR tekniğinde ilk iki sırayı *S. pneumoniae* ve *M. catarrhalis* (sırasıyla; %53.2 ve %35.5) alıyordu. Çalışmamızda yaş, sigara kullanımı, FEV1 ve CRP değerleri açısından etken saptanan ve saptanmayan hastalar arasında fark yoktu. Bazı çalışmalarda (88) yüksek CRP, düşük FEV1, pürülan balgam ve bakteriyel enfeksiyon arasında tutarlılık gösterilmiş olup, bizim çalışmamızda örnek sayısı sınırlıdır. Balgam kültürlerinde başta *M. catarrhalis* olmak üzere Gram-negatif enterik bakterilerin üremesinin ve PCR’de *M. catarrhalis*’in *S. pneumoniae*’den sonra ikinci sıklıkta izole edilmesinin nedeni olguların önemli bir kısmının tip I (%69.4) ve tip II (%22.6) KOAH alevlenmesi olmalarına bağlandı. Diğer yandan *M. catarrhalis* üremesi ağırlıklı evre III ve IV olgularda gerçekleşti. Tüm bu veriler literatür bulguları ile uyumludur. PCR’de bakteri saptanan ve saptanmayan hastalarda CRP seviyeleri arasında (sırasıyla;  $40.5 \pm 51.6$  ve  $24.5 \pm 33.1$ ) anlamlı fark bulunmamış olsa da, PCR pozitif olgulardaki değer oldukça yüksek bulundu. Ayrıca PCR’de tek ve multiple bakteri üreme gruplarında CRP değerleri (sırasıyla;  $37.2 \pm 46.8$  ve  $46.3 \pm 60.3$ ) üreme olmayan grupdan

basamaklı olarak daha yüksek değerler gösterdi. PCR’de üreme olan ve olmayanlar arasında WBC değerleri açısından da fark yoktu. Bu bulgular KOAH alevlenmelerinde enfeksiyon etyolojisini düşünme açısından CRP’nin WBC’den daha değerli olduğunu göstermektedir. Ayrıca alevlenme nedeniyle başlanan sistemik steroid tedavisinin de geçici olarak WBC sayısını artırbileceği unutulmamalıdır.

Göçmen ve arkadaşları (131); KOAH alevlenme nedeniyle takip edilen 103 hastanın retrospektif taraması sonucunda balgam kültürü pozitif olan 37 hastada (4 kadın, 33 erkek) reyen mikroorganizmaları belirlemişler. 10 (%27.0)’u *S. pneumoniae*, 7 (%18.9)’si *P. aureginosa*, 6 (%16.2)’sı *H. influenzae*, 4 (%10.8)’ *K. pneumoniae*, 3 (%8.1)’ *Serratia*, 2 (%5.4)’si *Stenotrophomonas*, 1 (%2.8)’i *E. coli* olup, 4 (%10.8)’ miks üreme şeklindeymiş. nel ve arkadaşları (132); KOAH alevlenmelerinde *M. catarrhalis* insidansını belirlemek için yaptıkları çalışmada 100 hastanın balgam ktrlerinden 12’sinde (%12) *M. catarrhalis* tespit etmişler. *H. influenzae* 14, *S. pneumoniae* 6, *Pseudomonas spp.* 4, *Klebsiella spp.* 2, *E. coli* 1 hastada saptanmış.

Memikoğlu ve arkadaşları (133); KOAH alevlenmelerinde *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* ve *H. influenzae*’nin sıklığını araştırmışlar. Balgam kltrlerinde 85 örneğin 35’inde üreme tespit edilmiş. 85 örneğin 14’nde (%16.5) *S. pneumoniae*, 8’inde (%9.4) *M. catarrhalis*, 5’inde (%5.8) *H. influenzae*, 4’nde (%4.7) *E. coli*, 2’inde (%2.4) *K. pneumoniae*, 1’inde (%1.2) *P. aureginosa*, 1’inde (%1.2) *S. aureus* izole edilmiş. Bizim alışmamızda balgam kültüründe üreyen patojen mikroorganizmaların 6’sı (%9.7) *M. catarrhalis*, 2’si *Enterobacter* (%3.2), 1’i *Acinetobacter* (%1.6), 1’i *Serratia* (%1.6), 1’i ise *Pseudomonas* (%1.6) idi. Literatürdeki diğer araştırmalarla karşılaştırdığımızda *M. catarrhalis* izolasyon oranları diğer çalışmalarla uyumlu idi.

Tüm bu çalışmaların sonuçlarına bakıldığı zaman temelde üç solunum patojeninin değişik oranlarda izole edildiğini görüyoruz. KOAH enfekte alevlenmelerinde değişik coğrafyalarda farklı oranlarda patojenlerin izole edilmesi çok doğaldır. Bu nedenle bölgelerdeki referans merkezlerin belirli zaman dilimlerini kapsayan periyotlarda o bölgeye ait solunum patojenlerini belirlemeleri ve antibiyotik direnç araştırmalarını yapmaları gerekmektedir. Kantitatif balgam kültürü çalışması ve antibiyotik direnç testlerinin yapılmaması çalışmamızın önemli eksiklerindedir.

KOAH alevlenmeleri sağlık sisteminde önemli bir halk sağlığı sorunudur ve bu epizodların takip ve tedavisi çok açık değildir. Bu durum alevlenmelerin tam olarak tanımlanmamasından kaynaklanır. Alevlenmeler stabil durumun kötüleşmesi ve dispne, vizing, öksürük, balgam volümü artışı ve balgamda pürülans gelişiminin bir veya birkaçını kapsayan klinik bir durumdur. Alevlenmeler hava yolu inflamasyonunu artırarak semptomların kötüleşmesi yanı sıra havayolu direncinin artışına ve hastalığın progresyonunun hızlanmasına neden olurlar (134). Hava yolu inflamasyon belirteçlerinde artış olmasına rağmen alevlenmelerin mekanizması tam olarak bilinmemektedir (1).

KOAH alevlenmelerinin etiyojisi ve patogenezi son yirmi yıl içinde gittikçe daha iyi anlaşılmıştır. Fakat KOAH alevlenmelerinde enfeksiyonların rolü hala tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar için alevlenmelerde bakterilerin rolü önemli değildir ve hala yanıtlanması gereken pek çok sorular vardır. Hava yolları epitel tabakası ve mukozasına bakteri invazyonunun mekanizmalarını daha iyi tanıyabilmek ve alevlenmeleri önleyecek aşıları geliştirebilmek için çalışmalara ihtiyaç vardır. Konakçı-patojen interaksiyon çalışmalarında kullanılan yeni moleküler, sellüler ve immünolojik teknikler KOAH'da enfeksiyonun rolünün tekrar incelenmesine yol açmıştır ve alevlenmelerde predominant neden olarak enfeksiyonların yer aldığına dair önemli bulgular ve KOAH patogenezi bu enfeksiyonların katkıları ile ilgili yeni bulgular kazanılmıştır.

Günümüzdeki bilgilerle KOAH hastalarında bakterilerin stabil ve alevlenme dönemlerinde oynadıkları rolleri aşağıdaki gibi özetleyebiliriz. Alevlenme döneminde balgamda izole edilen bakteriler sebep-etki ilişkisini yansıtır, alevlenmeler akciğer fonksiyonlarında progresif kötüleşmeyi hızlandırır, alt solunum yollarında bakteriyel kolonizasyon progresif akciğer hasarına yol açacak şekilde inflamatuvar yanıt oluşturur. KOAH hastaları oldukça heterojendir ve bunun sonucu olarak bakteri hastadan hastaya değişebilir ve muhtemelen farklı kişilerde farklı roller oynarlar. Efektif antibiyotik tedavisi bakteriyel eradikasyon sağlar, alevlenmesiz dönemi artırır ve yaşam kalitesini düzeltir. Balgamdan elde edilen bulgular sınırlıdır çünkü balgam alt solunum yollarını yansıtamaz, bakteriler alevlenmelerde rol olsa dahi enfekte KOAH alevlenmelerinin sadece yarısından sorumlu olabilirler (135, 136).

70 yıldır araştırmacılar kantitatif balgam kültürleri yapıyorlar. KOAH alevlenmelerinde yapılan bakteri kültür çalışmalarının sonuçlarını yorumlamak her zaman kolay değildir.

Kültür çalışmaları heterojen hasta gruplarına dayanmaktadır ve farklı teknikler kullanılmaktadır. Diğer yandan remisyon dönemlerinde hastaların orofarengal sekresyonları, balgam ve bronşiyal sekresyonlarında da patojen bakteri kolonizasyonu vardır. Bu çalışmalar alevlenmelerde bakterilerin rolü hakkındaki sorulara kesin yanıt veremezler. Dahası balgam kültürleri kolonizasyon-enfeksiyon arasında ayırım yapamaz. Diğer yandan patojen bakterinin bulunmaması alt solunum yolu enfeksiyonu olmadığını göstermez. Klasik bir çalışma olan Austrian ve Gold (137) çalışmasında bakteriyemi ile ispat edilen pnömokoksik pnömonili hastaların dörtte birinin balgamında *S. pneumoniae* bulunmamaktadır. Çalışmamızda indüklenmiş balgamların alınması ve Gram boyamada nitelikli olan balgamların tetkik edilmesine ve olguların önemli bir kısmında klinik olarak enfekte alevlenme olasılığı – tip I %69.4, tip II %22.6 olguda- bulunmasına rağmen örneklerin sadece %17.7’inde kültürde patojen bakteri üremesi oldu.

Kantitatif balgam kültürleri bir 70 yıl daha geçse yine de alevlenmelerde bakterilerin rolleri hakkında bilgi vermeyecektir. Daha yenilikçi yaklaşımlar gerekmektedir. Bir yaklaşım kültür materyallerinin alt solunum yollarından protected-specimen brush (PSB) tekniği ile alınması, diğeri ise PCR’dir.

Rosell ve arkadaşları tarafından yapılan 337 olguluk (70 sağlıklı, 181 stabil KOAH, 86 alevlenme döneminde) çalışmada; PSB örneklerinde bakteri kültürleri yapılmış ve stabil dönemde %29, alevlenmede ise %54 oranlarında üreme tespit edilmiştir (138). Stabil dönemde en sık kolonize olan patojenler *H. influenzae* ve *S. pneumoniae* iken alevlenmelerde predominant olan bakteriler *H. influenzae* ve *P.aeruginosa* olarak belirlenmiştir. Bronşiyal kolonizasyon hafif KOAH’da bulunmamıştır. Orta şiddette hastaların dörtte birinde, ağır hastalarda ise hastaların yaklaşık yarısında pozitif kültür bulunmuştur. PSB ile örnekler alındığı için çok değerli olan bu bulgular hiç tartışmaya yol açmayacak şekilde alevlenme dönemlerinde aşırı bir bakteri üremesini göstermesi açısından çok önemlidir. Bizim çalışmamızda; ağır dereceli alevlenme ile başvuran hastaların 8’inde (%18.6), orta dereceli alevlenme ile başvuran hastaların 3’ünde (%21.4) balgam kültüründe bakteri üremesi vardı. Hafif dereceli alevlenme ile başvuran hastaların tümünde (%100) normal flora belirlendi. Çalışmamızın PCR bölümünde ise ağır dereceli alevlenmede 35 (%81.4) , orta dereceli alevlenmede 10 (%71.4), hafif dereceli alevlenmede ise 2 (%40) hastada bakteri saptadık.

Solunum sistemi enfeksiyonlarının etiyolojik tanısında PCR çalışmalarının tarihi çok eski değildir ve son yıllarda bir artış görülmektedir. Bu tekniğe ilginin artmasının nedeni tanı oranının çok yüksek olmasıdır. Greiner ve ark. (139) real-time PCR ile 195 çocuğun nazofarengeal sekresyonlarında *S. pneumoniae*'nin kantitatif tespitini yapmışlar ve PCR'nin sensitivitesini %100, spesifitesini %96 bulmuşlardır. *M. catarrhalis* için spesifite %98, sensitivite %100 olarak bulunmuştur (140). Solunum sistemi enfeksiyonlarının tanısında PCR tekniğine karşı artan ilgiye rağmen KOAH alevlenmelerinde yeterli sayıda çalışma yapılmamıştır. Çalışmamız, KOAH alevlenmelerinde üç temel solunum bakterisinin PCR ile araştırıldığı az sayıdaki çalışmadan birisi olma özelliğine sahiptir.

Curran ve arkadaşları KOAH alevlenmelerinde balgamda bakterilerin belirlenmesi amacıyla ilk olarak PCR metodunun kullanıldığı çalışmayı yapmışlardır (127). 30 olgudan alınan balgam örneklerinin PCR sonuçlarını, altın standart olarak kabul edilen balgam kültür sonuçları ile karşılaştırılmıştır. PCR ile belirlenen bakteri prevalansı dört solunum patojeni (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* ve *S.aureus*) için oldukça yüksek oranlarda bulunmuştur. PCR tekniğinin balgam kültürüne göre değerlendirilmesinde yüksek sensitivite, düşük spesifite değerleri elde edilmiştir. Sonuç olarak; KOAH alevlenmelerinde PCR kültürden daha çok sayıda bakteri tespit etmiş ve bunun yanı sıra aynı balgamda birden fazla patojen gösterilmiştir. Ancak KOAH'da alt solunum yollarında multiple patojen enfeksiyonunun alevlenmelerdeki rolleri ve bu patojenlerin kendi aralarındaki interaksiyonları bilinmemektedir. Aynı anda birden fazla patojen ile enfeksiyonun konak savunma sistemi ile ilişkisi de açık değildir.

Çok az çalışmada KOAH alevlenmelerinde viral ve bakteriyolojik etiyoloji aynı anda değerlendirilmiştir. De Serres ve ark. (141) geçen yıl yayınladıkları çalışmalarında KOAH alevlenmesi ile başvuran 108 hastanın nazofarengeal sekresyonlarında PCR ile solunumsal virüsleri ve atipik bakterileri, indüklenmemiş balgamlarında da bakterileri araştırmıştır. Hastaların üçte birinde (%31) en sıklıkla *İnfluenza A* ve *RSV* olmak üzere viral enfeksiyon, bir hastada *M. pneumoniae*, %49 hastanın balgamında da bakteri üremesi tespit etmişlerdir. En sık *S.aureus*, *P.aeruginosa* ve *H. influenzae* üremesi olmuştur. Virüs ile enfekte olan hastaların 14'ünün (%58) balgamında aynı zamanda bakteri de üremiştir. Ancak ko-enfeksiyonun bulunduğu hastaların kliniklerinde diğerlerine göre bir fark bulunmamıştır. Bu çalışmada belirlenen viral etiyoloji yoğunluğu benzer bir PCR çalışması ile uyumlu bulunmuştur (71).

Bu yıl yayınlanan bir çalışmada (142) araştırmacılar KOAH'lı 14 hastanın balgam örneklerinde yeni bir metod olarak PCR ile önemli solunum sistemi patojenlerini tetkik etmişlerdir (142). Örneklerin tümünden pozitif sonuç elde etmeleri üzerine solunum sistemi enfeksiyonu bulunan seçilmiş hastaların solunum sekresyonlarını kullanarak PCR yöntemi ile etiyolojik tetkik yapılmasının faydalı bir metod olacağını ileri sürmüşlerdir. Bu yöntemin özellikle kistik fibrozis ve bronşektazili hastalarda kullanılabileceği tavsiye edilmiştir. Curran ve ark. (127) yaptıkları bir başka çalışmada KOAH'da bakterilerin tespit edilmesinde moleküler tekniklerin hızlı sonuca götürücü ve yüksek sensitiviteli olduğunu belirtmişlerdir.

KOAH'da semptomların artışı ile karakterize olan alevlenme dönemlerinin birinci sıradaki nedeni alt solunum sisteminin viral ve bakteriyel enfeksiyonlarıdır (81). Alevlenmelerde bakterilerin rolü ile ilgili tartışma nokta-prevalans çalışmalarında balgam kültürleri sonuçları, homolog kültür çalışmalarından ziyade serolojik çalışmalar ve antibiyotik denemelerine bağlı literatürlere bağlıdır. Alt solunum sistemini enfekte ederek KOAH alevlenmelerine neden olan patojenler üç gruptur. Bunlar; solunum virüsleri, atipik bakteriler ve aerobik Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilerdir (86). Bu üç farklı sınıf patojenlerin etiyolojik ajan olma rolleri altta yatan obstrüktif hava yolu hastalığının şiddetine bağlı olarak değişebilir.

Kantitatif balgam kültürleri ve modern metodların kullanımı ile alevlenmelerin yaklaşık %40-60'nın bakteriyel enfeksiyonlardan kaynaklandığı bilinmektedir (85, 86). Genellikle *H. influenzae*, *S. pneumoniae* ve daha az oranda *M. catarrhalis* KOAH alevlenmeleri döneminde kültürlerde üreyen ve dolayısıyla enfekte alevlenmelerden sorumlu tutulan patojen bakterilerdir. Diğer çalışmalarda (143, 144) olduğu gibi, bizim çalışmamızda da KOAH alevlenmelerindeki enfeksiyonların çoğundan bakterilerin (en sık *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* ve *H. influenzae*) sorumlu olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda PCR tetkiki ile hastalarımızın %75.8'inde bu patojen bakterileri tespit etmemize rağmen indüklenmiş de olsa balgam kültürlerinde üreme oranımız literatür verilerinin oldukça altında bulunmuştur. Hafif ve orta evredeki hastaların KOAH alevlenmelerinde sıklıkla bu üç bakteri sorumlu iken çok daha ağır evredeki hastaların balgamlarında üreyebilen patojenler *P. aeruginosa*, Gram-negatif enterobakteriler, *H. parainfluenzae* ve *S. aureus*'dur (74, 81, 86, 135). Çalışmamızda balgam kültüründe hafif evrede 1 (%14.3) hastada *Enterobacter*, 1 (%14.3) hastada *M. catarrhalis*, orta evrede 1 (%5.6) hastada *Enterobacter*, ağır evrede 1

hastada (%5.6) *Acinetobacter*, 2 hastada (%11.1) *M. catarrhalis*, çok ağır evrede 1 hastada (%11.1) *Pseudomonas*, 1 hastada (%11.1) *M. catarrhalis* üremesi vardı. PCR’de ise hafif evre hastalarda 3 hastada (%42.9) *S. pneumoniae*, 1 hastada (%14.3) *H. influenzae*, 5 hastada (%71.4) *M. catarrhalis*, 3 hastada (%42.9) miks bakteri saptandı. Orta evre hastalarda 8 hastada (%44.4) *S. pneumoniae*, 3 hastada (%16.7) *H. influenzae*, 4 hastada (%22.2) *M. catarrhalis*, 3 hastada (%16.7) miks bakteri saptandı. Ağır evre hastaların 14’ünde (%77.8) *S. pneumoniae*, 6’sında (%33.3) *H. influenzae*, 6’sında (%33.3) *M. catarrhalis*, 6’sında (%33.3) miks bakteri tespit edildi. Çok ağır evrede ise 6 hastada (%66.7) *S. pneumoniae*, 4 hastada (%44.4) *M. catarrhalis*, 3 hastada (%33.3) ise miks bakteri saptadık. Alevlenmelerin %10-20’sinde birden fazla enfeksiyöz ajanın sorumlu olduğu bilinmektedir (75). Çalışmamızda PCR’de 17 hastada (%27.4) miks bakteri saptanmıştır, viruslar ve atipik bakteriler çalışılmamıştır.

Çalışmamızda balgam kültüründe en çok üreyen bakterinin *M. catarrhalis* olması ilginçtir. Ancak literatür taraması yaptığımız zaman, iki iyi bilinen çalışmada erişkin KOAH hastalarının balgamlarında da *M. catarrhalis*’in diğer iki bakteriden daha sık izole edildiğini gördük (145, 146). *M. catarrhalis* patojenik özellikleri az bilinen bir patojen olduğu için yıllarca göz ardı edilmiştir. Nokta prevalans çalışmalarında bu patojenin KOAH’lı hastaların hava yollarını herhangi bir zamanda kolonize ettiği bilinmektedir (146, 147). *M. catarrhalis* enfeksiyonun süresi, alevlenme nedeni olarak önemi, oluşturduğu immün yanıt ve bu yanıtın enfeksiyon ve hastalıkla ilişkileri hakkında bilinenler azdır. İlginç bir gözlem olarak Murphy ve ark. (148) çalışmalarında antibiyotik tedavisi olmasa da hastalar ortalama 42 günde olmak üzere kısa sürede *M. catarrhalis* enfeksiyonundan kurtulmaktadırlar.

Bakterilere ilave olarak hassas nükleik asit belirleme yöntemlerinin kullanıldığı son çalışmalar solunumsal virüslerin sıklıkla atakları başlatabileceğini göstermiştir. Viral enfeksiyonların bakteriyel enfeksiyonlara yakın sıklıkta ataklardan sorumlu oldukları tahmin edilmektedir. Genel olarak KOAH alevlenmelerinde solunumsal virüslerin rolü %30 oranında kabul edilir (86). Ancak şiddetli alevlenmelerde bu oran %50’ye yaklaşabilir (134). En sık ataklara neden olan virüsler influenza ve RSV dir (149). Son yıllarda gittikçe artan oranlarda KOAH enfekte alevlenmeleri ve toplum kökenli pnömonilerde sebep olarak atipik bakteriyel patojenler izole edilmektedir. KOAH alevlenmelerinde etiyolojik ajan olarak sıklıkları epizodların %5’i ile %10’u arasındadır (81, 86).

Alevlenmelerde bakterilerin rolü bilinmesine rağmen bu ilişkinin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır (30). Bazı çalışmalarda, KOAH'lı hastaların stabil ve alevlenme dönemleri arasında balgamda izole edilen bakteri yükü farksız bulunmuştur (146). Bunun üzerine KOAH'da balgamda belirlenen tüm patojenlerin enfeksiyon nedeni olarak kabul edilemeyeceği ve bunların havayollarına ait kolonizasyon olabileceği ileri sürülmüştür. Alt solunum yollarından uygun kültür örneklerinin alınabildiği korumalı fırça yöntemi ile elde edilen bulgular sağlıklı erişkinlerde havayollarında %4, stabil KOAH hastalarının %29'unda ve alevlenme dönemindeki hastaların %54 ünde klinik olarak önemli konsantrasyonlarda bakteri tespit edilmiştir (150, 151).

Sağlıklı kişilerde alt solunum yolları sterildir. Bir bronkoskopi çalışmasında (152); 8 sağlıklı kontrollerin hiçbirinde, 18 sigara içicisinin %42 sinde ve 52 stabil KOAH'lı hastanın (28 hafif, 11 orta, 13 ağır evrede) %32 sinde BAL sıvısı veya PSB örneklerinin kantitatif kültürlerinde önemli konsantrasyonlarda patojen bakteri izole edilmiştir. Bakteriyel kolonizasyon distal havayollarının inflamasyonu için bağımsız bir stimulusdur ve bu nedenle KOAH progresyonuna katkıda bulunabilir. KOAH'lı hastaların alt solunum yollarında bakteri mevcudiyeti ile ilgili olarak gittikçe artan bulgular, hastalık stabil de olsa bakteri kolonizasyonunun suçsuz olmadığını göstermektedir. Patojen bakteri tespit edilen hastaların BAL sıvılarında önemli oranda PNL, TNF-alfa, IL-8 belirlenmiştir (152). Bu çalışmanın önemli sonuçlarından birisi; alt solunum yollarının patojen bakterilerle kolonizasyonunun sadece KOAH hastalarında değil aynı zamanda önemli hava yolu obstrüksiyonu olmayan kronik bronşitli sigara içicilerde de bulunmasıdır.

Bu bulguların klinik yansımaları özetlersek; şayet bakteriyel alevlenmeler antibiyotikler ile tedavi edilmez ise veya uygun antibiyotik tedavisi uygulanmaz ise alevlenme semptomları zaman içinde azalarak kaybolabilir fakat bakteri enfeksiyonu kalır. Bakteri kolonizasyonu inflamasyon stimulusdur ve yarattıkları inflamasyon havayolları hasarını artırabilir ve böylece akciğer fonksiyon kaybını hızlandırarak KOAH progresyonunu olumsuz etkiler (83, 153).

Son zamanlarda KOAH enfekte alevlenmelerinin bir mekanizması olarak yeni suşların kazanımı ileri sürülmektedir. Yeni suş kazanımları ile alevlenmeler arasında ilişki keşfedilmeden önce alevlenme mekanizması olarak en çok ileri sürülen hipotez; alt solunum yollarında bakteriyel yükün artışı ve buna bağlı olarak gelişen havayolu

inflamasyonuna sekonder semptomların şiddetlenmesi idi (88, 146, 154). Ancak yapılan çalışmaların çoğu kesitsel özelliktedir ve bu çalışmalarda stabil ile alevlenme dönemlerinde olanlar karşılaştırılmıştır. Ancak aranan yanıtın bulunması için sonraları boylamsal örnekleme yanı sıra moleküler tiplendirme ile suş belirlemesi yapılmamıştır. Dolayısıyla bu çalışmalar ile alevlenmelerde belirlenen artmış bakteri konsantrasyonları ile yeni suş kazanımları arasında ilişki açığa çıkarılmıştır. Fakat yeni suş kazanımlarının alevlenme gelişimi için ayrı bir mekanizma olup olmadığına açıklık getirmek mümkün değildir.

Bu sorulara yanıt bulabilmek için planlanan bir çalışmada (150), stabil ve alevlenme dönemlerinde izole edilen bakteri suşları araştırıldı. 81 ayaktan takip edilen KOAH hastasının her ay düzenli olarak ve alevlenme dönemlerinde balgam kültürleri alındı. Balgam izolatlarında *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* ve *P.aeruginosa* için moleküler tiplendirme yapıldı. Yeni tür suşların tespit edildiği hastalarda alevlenme sıklığı %33 iken diğerlerinde %15.4 oranında kaldı ( $p<0.001$ ). İlk üç bakteri yeni suşlarının enfekte ettiği hastalarda önemli oranda alevlenme riski artışı belirlendi.

Sethi ve ark. (154) kantitatif balgam kültürü ve moleküler tiplendirme yöntemleri kullanarak 104 KOAH olgusunda 3009 klinik ziyaret gerçekleştirdiler. Bilinenlerin aksine stabil ve alevlenme dönemlerinde balgamda üreyen *H. influenzae* koloni sayımları arasında fark olmadığı gibi, *M. catarrhalis* ve *S. pneumoniae* üremelerini alevlenme dönemlerinde daha az sayıda buldular. Ancak alevlenme dönemlerinde stabil hastalığa oranla yeni *H. influenzae* ve *M.catarrhalis* suşları daha fazlaydı fakat aradaki fark küçüktü. Bu bulgular tekrar eski tartışmayı gündeme getirerek, bakteriyel yükteki değişimin alevlenmelerde önemli bir mekanizma olamayacağını göstermektedir. Tek tek bakterileri saymaktan ziyade konak-bakteri etkileşiminin daha iyi anlaşılabilmesi için yapılacak olan araştırmalar, KOAH'da bakteri enfeksiyonlarına yeni bakışlar getirmesi için gereklidir.

Bakterilerin moleküler tiplendirilmesi çalışmaları bakterilerin KOAH alevlenmelerinde önemli rollerinin olduğunu göstermesi açısından değerlidir. Ancak bu çalışmalarda bakteri türleri için suşlar arasında ayırım yapılmamıştır ve dolayısıyla zaman içinde suşlardaki değişiklikler belirlenememiştir. Yine de suş çalışmaları bize KOAH'da alt solunum yollarının bakteriyel enfeksiyonlarının dinamik ve kompleks bir yapı gösterdiğine işaret

etmektedir. Ayrıca yeni bakteri suşlarının hava yollarında yerleşmesinin keşfi alevlenme patogeneğinde merkezi bir rol üstlenmesine neden olmuştur.

Çalışmamızdaki balgam kültürlerinde *S. pneumoniae* üremedi. Pnömonokoklar erken evredeki KOAH'lılarda sık izole edilirken, orta ve şiddetli KOAH'lı hastaların alevlenmelerinde bu patojen izolasyonunun düşük oranda olduğu rapor edilmiştir (85, 136, 155). Eller ve ark. (156) hastaneye yatırılarak tedavi edilen 211 KOAH alevlenme hastasını evrelere göre gruplandırarak balgamlarında patojen bakteri kültürleri yapmışlardır. Gruplandırma FEV1 değerine göre yapılmıştır (grup I FEV1 >%50, grup II %35-50, grup III <%35). Grup I'de *S. pneumoniae* ve diğer Gram-pozitif koklar, grup II'de *H. influenzae* ve *M. catarrhalis*, grup III'de ise enterobakteriler ve psödomonas türleri izole edilmiştir. Patojen bakteri üremesi en sık grup III'de (%48.2) bulunmuştur. Bizim olgularımızın çoğunluğu orta ve şiddetli KOAH hastalarından oluştuğu için balgam kültürlerinde *S. pneumoniae* ürememesini bu şekilde izah edebiliriz. KOAH alevlenmelerinde son yıllarda pnömokok suşlarının düşük oranda belirlenmesinin önemli bir nedeni pnömokok aşısının yaygın olarak kullanılması olabilir. Bazı alevlenmelerde ise balgamda bakteri tespit edilemez. Bunun değişik muhtemel nedenleri vardır. Alevlenmelerin üçte birinde solunum virüsleri alevlenme nedeni olmaktadır, alevlenmelerin %5-10 undan *M. pneumoniae* veya *C. pneumoniae*'nin sorumlu olduğu serolojik çalışmalarla gösterilmiştir (86).

Sonuç olarak; KOAH olgularımızın alevlenmeleri genellikle ağır şiddette olmaktadır, en az üçte ikisinden patojen bakteriler sorumludur, balgam kültürü enfeksiyona neden olan patojenleri göstermede yetersiz kalmaktadır, CRP yüksekliği enfekte alevlenme belirtici olabilir, *M. catarrhalis* prevalansı artış göstermektedir ve miks enfeksiyon riski yüksektir. Kantitatif balgam kültürü çalışması ve antibiyotik direnç testlerinin yapılmaması çalışmamızın eksiklerinden bir tanesidir. Ancak enfekte alevlenme oranının yüksek olması nedeni ile tüm hastalara ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalı ve verilecek antibiyotikler üç ana solunum patojenini etkileyebilecek spektruma sahip olmalıdır.

## 6. ÖZET

KOAH, tam olarak geri dönüşlü olmayan hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır. KOAH'da alevlenme dispne, balgam miktarı ve pürülansında artış olarak tanımlanmaktadır. Alevlenmelerin yaklaşık %80'inden enfeksiyonlar (%40-50 bakteriler, %30 virüsler, %5-10 atipik bakteriyel patojenler) sorumludur. Bakterilerden en sık *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* izole edilmektedir. Enfeksiyona neden olan bakterilerin belirlenmesi ve kantitatif sayımları solunum sistemi enfeksiyonları tanısında ve tedavisinde önemlidir. Moleküler teknikler enfeksiyonların laboratuvar tanısında hassas ve hızlı teknikler olarak kabul edilmektedir. Mikroorganizma DNA'sının tespitine dayalı PCR yöntemi, günümüzde kullanılan moleküler biyolojik yöntemlerden birisidir.

Biz çalışmamızda, KOAH alevlenmesi ile başvuran hastaların indüklenmiş balgam örneklerinde PCR yöntemini kullanarak en sık alevlenme nedeni olan üç bakteriyi (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*) balgam kültür sonuçlarıyla karşılaştırarak tespit etmeyi amaçladık.

Çalışmaya 62 hasta alındı. Sadece 11 (%17.7) hastanın balgam kültüründe patojen mikroorganizma üredi. Balgam kültüründe üreyen patojen mikroorganizmaların 6'sı (%9.7) *M. catarrhalis*, 2'si (%3.2) *Enterobacter*, 1'i (%1.6) *Acinetobacter*, 1'i (%1.6) *Serratia*, 1'i (%1.6) *Pseudomonas* idi. PCR'de 30 (%48.4) balgam örneğinde tek bir bakteri, 17 (%27.4) balgam örneğinde birden fazla bakteri DNA'sı izole edildi. Toplam 33 (%53.2) örnekte *S. pneumoniae*, 11 (%17.7) örnekte *H. influenzae*, 22 (%35.5) örnekte *M. catarrhalis* saptandı.

Sonuç olarak; KOAH alevlenmeleri genellikle ağır şiddette olmaktadır, alevlenmelerin en az üçte ikisinden patojen bakteriler sorumludur, balgam kültürü enfeksiyona neden olan patojenleri göstermede yetersiz kalmaktadır, CRP yüksekliği enfekte alevlenme belirteci olabilir, *M. catarrhalis* prevalansı artış göstermektedir ve miks enfeksiyon riski yüksektir. Enfekte alevlenme oranının yüksek olması nedeni ile tüm hastalara ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalı ve verilecek antibiyotikler üç ana solunum patojenini etkileyebilecek spektruma sahip olmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, real-time PCR, alevlenme, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*

## 7. ABSTRACT

### **Quantitative detection of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from sputum with real-time PCR in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease**

COPD is a disease, characterized by airflow limitation that is not fully reversible. Exacerbation of COPD is defined as increased dyspnea, amount of sputum and sputum purulence. Approximately 80% of acute exacerbations are due primarily to infections (40-50% bacterias, 30% viruses, 5-10% atypical pathogenic bacterias). *H. influenzae*, *S. pneumoniae* and *M. catarrhalis* are the most frequently isolated bacterias. Identifying and quantifying the bacterial causes of respiratory infections are important for diagnosis and treatment. Molecular techniques are accepted to be sensitive and rapid for the laboratory diagnosis of infections. PCR, based on detection of the DNA of the microorganisms, is one of the molecular biological technique that is used recently.

Our objective was to determine the most common three bacterial causes (*H. influenzae*, *S. pneumoniae* and *M. catarrhalis*) of acute exacerbation of COPD, from the induced sputums of COPD patients who admitted to our clinic with acute exacerbation, by PCR technique and to compare with the culture results.

62 patients were enrolled to the study. In only 11 patients (17.7%) sputum, pathogen microorganism was identified with culture. The pathogens isolated from sputum culture were; 6 (9.7%) *M. catarrhalis*, 2 (3.2%) *Enterobacter*, 1 (1.6%) *Acinetobacter*, 1 (1.6%) *Serratia* and 1 (1.6%) *Pseudomonas*. While only one bacteria was isolated from 30 sputum samples by PCR, multiple bacteria were isolated from 17 samples. *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, and *M. catarrhalis* were detected from 33 (53.2%), 11 (17.7%), and 22 (35.5%) samples respectively.

In conclusion; COPD exacerbations are usually severe, and pathogen bacterias are responsible from at least 2/3 of the exacerbations. Sputum culture is inadequate to identify the pathogens. Elevated CRP can be predictive for exacerbations. The prevalence of *M. catarrhalis* is being increased and mixed-infection risk is high. Because of the high rate of infected exacerbations, an empiric antibiotic therapy should be started and the spectrum of this therapy should include this three major respiratory pathogens.

**Key words:** Chronic obstructive pulmonary disease, real-time PCR, exacerbation, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*

## 8. KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2009 (update).
2. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997 May 24;349(9064):1498-504.
3. KOAH Çalışma Grubu, Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaşma Raporu. *Türk Toraks Dergisi*, Cilt 11, Ek 1, Mayıs 2010.
4. Erdiñ E, Erk M, Kocabaş A, ve ark. (Toraks Derneği KOAH Çalışma Grubu). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi*, Cilt 1, Ek 2, Ağustos 2000.
5. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997 May 17;349(9063):1436-42.
6. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Nov;152(5 Pt 2):S77-121.
7. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med*. 1968 Jun 20;278(25):1355-60.
8. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J*. 1995 Aug;8(8):1398-420.
9. Republic of Turkey Ministry of Health Refik Saydam Hygiene Center Presidency School of Public Health. Turkey National Burden of Disease Study 2004. Ankara, Turkey, 2006.
10. Republic of Turkey Ministry of Health Refik Saydam Hygiene Center Presidency School of Public Health. Turkey National Burden of Disease and Cost Effectiveness Study: National Household Survey 2003. Basic Findings. Ankara, Turkey 2006.
11. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007 Sep 1;370(9589):741-50.
12. Samurkaşoğlu B. Güncel bilgiler ışığında kronik obstrüktif akciğer hastalığı. Saryal SB, Acıcan T, editörler. Ankara: Bilimsel tıp; 2003.
13. World Health Organization. Making a difference. The World Health Report 1999. Geneva, 1999.
14. Epidemiyoloji ve doğal gelişim. In: Umut S, Erdiñ E, (eds). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, Toraks kitapları. Sayı 2. . İstanbul: Turgut yayıncılık; 2000;11-18.
15. Wiedemann HP, Stoller JK. Lung disease due to alpha 1-antitrypsin deficiency. *Curr Opin Pulm Med*. 1996 Mar;2(2):155-60.
16. Sandford AJ, Weir TD, Pare PD. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1997 Jun;10(6):1380-91.
17. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, Vermeire PA, Buist AS, Thun MJ, et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2006 Jan;27(1):188-207.
18. Sackett M, Timens W, Jeffery PK. Pathology. In: Postma DS, Siafakas NM (eds). Management of chronic obstructive pulmonary disease, European Respiratory Monograph, 1998: 92-101.
19. Riise GC. Bronchial brush biopsies: a bronchoscopic method for the study of bronchial epithelial cells and airway inflammation. *Eur Respir Rev* 1998; 8: 1086–1088. .

20. Toraks Derneği. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Çavdar T, Ekim N (Ed).Ekim 2000.
21. Thurlbeck WM. Pathology of chronic airflow obstruction. *Chest*. 1990 Feb;97(2 Suppl):6S-10S.
22. Kuwano K, Bosken CH, Pare PD, Bai TR, Wiggs BR, Hogg JC. Small airways dimensions in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1993 Nov;148(5):1220-5.
23. Barnes PJ. Epidemiyoloji ve mekanizmalar. KOAH tedavisine modern yaklaşım, London: Science Pres Ltd; 2001:1-20.
24. The definition of emphysema. Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute, Division of Lung Diseases workshop. *Am Rev Respir Dis*. 1985 Jul;132(1):182-5.
25. Nagai A, Thurlbeck WM. Scanning electron microscopic observations of emphysema in humans. A descriptive study. *Am Rev Respir Dis*. 1991 Oct;144(4):901-8.
26. Acıcan T. Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Saryal SB, Acıcan T (ed), Ankara Bilimsel Tıp Yayınevi 2003: 21-33.
27. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, Ferraresso A, Drigo R, Potena A, et al. Activated T-lymphocytes and macrophages in bronchial mucosa of subjects with chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis*. 1993 Feb;147(2):301-6.
28. Turato G, Zuin R, Saetta M. Pathogenesis and pathology of COPD. *Respiration*. 2001;68(2):117-28.
29. Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M, Balbo P, Vecchio C, Maestrelli P, et al. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Oct;158(4):1277-85.
30. Barnes PJ. The cytokine network in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2009 Dec;41(6):631-8.
31. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol*. 2008 Mar;8(3):183-92.
32. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Apr;163(5):1256-76.
33. In: Fishman AP, Elias JA, et al. Fishman's Pulmonary Disease and Disorders. 3rd. Ed, McGraw-Hill, 1998.
34. Stanescu DC, Pride NB, pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease In: Gibson GJ, Geddes DM, Costabel U, Sterk PJ, Corrin B (eds), *respiratory Medicine* WB Saunders, Edinburg, 2003; 1155-1170.
35. Georgopoulos D, Anthonisen NR. Symptoms and Signs of COPD in: Cherniak NS (ed) *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, WB. Saunders Company, Philadelphia, 1991: 357-363.
36. Romagnoli M, Richeldi L, Fabbri LM, Diagnosis. in: Barnes P, Diazen J, Rennard S, Thomson N (eds), *Astma and COPD*. Academic Piess, Amsterdam, 2002: 447-455.
37. Laaban JP, Kouchakji B, Dore MF, Orvoen-Frija E, David P, Rochemaure J. Nutritional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Chest*. 1993 May;103(5):1362-8.
38. Van Ede L, Yzermans CJ, Brouwer HJ. Prevalence of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Thorax*. 1999 Aug;54(8):688-92.
39. Hill NS. The cardiac exam in lung disease. *Clin Chest Med*. 1987 Jun;8(2):273-85.

40. Holleman DR, Jr., Simel DL. Does the clinical examination predict airflow limitation? *JAMA*. 1995 Jan 25;273(4):313-9.
41. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004 Jun;23(6):932-46.
42. British Thoracic Society. Diagnosis and management of stable COPD. *Thorax* 1997; 52: 75-155.
43. Barbera JA, Roca J, Ferrer A, Felez MA, Diaz O, Roger N, et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1997 Jun;10(6):1285-91.
44. Webb WR. Radiology of obstructive pulmonary disease. *AJR Am J Roentgenol*. 1997 Sep;169(3):637-47.
45. Takasugi JE, Godwin JD. Radiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Radiol Clin North Am*. 1998 Jan;36(1):29-55.
46. European Respiratory Society Consensus Statement. Optimal assessment and management of COPD. *Eur Respir J* 1995; 8: 1398-1420.
47. Ferguson GT, Cherniack RM. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 1993 Apr 8;328(14):1017-22.
48. Johnson M, Rennard S. Alternative mechanisms for long-acting beta(2)-adrenergic agonists in COPD. *Chest*. 2001 Jul;120(1):258-70.
49. Kayaalp SO. *Tıbbi Farmakoloji*.(6.baskı) Feryal matbacılık. Ankara 1992; 1585-1621.
50. Rees PJ. Bronchodilators in the therapy of chronic obstructive pulmonary disease. In: Postma DS, Siafakas NM (eds). *Management of COPD, ERS Monograph*, 1998:135-149.
51. Burge PS. EUROSCOP, ISOLDE and the Copenhagen city lung study. *Thorax*. 1999 Apr;54(4):287-8.
52. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007 Feb 22;356(8):775-89.
53. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Aug 15;178(4):332-8.
54. Davis AL, Aranda CP, Schiffman G, Christianson LC. Pneumococcal infection and immunologic response to pneumococcal vaccine in chronic obstructive pulmonary disease. A pilot study. *Chest*. 1987 Aug;92(2):204-12.
55. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, Lewis-Jenkins V, Mullins J, Shiels K, et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000 Jan 29;355(9201):362-8.
56. Troosters T, Casaburi R, Gosselink R, Decramer M. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Jul 1;172(1):19-38.
57. Puhan MA, Scharplatz M, Troosters T, Steurer J. Respiratory rehabilitation after acute exacerbation of COPD may reduce risk for readmission and mortality -- a systematic review. *Respir Res*. 2005;6:54.
58. Garcia-Aymerich J, Farrero E, Felez MA, Izquierdo J, Marrades RM, Anto JM. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax*. 2003 Feb;58(2):100-5.

59. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Anto JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax*. 2006 Sep;61(9):772-8.
60. Casaburi R. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc*. 2001 Jul;33(7 Suppl):S662-70.
61. Monninkhof E, van der Valk P, van der Palen J, van Herwaarden C, Partridge MR, Zielhuis G. Self-management education for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Thorax*. 2003 May;58(5):394-8.
62. Miravittles M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are bacteria important? *Eur Respir J Suppl*. 2002 Jul;36:9s-19s.
63. Voelkel NF, Tuder R. COPD: exacerbation. *Chest*. 2000 May;117(5 Suppl 2):376S-9S.
64. Siafakas NM, Bouros D. Management of acute exacerbation of COPD. In: Postma DS, Siafakas NM (eds). *Management of COPD*, ERS Monograph, 1998:264-277.
65. *Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management and Prevention. A Guide for Health Care Professionals*. Revised December 2006. .
66. 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 Feb;106(2):196-204.
67. Wedzicha JA, Donaldson GC. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care*. 2003 Dec;48(12):1204-13; discussion 13-5.
68. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 May;157(5 Pt 1):1418-22.
69. Stoller JK. Clinical practice. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2002 Mar 28;346(13):988-94.
70. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 May;161(5):1608-13.
71. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Nov 1;164(9):1618-23.
72. Connors AF, Jr., Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Jr., Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Oct;154(4 Pt 1):959-67.
73. Bach PB, Brown C, Gelfand SE, McCrory DC. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a summary and appraisal of published evidence. *Ann Intern Med*. 2001 Apr 3;134(7):600-20.
74. Sethi S. Bacterial infection and the pathogenesis of COPD. *Chest*. 2000 May;117(5 Suppl 1):286S-91S.
75. Sethi S, Murphy TF. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease in 2000: a state-of-the-art review. *Clin Microbiol Rev*. 2001 Apr;14(2):336-63.
76. Monso E, Rosell A, Bonet G, Manterola J, Cardona PJ, Ruiz J, et al. Risk factors for lower airway bacterial colonization in chronic bronchitis. *Eur Respir J*. 1999 Feb;13(2):338-42.

77. Cabello H, Torres A, Celis R, El-Ebiary M, Puig de la Bellacasa J, Xaubet A, et al. Bacterial colonization of distal airways in healthy subjects and chronic lung disease: a bronchoscopic study. *Eur Respir J*. 1997 May;10(5):1137-44.
78. Grossman RF. The value of antibiotics and the outcomes of antibiotic therapy in exacerbations of COPD. *Chest*. 1998 Apr;113(4 Suppl):249S-55S.
79. McCrory DC, Brown C, Gelfand SE, Bach PB. Management of acute exacerbations of COPD: a summary and appraisal of published evidence. *Chest*. 2001 Apr;119(4):1190-209.
80. Seemungal TA, Harper-Owen R, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Detection of rhinovirus in induced sputum at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2000 Oct;16(4):677-83.
81. Soler N, Torres A, Ewig S, Gonzalez J, Celis R, El-Ebiary M, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 May;157(5 Pt 1):1498-505.
82. Seemungal TA, Wedzicha JA, MacCallum PK, Johnston SL, Lambert PA. Chlamydia pneumoniae and COPD exacerbation. *Thorax*. 2002 Dec;57(12):1087-8; author reply 8-9.
83. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008 Nov 27;359(22):2355-65.
84. Jeffery PK. Comparison of the structural and inflammatory features of COPD and asthma. Giles F. Filley Lecture. *Chest*. 2000 May;117(5 Suppl 1):251S-60S.
85. Sethi S, Muscarella K, Evans N, Klingman KL, Grant BJ, Murphy TF. Airway inflammation and etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest*. 2000 Dec;118(6):1557-65.
86. Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest*. 2000 May;117(5 Suppl 2):380S-5S.
87. Koyama H, Geddes DM. Genes, oxidative stress, and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1998 Aug;53 Suppl 2:S10-4.
88. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2000 Jun;117(6):1638-45.
89. Süerdem M. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında akut atak tedavisi. Umut S, Erdiñç E (eds). *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. Toraks Kitapları Sayı 2. İstanbul: Turgut Yayıncılık ve Tic. A.Ş.; Ekim 2000:188-97.
90. Agusti AG, Carrera M, Barbe F, Munoz A, Togores B. Oxygen therapy during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1999 Oct;14(4):934-9.
91. Schumaker GL, Epstein SK. Managing acute respiratory failure during exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care*. 2004 Jul;49(7):766-82.
92. Sherman S, Skoney JA, Ravikrishnan KP. Routine chest radiographs in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Diagnostic value. *Arch Intern Med*. 1989 Nov;149(11):2493-6.
93. Barr RG, Rowe BH, Camargo CA, Jr. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2003 Sep 20;327(7416):643.
94. Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax*. 2000 Feb;55(2):114-20.

95. Singh JM, Palda VA, Stanbrook MB, Chapman KR. Corticosteroid therapy for patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2002 Dec 9-23;162(22):2527-36.
96. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med.* 1999 Jun 24;340(25):1941-7.
97. Wood-Baker RR, Gibson PG, Hannay M, Walters EH, Walters JA. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(1):CD001288.
98. Vestbo J, Prescott E, Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 May;153(5):1530-5.
99. Peralta J, Poderoso JJ, Corazza C, Fernandez M, Guerreiro RB, Wiemeyer JC. Ambroxol plus amoxicillin in the treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *Arzneimittelforschung.* 1987 Aug;37(8):969-71.
100. Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2):CD001287.
101. Poole PJ, Black PN. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *BMJ.* 2001 May 26;322(7297):1271-4.
102. Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005 Apr 30-May 6;365(9470):1552-60.
103. Grossman RF. Use of guidelines and risk stratification in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2000;21(2):113-22.
104. Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Feb;163(2):540-77.
105. Persing DH. Polymerase chain reaction: trenches to benches. *J Clin Microbiol.* 1991 Jul;29(7):1281-5.
106. Erlich HA, Gelfand D, Sninsky JJ. Recent advances in the polymerase chain reaction. *Science.* 1991 Jun 21;252(5013):1643-51.
107. Schochetman G, Ou CY, Jones WK. Polymerase chain reaction. *J Infect Dis.* 1988 Dec;158(6):1154-7.
108. Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, Scharf SJ, Higuchi R, Horn GT, et al. Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science.* 1988 Jan 29;239(4839):487-91.
109. Walker J, Dougan G. DNA probes: a new role in diagnostic microbiology. *J Appl Bacteriol.* 1989 Sep;67(3):229-38.
110. Durmaz R. Uygulamalı moleküler mikrobiyoloji. 2.baskı. Durmaz R, editor. Ankara Nobel tıp kitabevleri; 2001.
111. Rodriguez JM. Detection of animal pathogens by using the polymerase chain reaction (PCR). *Vet J.* 1997 May;153(3):287-305.
112. Wolcott MJ. Advances in nucleic acid-based detection methods. *Clin Microbiol Rev.* 1992 Oct;5(4):370-86.
113. Henegariu O, Heerema NA, Dlouhy SR, Vance GH, Vogt PH. Multiplex PCR: critical parameters and step-by-step protocol. *Biotechniques.* 1997 Sep;23(3):504-11.
114. Türkylmaz S, Esenal ÖM. Polimeraz zincir reaksiyonu ve mikrobiyolojide kullanım alanları. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 2002;8(1):71-76.

115. Abramson RD, Myers TW. Nucleic acid amplification technologies. *Curr Opin Biotechnol.* 1993 Feb;4(1):41-7.
116. Gibson UE, Heid CA, Williams PM. A novel method for real time quantitative RT-PCR. *Genome Res.* 1996 Oct;6(10):995-1001.
117. Grove D. Quantitative real-time polymerase chain reaction for the core facility using TaqMan and the Perkin-Elmer/Applied Biosystems Division 7700 Sequence Detector. *J Biomol Tech.* 1999 Mar;10(1):11-6.
118. Morris T, Robertson B, Gallagher M. Rapid reverse transcription-PCR detection of hepatitis C virus RNA in serum by using the TaqMan fluorogenic detection system. *J Clin Microbiol.* 1996 Dec;34(12):2933-6.
119. Wittwer CT, Herrmann MG, Moss AA, Rasmussen RP. Continuous fluorescence monitoring of rapid cycle DNA amplification. *Biotechniques.* 1997 Jan;22(1):130-1, 4-8.
120. Torres MJ, Criado A, Palomares JC, Aznar J. Use of real-time PCR and fluorimetry for rapid detection of rifampin and isoniazid resistance-associated mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol.* 2000 Sep;38(9):3194-9.
121. Espy MJ, Uhl JR, Mitchell PS, Thorvilson JN, Svien KA, Wold AD, et al. Diagnosis of herpes simplex virus infections in the clinical laboratory by LightCycler PCR. *J Clin Microbiol.* 2000 Feb;38(2):795-9.
122. Paggiaro PL, Chanez P, Holz O, Ind PW, Djukanovic R, Maestrelli P, et al. Sputum induction. *Eur Respir J Suppl.* 2002 Sep;37:3s-8s.
123. Pin I, Gibson PG, Kolendowicz R, Girgis-Gabardo A, Denburg JA, Hargreave FE, et al. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax.* 1992 Jan;47(1):25-9.
124. Woods GL, Washington JA. The clinical and the microbiology laboratory. In: Mendell GL, Bennett JE, Dolin R, (eds). *Principles of Infectious Diseases.* 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1995:169-99.
125. Reimer LG, Carroll KC. Role of the microbiology laboratory in the diagnosis of lower respiratory tract infections. *Clin Infect Dis.* 1998 Mar;26(3):742-8.
126. Bayram A, Kocoglu E, Balci I, Filiz A, Eksi F. Real-time polymerase chain reaction assay for detection of *Streptococcus pneumoniae* in sputum samples from patients with community-acquired pneumonia. *J Microbiol Immunol Infect.* 2006 Dec;39(6):452-7.
127. Curran T, Coyle PV, McManus TE, Kidney J, Coulter WA. Evaluation of real-time PCR for the detection and quantification of bacteria in chronic obstructive pulmonary disease. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2007 Jun;50(1):112-8.
128. Kais M, Spindler C, Kalin M, Ortqvist A, Giske CG. Quantitative detection of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in lower respiratory tract samples by real-time PCR. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2006 Jul;55(3):169-78.
129. Roche N, Kouassi B, Rabbat A, Mounedji A, Lorut C, Huchon G. Yield of sputum microbiological examination in patients hospitalized for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with purulent sputum. *Respiration.* 2007;74(1):19-25.
130. Larsen MV, Janner JH, Nielsen SD, Friis-Moller A, Ringbaek T, Lange P. Bacteriology in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted to hospital. *Scand J Infect Dis.* 2009;41(1):26-32.
131. Göçmen H, Yıldız A, Çoban H, Ursavaş A, Yeşilkaya S, Coşkun F ve ark. KOAH akut atakta infeksiyon etkenleri ve ampirik antibiyoterapiye direnç profili. *Solunum Hastalıkları* 2007;18:93-99
132. Ünel N, Oltan N, Ak Ö, Saraç G, Özer S. Kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut alevlenmelerinde *M.catarrhalis* insidansı. *Klimik* 2000;13(2):51-53.

133. Memikoğlu KO, Azap A, Kurt Ö, Sözen TH, Tekeli ME. Kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut alevlenmesinde *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* sıklığı. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2005; 58:57-60.
134. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 May 15;173(10):1114-21.
135. Sethi S. The Role of Antibiotics in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Curr Infect Dis Rep*. 2003 Feb;5(1):9-15.
136. Murphy TF, Sethi S, Niederman MS. The role of bacteria in exacerbations of COPD. A constructive view. *Chest*. 2000 Jul;118(1):204-9.
137. Austrian R, Gold J. Pneumococcal Bacteremia with Especial Reference to Bacteremic Pneumococcal Pneumonia. *Ann Intern Med*. 1964 May;60:759-76.
138. Rosell A, Monso E, Soler N, Torres F, Angrill J, Riise G, et al. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2005 Apr 25;165(8):891-7.
139. Greiner O, Day PJ, Bosshard PP, Imeri F, Altwegg M, Nadal D. Quantitative detection of *Streptococcus pneumoniae* in nasopharyngeal secretions by real-time PCR. *J Clin Microbiol*. 2001 Sep;39(9):3129-34.
140. Greiner O, Day PJ, Altwegg M, Nadal D. Quantitative detection of *Moraxella catarrhalis* in nasopharyngeal secretions by real-time PCR. *J Clin Microbiol*. 2003 Apr;41(4):1386-90.
141. De Serres G, Lampron N, La Forge J, Rouleau I, Bourbeau J, Weiss K, et al. Importance of viral and bacterial infections in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Clin Virol*. 2009 Oct;46(2):129-33.
142. Curran T, Coulter WA, Fairley DJ, McManus T, Kidney J, Larkin M, et al. Development of a novel DNA microarray to detect bacterial pathogens in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J Microbiol Methods*. 2010 Mar;80(3):257-61.
143. Groenewegen KH, Wouters EF. Bacterial infections in patients requiring admission for an acute exacerbation of COPD; a 1-year prospective study. *Respir Med*. 2003 Jul;97(7):770-7.
144. Monso E, Garcia-Aymerich J, Soler N, Farrero E, Felez MA, Anto JM, et al. Bacterial infection in exacerbated COPD with changes in sputum characteristics. *Epidemiol Infect*. 2003 Aug;131(1):799-804.
145. May JR. The bacteriology of chronic bronchitis. *Lancet*. 1953 Sep 12;265(6785):534-7.
146. Gompertz S, O'Brien C, Bayley DL, Hill SL, Stockley RA. Changes in bronchial inflammation during acute exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Respir J*. 2001 Jun;17(6):1112-9.
147. Blasi F, Damato S, Cosentini R, Tarsia P, Raccanelli R, Centanni S, et al. *Chlamydia pneumoniae* and chronic bronchitis: association with severity and bacterial clearance following treatment. *Thorax*. 2002 Aug;57(8):672-6.
148. Murphy TF, Brauer AL, Grant BJ, Sethi S. *Moraxella catarrhalis* in chronic obstructive pulmonary disease: burden of disease and immune response. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Jul 15;172(2):195-9.
149. Varkey JB, Varkey B. Viral infections in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2008 Mar;14(2):89-94.
150. Sethi S, Evans N, Grant BJ, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2002 Aug 15;347(7):465-71.

151. Tager I, Speizer FE. Role of infection in chronic bronchitis. *N Engl J Med.* 1975 Mar 13;292(11):563-71.
152. Soler N, Ewig S, Torres A, Filella X, Gonzalez J, Zaubet A. Airway inflammation and bronchial microbial patterns in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 1999 Nov;14(5):1015-22.
153. Sethi S, Maloney J, Grove L, Wrona C, Berenson CS. Airway inflammation and bronchial bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 May 1;173(9):991-8.
154. Sethi S, Sethi R, Eschberger K, Lobbins P, Cai X, Grant BJ, et al. Airway bacterial concentrations and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Aug 15;176(4):356-61.
155. Miravittles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest.* 1999 Jul;116(1):40-6.
156. Eller J, Ede A, Schaberg T, Niederman MS, Mauch H, Lode H. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest.* 1998 Jun;113(6):1542-8.

## 9. TEŞEKKÜR

*Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Oktay İmecik olmak üzere tüm Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı Öğretim Üyelerine,*

*Tezimin seçimi, yürütülmesi ve şekillenmesinde çok değerli destek ve katkılarını gördüğüm tez danışmanım Prof. Dr. Mecit Süerdem'e ve tezimin hazırlanmasında yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Baykal Tülek'e,*

*Tezime değerli katkılarından dolayı Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı'ndan Prof. Dr. Duygu Fındık'a ve Yrd. Doç. Dr. Uğur Arslan'a, Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi İstatistik Bölümü Başkanı Doç. Dr. Aşır Genç'e ve Arş. grv. Yener Ünal'a,*

*Laboratuvar çalışmaları esnasında yardımlarını esirgemeyen Dr. Latife Sütçü'ye ve laborant arkadaşlara,*

*Birlikte çalışmaktan zevk ve onur duyduğum, asistanlık döneminin sıkıntı ve sevinçlerini paylaştığımız uzmanlarım, asistan arkadaşlarım ve klinik çalışanlarına,*

*Tez projemizi destekleyen Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederim.*

*Hayatımın her döneminde sevgi, ilgi, güven ve desteklerini yanımda hissettiğim, sabır ve fedakârlıkla yetişmeye katkıda bulunan anneme, babama, kız kardeşime,*

*Maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen kayınvalidem ve kayınpederime,*

*Bilhassa bilgisi, anlayışı ve çocuklarıma olan ilgisiyle bana destek olan sevgili eşim Dr. Fatih Akın'a ve kendilerinden hep güç aldığım çocuklarıma ayrıca sonsuz teşekkürlerimi sunarım...*

*Saygılarımla*

*Dr. Bengi Akın*