

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI AKUT ATAK
ETKENLERİ VE SOLUNUM FONKSİYON PARAMETRELERİ İLE
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ebru ERDEM

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. M. Hamdi MUZ

ELAZIĞ

2011

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. _____

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

.....

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

.....

Danışman

Uzmanlık Sınavı Juri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında destek ve yardımlarını esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım Prof. Dr. M. Hamdi MUZ'a, bütün sorunlarımızı kendi sorunları gibi sahiplenen Anabilim Dalımızın değerli hocaları Doç. Dr. Gamze KIRKIL, Doç. Dr. Teyfik TURGUT ve Doç. Dr. Figen DEVECİ'ye, tezime yaptığı değerli katkılarından dolayı İmmünoloji Anabilim Dalı Öğretim görevlilerinden Doç. Dr. Handan AKBULUT'a, tezimin yazım aşamasında iş yükümü azaltarak bana destek olan arkadaşım Arş. Gör. Dr. Funda YILDIRIM'a, her zaman ve her konuda bana koşulsuz ve sonsuz destek olan eşime, varlıkları ile bana güç veren ikizlerime teşekkür ediyorum.

ÖZET

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAİ), tam reverzibilite göstermeyen hava akımı kısıtlamasıyla karakterize bir hastalıktır. Akut ataklar sık hastane başvurusu ve yatış gerektirmektedir.

Bu çalışmada, akut atak ile hastaneye yatırılan KOAİ'li olgularda viral ve atipik patojenlerin sıklığı ve solunum fonksiyon parametreleri ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmamıza 30 KOAİ akut ataklı hasta ve 30 sağlıklı gönüllü alındı. KOAİ'li gruptan ilki hastaneye yatışlarının ilk gününde olmak üzere dört hafta ara ile iki kez ve kontrol grubundan bir kez 5'er cc venöz kan alındı. Daha sonra bu serumlarda *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, *Respiratuar Sinsityal Virüs (RSV)*, *İnfluenza A* ve *Adenovirüs* IgM ve IgG antikorları çalışıldı. Tüm olgulara spirometrik inceleme yapıldı.

Çalışmaya alınan 30 KOAİ'li olgunun 30'unda da değişik mikroorganizmalara bağlı IgM antikor düzeyleri pozitif olarak saptandı. Kontrol grubunda IgM pozitifliği tespit edilmedi. Çalışmaya alınan 30 KOAİ'li olgunun 6'sında (%20) *M. pneumoniae* IgG (+), 26'sında (%86.6) *RSV* IgG (+), 22'sinde (%73.3) *C. pneumoniae* IgG (+), 28'inde (%93.3) *Adenovirus* IgG (+), 18'inde (%60) *Influenza A* IgG (+) saptandı. KOAİ'li olguların hiçbirinde *L.pneumophila* IgG (+)'liği saptanmadı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında KOAİ grubunda *Influenza A* IgG (+)'liğinin anlamlı oranda fazla olduğu tespit edildi ($\chi^2=5.455$, $p=0.020$). Diğer antikor düzeyleri her iki grupta benzer bulundu.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı bulunan olgularda saptanan atak etkenlerinin solunum fonksiyon parametreleri ile ilişkisini araştırdığımızda gruplar arasında FEV₁ ve FEV₁/FVC değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç olarak; KOAİ ataklarında virüslerin ve atipik etkenlerin önemli role sahip olduğu ancak atak etkeni ile hava yolu obstrüksiyonu arasında anlamlı ilişki olmadığı gözlemlendi.

Anahtar kelimeler: KOAİ akut atak, atipik patojenler, virüsler, solunum fonksiyon testi.

ABSTRACT

COPD ACUTE ATTACK FACTORS AND THE RELATIONSHIP OF PULMONARY FUNCTION PARAMETERS

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a disease characterized by the restriction of air flow and shows no full reversibility. Acute exacerbations often require hospital admissions and hospitalizations.

In this study, it was aimed to determine the frequency of viral and atypical pathogens in hospitalized patients with acute exacerbations of COPD and investigate the relationship between these pathogens and parameters of lung function tests.

Thirty patients with acute exacerbations of COPD and thirty healthy volunteers were included in the study. A 5 milliliters of venous blood sample was taken on the first day and fourth week of hospitalization in COPD group and once in control group. Then, the sera were tested for IgM and IgG antibodies to *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamidia pneumoniae*, *Respiratory syncytial virus(RSV)*, *Influenza A* and *Adenovirus*.

IgM antibody titers due to different pathogens were all positive in COPD group. In COPD group, IgG antibody titers to *M. Pneumonia* were positive in 6 of the 30 patients (20%), *RSV* in 26 of the 30 patients (86.6%), *C.pneumoniae* in 22 of the 30 patients (73.3%), *Adenovirus* in 28 of the 30 patients (93.3%), *Influenza A* in 18 of the 30 patients (60%). There was no IgG antibody positivity to *L.pneumophila* in patients with COPD. IgG antibody titers to *Influenza A* were significantly higher in COPD group than controls ($\chi^2=5.455$, $p=0.020$). Antibody titers to other pathogens were similar in both groups.

When we investigated the relationship between lung function parameters and pathogens responsible for acute exacerbations of COPD, no statistically significant difference was found in FEV₁ values and FEV₁/FVC ratios between two groups.

In conclusion, viruses and atypical pathogens has important roles for acute exacerbations of COPD, but no important relationship between responsible pathogen for exacerbation and airway obstruction was found.

Key words: Acute exacerbation of COPD, atypical pathogens, lung function test

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK	i
DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	1
1.1.1. Epidemiyoloji	2
1.1.2. KOAH'da Risk Faktörleri	2
1.1.3. KOAH Patogenezi	3
1.1.4. KOAH'da Patoloji	4
1.1.5. KOAH'da Klinik Bulgular	5
1.1.6. KOAH'da Tanı Yöntemleri	6
1.1.6.1. Solunum Fonksiyon Testleri	6
1.1.6.1.1. Spirometrik Ölçümler	6
1.1.6.1.2. Reversibilite Testi	9
1.1.6.1.3. Statik Akciğer Volümleri	9
1.1.6.2. Pulse Oksimetri-Arteryel Kan Gazları (AKG)	9
1.1.6.3. Postero-Anterior (PA) Akciğer Grafisi	10
1.1.6.4. Bilgisayarlı Tomografi	10
1.1.6.5. Elektrokardiyografi(EKG)- Ekokardiografi(EKO)	11
1.1.7. KOAH'ın Evrelendirilmesi	11
1.1.8. KOAH Akut Atak	11
1.1.8.1. KOAH Akut Atak Nedenleri	11
1.1.8.2. KOAH Akut Atak Sınıflaması	12
1.1.8.3. KOAH Akut Atakta Klinik ve Tanı	13

1.1.8.4. KOAH Akut Atak Etkenleri	15
1.1.8.4.1. Mycoplasma Pneumoniae	15
1.1.8.4.2. Chlamydia Pneumoniae	17
1.1.8.4.3. Adenovirüs	19
1.1.8.4.4. İnfluenza A Virüsü	19
1.1.8.4.5. Legionella Türleri	21
1.1.8.4.6. Respiratory Syncytial Virus (RSV)	23
1.1.9. KOAH'da Tedavi	24
1.1.9.1. Sigaranın Bıraktırılması	25
1.1.9.2. Çevresel Ve Meslek Nedenli Maruz Kalmannın Kontrolü	25
1.1.9.3. Uzun Süreli Tedavi	25
1.1.9.3.1. İlaç Tedavisi	25
1.1.9.3.1.1. Bronkodilatör ilaçlar	26
1.1.9.3.1.2. Kortikosteroidler	26
1.1.9.3.1.3. Antiinflamatuvar ilaçlar	27
1.1.9.3.1.4. Mukoaktif ilaçlar	27
1.1.9.3.1.5. Antibiyotikler	27
1.1.9.3.1.6. Aşılar	28
1.1.9.3.2. Akciğer Rehabilitasyonu	28
1.1.9.3.3. Oksijen Tedavisi	28
1.1.9.4. Alevlenmelerin Tedavisi	28
1.1.9.4.1. Evde Atak Tedavisi	28
1.1.9.4.1.1. İlaç Tedavisi	28
1.1.9.4.1.2. Destek Tedavisi	29
1.1.9.4.2. Hastanede Atak Tedavisi	29
1.1.9.4.2.1. Orta Şiddette-Ağır Atakların Hastane Tedavisi	29
1.1.9.4.2.2. Hayatı Tehdit Eden Atakların Tedavisi	30
1.1.9.5. Cerrahi Tedavi	31
2. GEREÇ VE YÖNTEM	32
2.1. Hasta seçimi	32
2.2. Solunum Fonksiyon Testi	32
2.3. Arteriyel Kan Gazı	32

2.4. Serolojik Ölçüm	33
2.5. İstatistiksel Değerlendirme	33
3. BULGULAR	34
4. TARTIŞMA	38
5. KAYNAKLAR	45
6. ÖZGEÇMİŞ	57

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. KOAH'ta risk faktörleri	3
Tablo 2. Şiddetine göre KOAH evrelemesi	12
Tablo 3. KOAH'lı olguların ve kontrol grubunun demografik verileri ve solunum fonksiyon testi parametreleri	34
Tablo 4. KOAH'lı olgular ve kontrol grubunda etkenlere spesifik IgM antikorları saptanan mikroorganizmalar ve olgu sayıları	34
Tablo 5. KOAH'lı olgularda ve kontrol grubunda etkenlere spesifik saptanan IgG tipi antikorlar	35
Tablo 6. KOAH grubunda atak etkenlerine özgü antikor değerleri pozitif ve negatif olan olgu sayıları ile onlara ait FEV ₁ ve FEV ₁ /FVC değerleri	37

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1.** Obstrüktif hastalarda volüm-zaman eğrisinde FEV₁ ve FVC'deki azalma. 8
- Şekil 2.** KOAH'ta akım volüm halkasının ekspirasyon kısmının akım hızı sınırlanması nedeniyle iç bükey hale gelmesi. 8
- Şekil 3.** Akut Atak (AA) algoritması. 14
- Şekil 4.** GOLD evrelendirmesine göre KOAH'da tedavi. 26

KISALTMALAR LİSTESİ

AA	: Akut Atak
A.B.D	: Amerika Birleşik Devletler
AKG	: Arteriyel Kan Gazları
ATP	: Adenozin trifosfat
BAL	: Bronkoalveoler lavaj
BCYE α	: Buffered Charcoal Yeast Extract- α -ketoglutarate
BIPAP	: Bilevel Positive Airway Pressure
BT	: Bigisayarlı tomografi
CPAP	: Continuous Positive Airway Pressure
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EIA	: Enzim immünassay
ELISA	: Enzyme Linked Immunsorbent Assay
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiografi
FEF25-75	: Maksimum ekspiryum ortası akım hızı
FEV₁	: Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Volüm
FRC	: Fonksiyonel Rezidüel Kapasite
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
GOLD	: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HA	: Hemaglutinin
HAI	: Hemaglutinasyon inhibisyon antikorları
IFA	: İmmünofloresan
IL8	: İnterlökin 8
İKS	: İnhale kortikosteroid
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KTI	: Kuru toz inhaler
LB4	: Lökotrien B4
MDCKC	: Darby köpek böbrek hücreleri
MIF	: Mikroimmünofloresans
MMFR	: Maksimum ekspirasyon ortası akım hızı

MV	: Mekanik ventilasyon
NIPPV	: İnvaziv olmayan mekanik ventilasyon.
ÖDİ	: Ölçülü doz inhaler
PA	: Postero-Anterior
PaO₂	: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı
PaCO₂	: Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı
PCR	: Polimerase Chain Reaction
PEFR	: Zirve Ekspiratuar Akım Hızı
RNA	: Ribozomal ribonükleik asid
RSV	: Respiratuar Sinsityal Virüs
RV	: Rezidüel Volüm
SaO₂	: Arteriyel oksijen saturasyon değeri
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
TLC	: Total Akciğer Kapasitesi
TNFα	: Tümör nekrozis faktör α
USOT	: Uzun süreli oksijen tedavisi
VC	: Vital Kapasite

1. GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tüm dünyada toplum sağlığı sorunlarından biri olup başlıca mortalite ve morbidite nedenlerindedir. Çok sayıda kişi yıllarca bu hastalıktan yakınmakta ve bu hastalık ya da komplikasyonları nedeni ile yaşamını kaybetmektedir. KOAH alevlenmesi “KOAH’lı bir hastada hastalığın doğal seyrinde başlangıçtaki dispne, öksürük ve/veya balgam çıkarma düzeyinde normal günlük farklılıkların ötesinde bir değişme” ile karakterizedir. En yaygın alevlenme nedenleri trakeobronşiyal yapının enfeksiyonu ve hava kirliliğidir. Alevlenmeler sırasında hastaların en az %50’sinde alt hava yollarında yüksek konsantrasyonlarda bakteri olduğu gösterilmiştir. Bu bakteri suşlarına karşı özgül bağışıklık yanıtları gelişmesi ve bakteriyel alevlenmelere nötrofil inflamasyonunun eşlik etmesi de alevlenmelerin bir bölümünden bakterilerin sorumlu olabileceği görüşünü desteklemektedir (1). Akut atak sırasında en sık izole edilen mikroorganizmalar *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* ve *Haemophilus* türleridir. Bununla birlikte son yıllarda atipik patojenlerin akut atakların %5-10’undan sorumlu oldukları bildirilmiştir. Viral enfeksiyonların ise akut atakların yaklaşık olarak %30’undan sorumlu olduğu çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir (2).

Bu çalışmada, akut atak ile hastaneye yatırılan KOAH’lı olgularda viral ve atipik patojenlerin sıklığı ve solunum fonksiyon parametreleri ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

1.1. Genel Bilgiler

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; tam reverzibilite göstermeyen hava akımı kısıtlamasıyla karakterize bir hastalıktır. Bu kısıtlanma genellikle ilerleyicidir ve akciğerlerin zararlı partikül ve gazlara karşı geliştirdiği anormal inflamatuvar cevapla ilişkilidir. Kronik inflamasyon hava yollarında “remodelling” ve daralmaya yol açar. İnflamatuvar süreç sonunda gelişen akciğer parankim harabiyeti, küçük hava yolları ve alveollerde yıkıma yol açarak akciğerin “elastik recoil”ini azaltır. KOAH’daki kronik hava akımı kısıtlamasının sebebi, küçük hava yolu hastalığı (obstrüktif bronşiolit) ile parankim yıkımının (amfizem) bir karışımı olup hangisinin daha baskın olduğu kişiden kişiye değişmektedir (1).

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı daha önce “kronik bronşit ve amfizeme bağlı olarak gelişen hava akımı obstrüksiyonu” olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle kronik bronşit ve amfizem tanımlarının da burada tekrarlanması uygun olacaktır. Kronik bronşit, diğer kronik öksürük nedenlerinin bulunmadığı bir hastada ard arda iki yıl boyunca her yıl en az üçer ay arayla devam eden, kronik, prodüktif öksürüğün varlığı şeklinde tanımlanır. Amfizem ise, terminal bronşiollerin distalindeki hava yollarının belirgin fibrozis olmaksızın anormal ve kalıcı genişlemesidir (3).

1.1.1. Epidemiyoloji

Önemli bir halk sağlığı tehditi olan KOAH dünya çapında hastalık yükü olarak 12. sıradadır; yaşam süresi ve kalitesinde yol açacağı kayıplar nedeni ile 2020 yılında 5. sırayı alması beklenmektedir. Bugün tüm dünyada en sık rastlanan ölüm nedenleri içinde 5. sırada yer alan KOAH’ın, 2020 yılında 3. ölüm nedeni haline gelmesi beklenmektedir. KOAH prevalansı erkeklerde 9.3/1000, kadınlarda 7.3/1000 olarak hesaplanmıştır (4).

Sağlık Bakanlığı verilerine göre astım ile KOAH mortalitesi Türkiye’de %0.22 olarak hesaplanmıştır (5). KOAH daha ziyade orta ve ileri yaş hastalığıdır. Yaş ilerledikçe ölüm oranı artar. Erkeklerde daha fazla görülür. Bu durum erkeklerin kadınlara oranla KOAH’a neden olan faktörlere daha fazla maruz kalmalarıyla izah edilmektedir. Günümüzde sigara içme alışkanlığının kadınlarda da giderek artmasına paralel olarak morbidite ve mortalitede cinsiyete bağlı bu farkın gelecekte ortadan kalkacağı düşünülebilir (6).

1.1.2. KOAH’da Risk Faktörleri

Sigara içmek, KOAH gelişmesine katkıda bulunan en önemli risk faktörüdür. DSÖ, KOAH’ın %75’inin dünya genelinde direkt olarak sigara içimine bağlı olduğunu hesaplamıştır; bu rakam, gelişmiş ülkelerde %90’a yaklaşmaktadır. Sigara içme oranları, özellikle gelişmiş ülkelerde kadınlarda ve gençlerde artmaya devam etmektedir (7). Tablo 1’de KOAH’da risk faktörleri verilmiştir (8).

Tablo 1. KOAH'ta risk faktörleri

Çevre faktörleri	Konakçı ile ilgili faktörler
<ul style="list-style-type: none">• Sigara içimi<ul style="list-style-type: none">• Aktif sigara içimi• Pasif sigara içimi• Annenin sigara içimi• Mesleki karşılaşmalar• Hava kirliliği<ul style="list-style-type: none">• Dış ortam• İç ortam• Sosyoekonomik faktörler/yoksulluk• Diyetle ilgili faktörler<ul style="list-style-type: none">• Yüksek tuzlu diyet• Diyette antioksidan• Vitaminlerin azlığı• Diyette doymamış yağ asitlerinin azlığı• Enfeksiyonlar	<ul style="list-style-type: none">• Alfa-1 antitripsin eksikliği• Genetik faktörler• Aile öyküsü• Etnik faktörler• Yaş• Hava yolu hiperreaktivitesi• Atopi• Düşük doğum ağırlığı• Semptomlar (aşırı mukus yapımı vb.)

1.1.3. KOAH Patogenezi

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'ndaki inflamasyon temel olarak sürece katkıda bulunan çeşitli inflamatuvar hücreler (makrofajlar, T lenfositler, özellikle CD8+ T lenfositler, nötrofiller) ve bunlardan salgılanan değişik mediatörlerin (proteazlar, oksidanlar) etkisiyle ortaya çıkmaktadır. Zararlı toz ve partiküllerin inhalasyonu, hava yolu epitel hücrelerini ve makrofajları uyarmakta; aktive olan makrofajlardan da tümör nekrozis faktör α (TNF α), interlökin 8 (IL8) ve lökotrien B4 (LB4) gibi çeşitli inflamatuvar mediyatörler ve reaktif oksijen radikalleri serbestleşmektedir. Kemotaksik faktörlerce hava yollarına çekilen nötrofiller, nötrofil elastaz ve diğer proteazları sekrete ederek hem parankim harabiyetine katkıda bulunmakta, hem de mukus hipersekresyonuna neden olmaktadır. KOAH'da gelişen akciğer inflamasyonu proteaz-antiproteaz ve oksidan-antioksidan dengesini bozarak hava yollarında ve akciğer parankiminde hasar gelişmesine neden olmaktadır (8).

1.1.4. KOAH'da Patoloji

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

Büyük hava yolları: Kronik bronşitin temel özelliği olan aşırı mukus salgılanması büyük hava yollarından kaynaklanmaktadır. Sigara dumanı, sık geçirilen bakteriyel infeksiyonlar ve diğer iritanlara kronik olarak maruziyet, submukozal bez kütlelerinde (bez hücrelerinin sayısı ve büyüklüğünde), kas dokusunda ve yüzey epitelinde birçok değişikliklere yol açmaktadır. Epitelyal değişiklikler arasında; yerel skuamöz metaplazi, atrofi, siliyer hücrelerin sayısında ve ortalama siliyer uzunlukta azalma görülür. Yüzey epitelinde mukus salgılayan goblet hücrelerinin sayısında artış meydana gelir. Böylece aşırı mukus salgısına, mukosiliyer fonksiyon bozukluğu da eklenerek hava akımı kısıtlanmasına katkıda bulunur. Yapılan son çalışmalarda, hava yolu epiteli ve submukozal bezlerde T lenfosit ve nötrofillerin, submukozada ise T lenfositlerin ve makrofajların yoğun olduğu bir inflamasyon varlığı bildirilmiştir. CD8+T lenfositlerin hakim olduğu inflamasyonda, hava yolu inflamasyonu ile hava yolu obstrüksiyonu arasında yakın bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir. Kronik inflamasyon bronş duvarında fibroblast birikimi ve fibrotik değişiklikler ile sonlanabilir, hava yolu duvarında kalınlaşmaya ve lümeninde ilerleyici daralmaya yol açabilir.

Küçük hava yolları: Çapı 2 mm'den küçük bronş ve bronşiyollerden oluşan periferik havayollarında histopatolojik olarak başlıca; bronş lümeninde mukus artışı ve tıkaçları, goblet hücre metaplazisi, bronş duvarında inflamasyon, peribronşiyal fibrozis, düz kas hipertrofisi, daralma ve bükülme gibi bulgular görülür.

Akciğer parankimi: Terminal bronşiyollerin distalindeki hava yollarında belirgin fibrozis olmaksızın, duvar hasarı ile birlikte anormal ve kalıcı genişleme olarak tanımlanan amfizem KOAH'ta akciğer parankiminde gözlenen temel değişikliktir (8). Genellikle sentrilobüler tipte görülür. Hafif ve orta ağırlıktaki olgularda genellikle akciğerin üst bölgelerinde görülürken, ilerlemiş olgularda pulmoner kapiller yatağı da bozacak şekilde yaygındır. Panasiner amfizem ise alfa-1

antiripsin eksikliğinde karakteristik olarak görülmektedir. Bu olgularda ise özellikle akciğerin alt kısımları daha çok etkilenir (9).

Diğer değişiklikler: KOAH'ta uzun süreli hipoksemi sonucunda pulmoner arterlerde intimal kalınlaşma başlar. Buna ek olarak amfizem nedeniyle pulmoner damar yatağında kayıp gelişir. Oluşan pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikülde dilatasyon ve hipertrofi gelişimine (kor pulmonale) yol açabilir. Bazı vakalarda diyafragma atrofisi de görülebilir (8).

1.1.5. KOAH'da Klinik Bulgular

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nın en önemli semptomları öksürük, balgam çıkarma ve efor dispnesidir. Dispneye genellikle hışıltı eşlik eder. Solunum yolu enfeksiyonları ile semptomların alevlenmesi tipiktir. Hastaların büyük çoğunluğu 50 yaş üzerinde, sigara tiryakisi (en az 20 paket-yıl) ve erkektir (10).

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı olan hastalar, dispne ancak günlük yaşam ve aktivitelerini etkilemeye başladığında, yani FEV1 genellikle % 50'lere indiğinde klinisyene başvururlar. Dispne uzun yıllardır progresif bir seyir göstermekte olup majör bir fonksiyon kaybı belirtisidir. İstirahatte dispne ise çok ciddi bir bulgudur ve ortaya çıktığında FEV1 genellikle % 30'un altındadır. Dispne tek semptom ise amfizem komponenti ön plandadır (11). Dispneye çoğunlukla öksürük eşlik eder. Hastaların % 75'inde öksürük dispnedan 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. Normal bireylerde 24 saatte 100 ml kadar balgam oluşabilir ve farkında olmadan yutulur. Bu nedenle hastanın farkına vardığı balgam patolojik olarak kabul edilir. Zaman zaman KOAH hastalarında hemoptizi ve göğüs ağrısı şikâyeti olabilir. Özellikle atak esnasında dispne, öksürük ve balgam ile birlikte hemoptizi de görülebilir. Göğüs ağrısı, genellikle hastalığın kendisine bağlı olmayıp gelişen bir komplikasyon nedeni ile ortaya çıkar. Pnömotoraks veya pulmoner emboli en sık nedenlerdir. Göğüs ağrısı peptik ülser veya gastroözofajiyal reflüye de bağlı olabilir. Sigara ve teofilin alt özofagus sfinkterinin basıncını azaltarak reflüye neden olur (12).

Hastalığın ileri döneminde anoreksi, iştahsızlık ve kilo kaybı gelişir. Kilo kaybı kötü prognoz göstergesidir. Hastalık ilerledikçe gelişen aktivite kısıtlaması,

hareketsizlik ve sosyal izolasyon psikiyatrik bozuklukların gelişmesinde etkindir. Hipoksemi hafıza kaybı ve dikkat azalmasına neden olabilir. Hiperkarbi ise kognitif fonksiyonlarda bozukluklar meydana getirir (13).

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı genel klinik özelliklerine göre baskın olarak amfizem (Tip A:Pink Puffer = pembe üfleyci) ve baskın olarak kronik bronşit (Tip B:Blue Bloater= mavi şişman) olarak ayrılabilir. Baskın amfizem (Tip A); sıklıkla zayıf, 50-75 yaş arası, başlangıç semptomu olarak nefes darlığının ön planda olduğu, hafif siyanotik, az balgam çıkaran ve solunum seslerinin belirgin azaldığı hastaları içermektedir. Bununla beraber baskın Bronşit (Tip B); şişman, 40-55 yaş arası, başlangıç semptomu olarak öksürüğün ön planda olduğu, belirgin siyanotik, bol miktarda balgam çıkaran ve solunum seslerinin orta derecede azaldığı hastaları içermektedir (14).

1.1.6. KOAH'da Tanı Yöntemleri

Kronik öksürük ve balgam çıkarma, dispne semptomları olan ve/veya risk faktörlerine maruz kalma öyküsü bulunan kişilerde KOAH düşünülmeli, tanı spirometri ile doğrulanmalıdır. Spirometrinin olmadığı yerlerde nefes darlığı, öksürük, balgam ve ekspiryumda uzama bulguları gibi klinik özellikler önem kazanmaktadır.

1.1.6.1. Solunum Fonksiyon Testleri

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda solunum fonksiyon testleri hastalığın tanısında, şiddetinin belirlenmesinde, hastalık seyrinin ve prognozunun değerlendirilmesinde ve tedaviye yanıtı izlemede kullanılır. Spirometri, dispnesi olmasa da öksürük ve balgamı olan her hastaya yapılmalıdır (1).

1.1.6.1.1. Spirometrik Ölçümler

Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Volüm (FEV₁): Maksimum bir inspirasyondan sonra yapılan maksimum bir ekspirasyonun birinci saniyesinde çıkarılan hava hacmidir. Akciğerlerin ne kadar hızlı boşalabildiğini gösteren bir ölçümdür ve hava yolu dinamiğini değerlendiren en yararlı testtir.

Vital Kapasite (VC): Derin bir inspirasyon yapıldıktan sonra derin ekspirasyonla dışarı atılan maksimum hava hacmidir

Zorlu Vital Kapasite (FVC): Derin ve zorlu bir inspirasyonu takiben zorlu, hızlı ve derin bir ekspiryumla çıkarılabilen hava hacmidir (15). Vital kapasiteden farkı kişinin en kısa sürede en fazla volümü atmaya zorlanmasıdır. Sağlıklı kişiler FVC'yi 4-6 saniyede expire ederken, bu süre ağır derecede bronş obstrüksiyonu olan hastalarda 20 saniyeye kadar uzayabilir. Bu nedenle FVC ölçümü esnasında expirasyonun 6 saniyeden daha uzun olması ve plato oluşturması bronş obstrüksiyonun bir göstergesidir (16).

Zorlu Vital Kapasite'nin yüzdesi olarak ifade edilen FEV_1 (FEV_1/FVC), hava akımındaki sınırlamanın klinik açıdan yararlı bir göstergesidir. Hastanın kendi vital kapasitesinin ne kadarını bir saniyede çıkardığını gösterir. Erken dönemde obstrüksiyonun gösterilmesinde en önemli parametrelerden biridir.

Zirve Ekspiratuar Akım Hızı (PEFR): Efora bağımlıdır ve akciğer fonksiyonunun kaba ölçümünü yapar. Ancak KOAH'da FEV_1 kadar yararlı değildir ve tanı amaçlı kullanılmamalıdır.

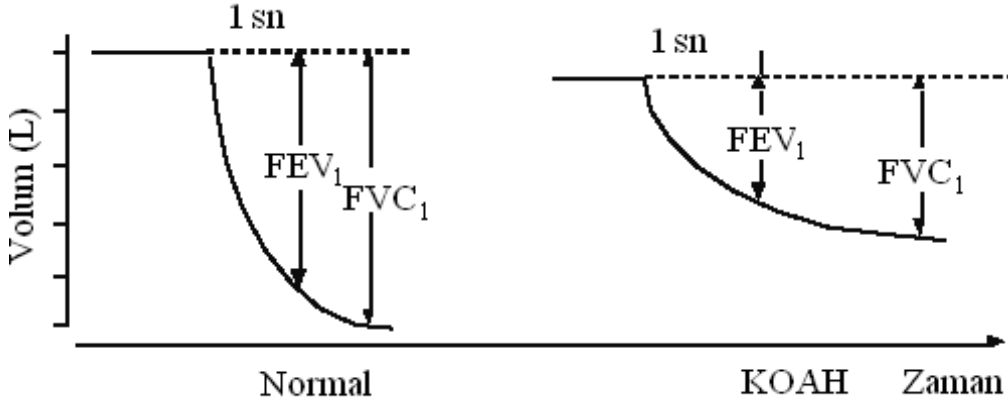
Maksimum ekspiryum ortası akım hızı (FEF 25): FVC manevrası sırasında volümün %25'inin çıkarıldığı esnadaki akım hızı, trakea ve ana bronşlar gibi büyük hava yollarının akım özelliklerini yansıtır.

Zorlu Vital Kapasite manevrasında volümün %50'sinin ve %75'inin çıkarıldığı esnadaki akım hızları FEF50 ve FEF 75 olarak ifade edilirler. Küçük (periferik) hava yolları hakkında bilgi verirler.

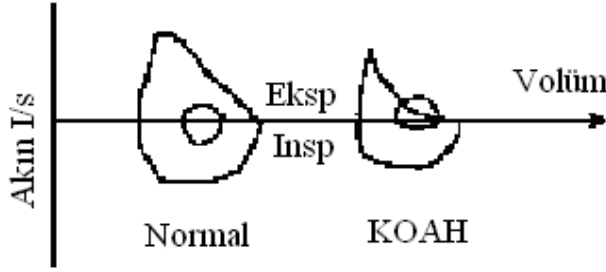
Maksimum ekspirasyon ortası akım hızı (MMFR): Zorlu ekspirasyon sırasında volümlerin %25 ile %75'inin atıldığı dönemdeki ortalama akım hızıdır. FEF25-75 olarak da ifade edilir. Zorlu ekspirasyonun efora bağlı olmayan kısmı olduğundan küçük hava yolları obstrüksiyonunu belirleyen en hassas test olarak kabul edilir (15).

Zorlu ekspirasyondaki hava akım sınırlaması spirometre aracılığı ile volüm-zaman eğrisi ve/veya akım-volüm eğrisi çizdirilerek ölçülür (Şekil 1 ve 2) (17).

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı bulunan hastalarda tipik olarak FEV_1 ve FEV_1/FVC değerlerinin her ikisi de azalır. Bronkodilatatör sonrası FEV_1 beklenen değerinin %80'inin altında olmasıyla birlikte FEV_1/FVC oranının %70'in altında



Şekil 1. Obstrüktif hastalarda volüm-zaman eğrisinde FEV_1 ve FVC 'deki azalma (ekspirasyon akım hızı azalır, normale göre daha uzun bir sürede tamamlanır)



Şekil 2. KOAH'ta akım volüm halkasının ekspirasyon kısmının akım hızı sınırlanması nedeniyle iç bükey hale gelmesi.

olması havayolu daralmasının varlığını gösterir. FEV_1 değeri normal (>beklenen değerin %80'i) olan hastalarda FEV_1/FVC oranının %70'in altında olması en erken obstrüksiyon bulgusu olarak kabul edilmiştir (1).

Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Volüm ölçümünün kolaylığı ve değişkenliğinin az olması nedeniyle hava yolları obstrüksiyonunun değerlendirilmesinde en yaygın olarak kullanılan parametredir. FEV_1 'in azalması hava yolları obstrüksiyonunun tipik bulgusudur, ancak genellikle büyük hava yollarındaki değişimleri yansıtmaması nedeniyle KOAH'ın erken dönemlerinde hassas olmayabilir. Bu yüzden FEV_1/FVC hava yolu obstrüksiyonu için daha hassas bir indekstir ve KOAH'ın erken döneminde tanı kriteri olarak kullanılabilir. KOAH'ın ileri evrelerinde amfizem komponentinin ağırlık kazanması ile birlikte vital kapasitedeki azalmaya bağlı olarak, FEV_1/FVC oranının normale yakın değerlere

geldiği görülebilir. Daha ileri dönemdeki hastalık tanısı için ise FEV₁ değerindeki düşme daha anlamlıdır (18).

1.1.6.1.2. Reversibilite Testi

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda hava akım obstrüksiyonu kısmen reverzibildir. Bu nedenle reverzibilite ölçümü KOAH'ı astımdan ayırt etmede, reverzibilitenin derecesini saptamada, hastaların kortikosteroid tedavisinden yarar görüp göremeyeceklerini tahmin etmede ve prognoz tayininde kullanılır.

Reversibilite testi, semptomimetik veya antikolinergik ilaçların inhalasyonundan sonra FEV₁'deki değişikliği saptar. Bu amaçla bazal FEV₁ ölçümünden sonra hastaya kısa etkili β 2 agonist (örneğin; 2 püskürtme [puf] =200 μ g salbutamol) inhale ettirilir. 15-20 dakika sonra FEV₁'de bazal değere göre %12 ve mutlak değer olarak 200 ml artış pozitif kabul edilir. KOAH hastalarının %10-30'unda reversibilite testi pozitif bulunmaktadır. Bir tek testle bronkodilatör yanıtın elde edilememiş olması, bronkodilatör tedavisinin yararlı olmayacağı anlamına gelmediği gibi, FEV₁'de önemli artış olmaksızın da semptomatik düzelme görülebilir (8).

1.1.6.1.3. Statik Akciğer Volümleri

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda erken dönemde akciğer volümleri genelde değişmemiş iken, zamanla özellikle de amfizemin artışı ile birlikte RV (Rezidüel volüm) FRC (Fonksiyonel rezidüel kapasite) ve TLC (Total akciğer kapasitesi)'de artış meydana gelir. Yine RV'nin TLC'ye oranı artar. Artmış TLC'ye karşın RV'deki daha belirgin artıştan dolayı VC azalmıştır (19).

1.1.6.2. Pulse Oksimetri-Arteryel Kan Gazları (AKG)

Kan gazlarının ölçümü arteryel ponksiyon ile yapılmalıdır. Oksimetreler oksijenasyonu değerlendirmek için akut alevlenmeler esnasında kullanılabilir ancak, parmak ya da kulak oksimetresi kan gazına göre daha az güvenilirdir. Hangi hastalara kan gazı ölçümü yapılması gerektiğini değerlendirecek ilk test olması açısından önemlidir (20). SaO₂ \leq %92 olduğunda arteryel kan gazı (AKG) ölçümüne başvurulur. AKG orta şiddette ve ağır KOAH hastalarının değerlendirilmesinde gereklidir. KOAH'ta başlangıçta hiperkapni olmaksızın hafif veya orta şiddette bir

hipoksemi vardır. Hastalık ilerledikçe hipoksemi şiddetlenir, hiperkapni gelişir. Kan gazı anormalliği akut ataklarda, efor ve uyku sırasında daha da ağırlaşır (21).

1.1.6.3. Postero-Anterior (PA) Akciğer Grafisi

Akciğer grafisi KOAH tanısı için duyarlı değildir. Ancak, ilk değerlendirmede yararlıdır. Amfizem anatomik bir tanım olduğu için tanıda radyolojik bulgular önemlidir.

Amfizemde görülebilen radyolojik bulgular:

-Göğüs ön-arka çapında artma, interkostal aralıklarda genişleme, lateral grafide retrosternal alanda genişleme,

-Diyafram kubbeğinde çökme, düzleşme hatta konkavlaşma,

-Normalden küçük ve orta hat yerleşimli kalp gölgesi,

-Artmış pulmoner hipertansiyona bağlı olarak ana pulmoner arterlerde dolayısıyla hiluslarda genişleme,

-Akciğerlerde havalanma fazlalığı ve pulmoner vasküler yapılarda incelmeye sonucu akciğer alanlarında hiperlüksensi (22).

Kronik bronşitte PA akciğer grafisi genellikle normal olmakla birlikte bronşiyollerin duvarında kalınlaşma ve bronkovasküler izlerde artma (dirty lung-kirli akciğer) izlenebilir.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda göğüs radyografileri pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale ile ilgili bilgiler de verir. Pulmoner hipertansiyon hilus damar gölgelerinin belirginleşmesine yol açar. Sağ desenden pulmoner arterin maksimum çapının 18 mm'den fazla olması pulmoner hipertansiyonun işareti kabul edilir. Kor pulmonale gelişmesi ile sağ ventrikül hipertrofisine bağlı olarak kalp gölgesi genişler ve retrosternal aralığı doldurur. KOAH'ta göğüs radyografileri akciğer kanseri gibi birlikte olabilecek diğer hastalıkların ve akut ataklarda pnömoni ve pnömotoraks gibi komplikasyonların tanısında yararlıdır (23).

1.1.6.4. Bilgisayarlı Tomografi

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda bilgisayarlı tomografinin (BT) rolü, dev bülleri olan hastalarda akciğer rezeksiyonunun sağlayacağı yararın tahmini, volüm azaltıcı cerrahiye karar verilmesi ve bu hastalık ile birlikte bulunabilecek

bronşektazi, tromboemboli veya akciğer kanseri kuşkusunun araştırılmasıyla sınırlıdır (8).

1.1.6.5. Elektrokardiyografi(EKG)- Ekokardiografi(EKO)

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'na özgü EKG değişiklikleri yoktur. Sağ ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonuna ait EKG değişiklikleri bulunabilir. Aşırı havalanmanın EKG'de neden olduğu düşük voltaj yanlılıkla miyokard enfarktüsü tanısına yol açabilir (8).

Ekokardiografi ile pulmoner vasküler basınç, sağ ventrikül fonksiyonu ve boyutları değerlendirilebilir (24).

1.1.7. KOAH'ın Evrelendirilmesi

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ile ilgili en son yayımlanan konsensus olan GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)'a göre postbronkodilatör FEV₁'in predikte değerin %80'inden küçük olması ve eş zamanlı olarak FEV₁/FVC oranının %70'ten küçük olması hava akımı kısıtlanmasının göstergesi olarak kabul edilmiştir. FEV₁'in %80'den büyük olmasına karşın, FEV₁/FVC oranının %70'ten küçük olmasının ise hava akımı kısıtlanmasının erken göstergesi olarak kabul edilmesi gerektiği belirtilmiştir (19). Tablo 2'de GOLD'a göre KOAH'ın evrelendirilmesi gösterilmektedir (1).

1.1.8. KOAH Akut Atak

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda akut atak; öksürük, pürülan balgam ve nefes darlığı gibi belirtilerde kötüleşme ile karakterizedir (25).

Akut atak KOAH'ta yaşam kalitesini azaltması ve mortalite-morbiditeye olan etkisinden dolayı önemlidir (26).

1.1.8.1. KOAH Akut Atak Nedenleri

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda akut atağın yaklaşık yarısından bakteriyel enfeksiyonlar diğer yarısından ise viral enfeksiyonlar, hava kirliliği ve diğer nedenler sorumludur (27).

Akut atak sırasında en sık izole edilen mikroorganizmalar *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* ve *Haemophilus* türleridir (2).

Tablo 2. Şiddetine göre KOAH evrelemesi

Evre	Özellikleri
Evre 1:Hafif KOAH	·FEV ₁ /FVC< %70, ·FEV ₁ ≥ %80 (beklenen değer) ·Kronik semptomlar var veya yok
Evre 2:Orta KOAH	·FEV ₁ /FVC< %70, ·%50 ≤ FEV ₁ < %80 (beklenen değer) ·Kronik semptomlar var veya yok
Evre 3:Ağır KOAH	·FEV ₁ /FVC< %70, ·%30 ≤ FEV ₁ < %50 (beklenen değer) ·Kronik semptomlar var veya yok
Evre 4:Çok Ağır KOAH	·FEV ₁ < %30 (% beklenen değer) veya FEV ₁ < %50 (% beklenen) olması+sağ kalp yetmezliği ve/veya solunum yetmezliği varlığı

İnfeksiyonlardan sonra KOAH atağını başlatan en sık 2. nedenin çevresel faktörler ve hava kirliliği olduğu düşünülmektedir. A.B.D ve Avrupa’da yapılan çalışmalarda solunabilen partiküllerin (<10µm) sayısı ve havadaki "ozon" miktarı arttığı zaman KOAH atağı için hastaneye başvuru oranının arttığı gösterilmiştir. Artmış hava kirliliğinin KOAH atağı ve hastane başvurusunun hafif artışı ile ilişkili olması epidemiyolojik verilerde gösterilmesine rağmen, mekanizması pek bilinmemektedir (28).

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı atağı sırasında akut solunum yetmezliği kardiak iskemi, konjestif kalp yetmezliği, pulmoner emboli, pnömoni, pnömotoraksa bağlı olabilir (29).

1.1.8.2. KOAH Akut Atak Sınıflaması

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı akut atağı, medikal literatürde çok çeşitli şekillerde tanımlanmıştır, kesin tanı hala tartışılan bir sorundur. 1999 yılında Aspen Akciğer Konferansı’nda, A.B.D ve Avrupa’da çalışan göğüs hekimleri akut KOAH atağı tanımı oluşturmuşlardır. KOAH’lı hastanın stabil durumunda ve normal günlük aktivitede ani bir bozulma, düzenli tıbbi tedavide değişiklik gereksinimi ve akut başlangıç olarak tanımlanmış ve ataklar şöyle sınıflandırılmıştır.

- Hafif: medikasyon ihtiyacında artma, kendi kendilerine idare etme.
- Orta: medikasyon ihtiyacı arttığı zaman ek medikal yardım istemeleri.
- Ağır: hastanın durumunda ani ve/veya hızlı kötüleşme, hospitalizasyon gerektirme (30).

Bununla birlikte, geçtiğimiz 10 yılda medikal literatürde yayımlanan çalışmaların çoğunda Anthonisen ve arkadaşlarının tanımladığı kriterler kullanılmıştır.

Anthonisen'in tanımlamasına göre aşağıdaki bulgulardan birisinin veya daha fazlasının bulunması gerekir: balgam pürülansında artış, balgam volümünde artış ve dispne kötüleşme.

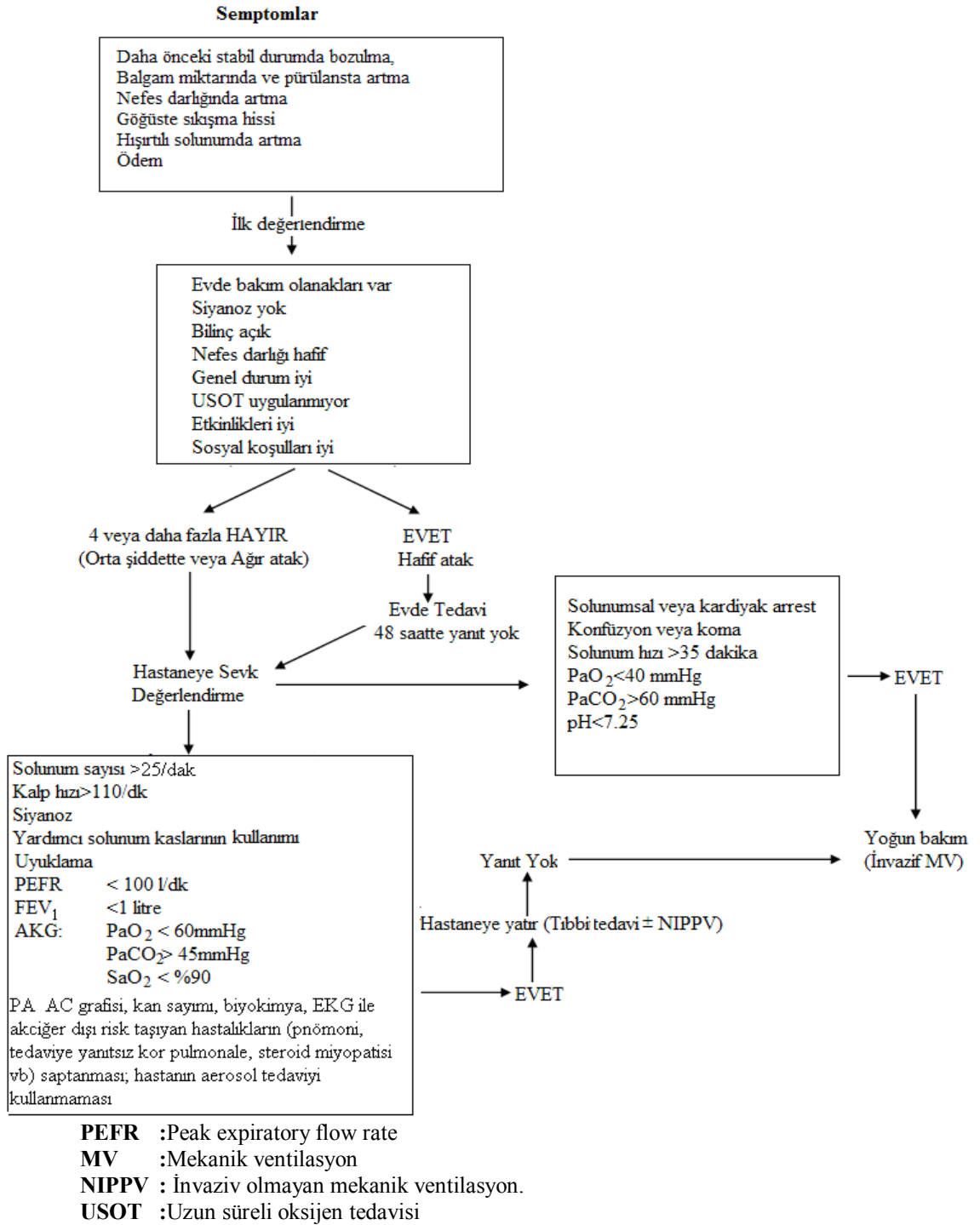
Atağın ağırlığı ise şu şekilde değerlendirilir:

- Tip I (ağır) üç semptomun hepsini,
- Tip II (orta) üç semptomun ikisini,
- Tip III (hafif) semptomlardan sadece birini ve aşağıdakilerden en az birini içerir: Son 5 gün içinde üst solunum yolu infeksiyonu, başka bir nedeni olmayan ateş, hışıltıda artış, artmış öksürük, solunum hızında veya kalp hızında bazale göre %20 artış (31).

1.1.8.3. KOAH Akut Atakta Klinik ve Tanı

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı alevlenmesi, KOAH'ın olağan semptomlarında (dispne, öksürük, balgam vb) akut artışla karakterizedir. KOAH alevlenmeleri, hastanın evi veya işyerinde kendi-kendine tedavi edebileceği kadar hafif olabileceği gibi, bir hastanenin yoğun bakım servisinde entübasyon ve mekanik ventilasyon gerektirecek kadar ağır ve ciddi de olabilir. Temel klinik özellikleri;

- Dispne artış
- Öksürük sıklığı ve şiddetinde artış
- Balgam miktarı ve/veya pürülansında artış
- Wheezing, göğüste sıkışma
- Yüzeyel, hızlı solunum



Şekil 3. Akut Atak (AA) algoritması (8)

- Sistemik semptomlar (ateş, taşikardi, halsizlik, kırıklık, yorgunluk, uykusuzluk, depresyon ve konfüzyon)
- Akciğer fonksiyonlarında değişik oranlarda azalma
- Akciğer grafisinde değişiklik yok

Benzer klinik tabloya neden olabilecekleri için; pnömoni, konjestif kalp yetmezliği, pnömotoraks, plevral effüzyon, akciğer embolisi ve aritmilerle ayırıcı tanı yapılmalıdır.

Alevlenmenin şiddeti alevlenme öncesi hastanın tıbbi öyküsüne, semptomlara, fizik muayene bulgularına, akciğer fonksiyon testlerine, arteriyel kan gazı 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 gözlemlenebilir.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı alevlenmesi geçiren bir hastada, alevlenmenin infeksiyöz bir nedenle mi yoksa infeksiyon 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 kuşku olabilir (32).

1.1.8.4. KOAH Akut Atak Etkenleri

1.1.8.4.1. Mycoplasma Pneumoniae

*Mycoplasma*lar, doğada serbest yaşayabilen en küçük mikroorganizmalardır. 92 tipi saptanmış olup, bunlardan 16'sı insanlarda bulunur. *M. pneumoniae*, *M. hominis* ve *Ureoplasma urealyticum* insanlarda başlıca hastalık nedeni olan mycoplasmalardır. İnsanda hastalık yapan ana patojen *M. pneumoniae*'dir (33).

Mycoplasma pneumoniae, aerobik olarak üreyen, glikozu enerji kaynağı olarak kullanmak üzere fermante ederek asit ürünler oluşturan, 10x200 nm boyutlarında küçük bir basildir. *Mikoplazmalar* sadece sitoplazmik membrana sahiptirler ve sitoplazmik membranı gram (-) dış membrana benzer karakteristiktir. (34)

Mycoplasma pneumoniae infeksiyonları; tüm dünyada yaygındır, geniş topluluklarda endemik olarak görülebilir, ancak 4-7 yılda bir epidemiler yapar. Ufak topluluklarda ise infeksiyon sporadik olup, düzenli olmayan aralıklarla salgınlar yapabilir.

İnfeksiyonlar, genellikle yıl boyu herhangi bir dönemde görülebilir (33). İnfeksiyonun tek bilinen kaynağı insanlardır. *M. pneumoniae* infeksiyonunun, büyük olasılıkla semptomatik bir kişiden, yakın temasla kaynaklandığı ve damlacık yoluyla bulaştığı varsayılmaktadır (35).

Mycoplasma pneumoniae'nin sebep olduğu klinik tablolar şöyle sıralanabilir; pnömoni, pnömoni dışı solunum yolu hastalıkları (üst solunum yolu infeksiyonu, larenjit, nazofarenjit, otitis media, sinüzit, akut bronşit, krup, bronşiolit, infeksiyöz astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı), enanem, ekzanem, gastrointestinal bulgular, artrit, kardiyak (aritmi, konjestif kalp yetmezliği, göğüs ağrısı ve A-V bloklar), hematolojik ve nörolojik hastalıklar (aseptik menenjit, meningoensefalit, transvers myelit, Guillain-Barre Sendromu ve periferik nöropati) dir (36).

Klinik olarak başlangıçta hastalığın öngörülebilmesi son derece önemlidir. Rutin laboratuvar tetkikleri çoğu hastada normal sınırlarda olduğundan tanıda fazla yarar sağlamaz. Özgül tanıda mikroorganizmanın klinik örneklerden soyutlanması veya *M.pneumoniae*'ye karşı antikor saptaması yöntemleri kullanılabilir. *M.pneumoniae*'nin kültürde üretilmesi zaman alır (yaklaşık iki hafta) ve özel besiyerleri gerektirir (34).

Soğuk aglütinasyon fenomeni hastalığa özgü değildir ve hastaların %30-50'sinde pozitif bulunur.

Organizmanın izolasyonu zaman alıcı olduğu için, *M. Pneumoniae* infeksiyonunun laboratuvar tanısında çoğunlukla serolojik testler kullanılmaktadır. Hızlı tanı tekniklerinden serumda özgül antikorların enzim immünassay (EIA) ile gösterilmesi, rRNA (ribozomal ribonükleik asid) komplementer DNA kullanılarak nükleotid sekanslarının saptanması (Gen prob) gibi yöntemler kullanılabilir. EIA spesifik IgM ve IgG antikorlarını göstermede oldukça kullanışlı bir yöntemdir. IgM antikorları 7-10 günden sonra ve IgG antikorlarından yaklaşık 2 hafta önce olumlu

olur ve 4-6 haftada en yüksek düzeye ulaşırlar. Bu testin duyarlılığı %98, özgüllüğü %99 civarındadır.

Mikoplazma pnömonileri sıklıkla kendi kendini sınırlayan özellikle enfeksiyonlardır. Tedavisinin gerekli olduğu ağır formlarda beta laktam grubu antibiyotikler etkisizdir. Bu yüzden tedavisinde tetrasiklinler ve makrolitler ilk önerilen ilaçlardır (34).

1.1.8.4.2. Chlamydia Pneumoniae

Chlamydiae, metabolik enerji üretme mekanizmaları olmayan, ATP (Adenozin trifosfat) sentezleyemeyen, gram negatif bakteriler olarak nitelendirilebilirler. Bu nedenle de zorunlu hücre içi parazitlerdir. Virüslerden ayıran en önemli özellikler hem DNA hem de RNA içermeleri, ortadan ikiye bölünerek çoğalmaları, ribozom içermeleri ve çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlı olmalarıdır (37).

Chlamydia pneumoniae'nin halen bilinen tek rezervuarı insandır. Organizma, çevre ve yüzeylerde 15-30 saat canlılığını korur; ancak deride 15 dakikadan daha uzun süre yaşayamaz. Mikroorganizmanın bulaşmasında, insanlar arasında yakın temasın ve kontamine eşyaların rol oynadıkları öne sürülmektedir (38).

Chlamydia pneumoniae, primer olarak solunum yoluna yerleşen ve solunum yolu enfeksiyonları yapan bir patojen olmakla birlikte ateroskleroz oluşumunda ve kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde de rol oynadığı kanıtlanmıştır (39). Etkenin, tamamen sağlıklı görünen kişilerin nazofaringiyal sürüntü örneklerinden izole edilmiş olması ve epidemiler sırasında, serolojik olarak akut enfeksiyon tanısı almış bazı kişilerde aşkar pnömoninin ortaya çıkmaması, asemptomatik solunum yolu enfeksiyonlarına neden olabileceğini ortaya koymaktadır (40).

Chlamydia pneumoniae hastalıklarının erişkinlerde en sık rastlanan klinik tabloları; alt solunum yolu hastalığı, pnömoni ve bronşittir. Bu durum çocuklar için de geçerlidir. *C. pneumoniae* bronşit ve pnömonisi semptomların yavaş başladığı subakut bir hastalık olup, uygun tedavi yapılmadığı takdirde günler veya haftalar boyunca sürebilen bir tablodur. Primer farenjit, sinüzit, otit tek başına veya pnömoni ile birlikte görülebilir (41). *C. Pneumoniae* enfeksiyonlarının, diyabetik nefropati,

multipl skleroz, reaktif artrit, miyokardit, sarkoidoz, erythema nodosum, Guillain Barre Sendromu, ve menengoensefalit ile ilişkili olabileceğine dair olgu sunumları da bulunmaktadır.

Chlamydia pneumoniae infeksiyonlarının tanısı, organizmanın izolasyonu, serolojik incelemeler ve nükleik asit araştırma yöntemlerine dayanmaktadır.

Chlamydia pneumoniae izolasyonunun güç olması nedeniyle, infeksiyon sırasında serolojik incelemelere daha sık başvurulmaktadır. Serolojik testler içinde mikroiimmünofloresans (MIF) testi, cinse özgü antijenleri içermeyen sadece türe özgü antijenleri kapsayan özgül ve duyarlı bir testtir. Primer infeksiyonda, hastalığın başlangıcından yaklaşık 3 hafta sonra IgM antikoru, 6-8 hafta sonra da IgA ve IgG antikoru ortaya çıkar. IgM' nin 1:16-1:32, IgG' nin 1:512 olması akut infeksiyon olarak değerlendirilir (37).

Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi de *C. pneumoniae* tanısında kullanılan yöntemlerdendir. Testin sensitivitesi yapılan çalışmalarda %70 ile %100 arasında değişmektedir. MIF ile karşılaştırmalı yapılan çalışmalarda sensitivite benzer bulunmuştur. Ancak testin spesifitesi daha düşüktür. Kültür ile karşılaştırıldığında %57 olarak bulunmuştur. Bazı araştırmacılar spesifiteyi artırmak için ELISA ile pozitif çıkan örneklerin, direkt immunofloresan yöntemi ile incelenmesini önermişlerdir, ancak bu da maliyeti artırmaktadır (42).

Seroloji ve kültür yöntemlerindeki güçlükler nedeniyle *C. pneumoniae*' nin solunum yolu materyallerinde PCR (Polimerase Chain Reaction) yöntemi ile elde edilmesi son yıllarda değer kazanmıştır (43).

Tedavide eritromisin, tetrasiklin ve doksisilin, in vitro olarak *C. pneumoniae*' ya etkili bulunmuş ve *C. pneumoniae* infeksiyonlarının sağaltımında ilk seçenek ilaç olarak tanımlanmışlardır (44). Daha sonra, klaritromisin ve azitromisin gibi yeni makrolidlerin de, bakteri üzerinde in vitro etkileri gösterilmiştir. Bu yeni makrolidler, hücre içi konsantrasyonlarının yüksek olması, eritromisin ve tetrasiklinlere göre daha iyi tolere edilmeleri nedeniyle *C. pneumoniae* infeksiyonlarının sağaltımında daha çok tercih edilir hale gelmişlerdir (37).

1.1.8.4.3. Adenovirüs

Bugüne kadar 49 farklı *Adenovirüs* serotipi izole edilmiş ve 6 farklı grup altında toplanmıştır. *Adenovirüsler*, yaklaşık 70-100 nm çaplı bir protein kapsitten ve kapsid içinde tek kopya çift zincirli DNA'dan oluşur (45).

Adenovirüsler doğada yaygın olarak bulunurlar. *Adenovirüsler* dünyanın bütün coğrafi bölgelerinde epidemi, endemi ve sporadik infeksiyonlara neden olabilirler. Salgınlar kış ve bahar aylarında sıklıkla görülür.

Adenovirüsler tonsillit, pnömoni, akut otitis media, larenjit, gastroenterit, faringokonjunktival ateş, hemorajik sistite neden olabilirler (46). *Adenovirüs* enfeksiyonları sırasında virus genellikle boğaz çalkantı suyu, nazofarengeal aspirat, farengeal sürüntü, konjunktiva, göz yaşı, kan, gaita ve idrardan izole edilebilir.

En iyi insan orjinli hücre kültürlerinde ürerler. Ayrıca son yıllarda PCR tekniği ile de *Adenovirüs* tanısı yapılabilmektedir.

Serolojik olarak *Adenovirüs* enfeksiyonları kompleman birleşmesi ve ELISA ile de tanımlanabilir. Enfeksiyon sırasında oluşan IgM cevabı genellikle zayıftır. Buna rağmen çift serum örneği (akut ve konvelesan devrede) alınarak serokonversiyonun serolojik yöntemlerle gösterilmesi tanıda yardımcı olabilir.

Adenovirüs enfeksiyonlarının tedavisi için özgül bir antiviral ilaç mevcut değildir. Ribavirin in vitro olarak adenovirüslere karşı etkindir ve pnömoni olgularında kullanılmıştır (46).

1.1.8.4.4. İnfluenza A Virüsü

İnfluenza virüsleri *Orthomyxoviridae* ailesinden, 80 - 120 nm çapında, sferik ve filamentöz yapıda, negatif polariteli tek sarmallı RNA içeren virüslardır. Nükleokapsid ve matriks proteinlerine göre üç antijenik tipi vardır. *İnfluenza A* ve *B* sekiz segmentli, *influenza C* yedi segmentli bir genoma sahiptir. Segmentli genom yapısı rekombinasyon ve yeni influenza alt tiplerinin sentezine olanak verir. Elektron mikroskopisinde; virüsün dış yüzeyini çevreleyen glikoprotein yapıda sivri çıkıntılar mevcuttur. Bu çıkıntılardan çubuk şeklinde olanlar hemaglütininin (HA) olarak adlandırılırlar. Konakçı hücrelerine bağlanma ve füzyondan sorumlu hemaglütininin, her biri 80.000 molekül ağırlığında üç polipeptitin birleşmesiyle oluşmuştur.

Hemaglutinasyon inhibisyon antikorları (HAI), viral infektiviteyi nötralize eder ve insanlarda influenzaya karşı bağışıklığı sağlar (47).

Dış yüzeyde bulunan glikoprotein yapılardan mantar şeklinde olanları nöraminidaz olarak tanımlanır. Nöraminidaz solunum yollarındaki müsin tabakayı, nöraminik asidi ayrıştırarak uzaklaştırır. Böylece HA'ların konak hücrelerine bağlanmasını kolaylaştırır. Ayrıca olgun virüsün hücreden tomurcuklanmasında rol alır (48).

İnfluenza A virüsü insan, domuz, at, kuş ve deniz memelilerinde, *influenza B* sadece insanda, *influenza C* ise insanlardan başka domuzlarda da hastalık yapar. *İnfluenza* virüsü bütün dünyada her yaşta insanı etkisi altına alabilen, ciddi mortalite ve morbidite ile gidebilen infeksiyonlara neden olur. Solunum yollarını tutan virüsler arasında antijenik değişime uğrayabilen tek virüstür.

İnfluenza, hastaların öksürme, hapsirme ve konuşma sırasında çevreye saçtıkları virüs içeren küçük partiküllerin solunması ile bulaşır. Bulaşmış el ve cansız nesnelere temas sonucu da hastalık bulaşabilir ancak bu olasılık daha azdır.

Sadece *İnfluenza A* tipinde görülen, virüste yeni bir yüzey glikoproteininin ortaya çıkmasına antijenik şift denir ve yeni oluşan alt tipde eski suşa göre % 20 - 50 oranında farklı bir aminoasit dizilimi saptanır. Bu pandemilerin habercisidir (49). Bir *İnfluenza* alt tipinde her yıl veya birkaç yılda bir görülen daha çok HA olmak üzere HA ve NA glikoproteinlerinde nokta mutasyonu sonucu minör değişiklikler ve sonuçta yeni suşlar ortaya çıkmasına Antijenik drift denir ve epidemilere yol açar. *İnfluenza A* ve *B* tipinde görülür (47).

Erişkinlerde *İnfluenza A* virusu ile oluşan infeksiyonlar, asemptomatik infeksiyondan öldürücü seyredabilen pnömoniye kadar değişebilen tablolar gösterir. Hastalığın başlangıcı anidir ve baş ağrısı, kuru öksürük ile hemen arkasından yüksek ateş, miyalji, halsizlik ve anoreksiyanın meydana gelmesiyle karakterizedir. Substernal gerginlik ve ağrı, öksürükle beraber görülebilir. İnfeksiyonun en tipik belirtisi, ateşin daha çok 38 ile 40°C arasında seyretmesiyle beraber, 24 saat içinde sık sık pik yapmasıdır. Sıklıkla nazal tıkanma, sulu burun akıntısı, aksırma ve eksudasyon görülmeyen farinks inflamasyonu görülür. Zaman zaman ral ve hırıltı duyulmasına rağmen, göğüs radyografisi ve dinleme bulguları genellikle normaldir.

İnfluenza virus, semptomatik infeksiyonların yanı sıra asemptomatik infeksiyonlar ve rinit ve/veya farenjit gibi hafif infeksiyonlar da meydana getirebilir (50).

Virüs, hastalığın ilk üç gününde burun, boğaz sürüntüsü, burun yıkama sıvıları ve balgamdan izole edilebilir. Rhesus maymun böbrek hücreleri ve Madin - Darby köpek böbrek hücreleri (MDCKC) uygun doku kültürleridir, beş veya yedi günde üreme beklenebilir.

Enzyme Linked Immunsorbent Assay yöntemi ile bir saatten kısa bir süre içinde, hücre kültürlerine yakın özgüllük ve duyarlılıkla tanı koymak mümkündür. Ayrıca PCR yöntemi ile virüs RNA'sı örneklerde saptanabilir.

Serolojik tanı genellikle epidemiyolojik çalışmalar için kullanılır. Kompleman fiksasyon, hemaglutinasyon inhibasyon testleri ile 10-20 gün ara ile alınan serum örneklerinde dört kat ve üzeri titre artışı tanı koydurucudur.

Tedavide *İnfluenza* virus enfeksiyonlarında Amantadin ve rimantadin, semptomların başlangıcından sonra 48 saat içinde başlanırsa, ateş süresini 24 saatin altına kısaltmakta, virüs sekresyonunu azaltmaktadır sadece *influenza A* virüsüne etkilidirler. Nöraminidaz aktivitesini inhibe eden sialik asit analogu olan zanamivir ve oseltamivir de tedavide kullanılmaktadır.

İlaçlar aşısız ya da geç aşılanan yüksek risk grubunda bulunanlar, risk grubuna bakım veren kişiler, immün yetmezlikli hastalar ve influenza aşısı için kontrendikasyonu bulunanlarda profilaksi amacıyla önerilir.

İnaktif aşılar influenzadan korunmada etkinliği kanıtlanmış olan aşılardır. Aşı, salgında saptanan virüslerle antijenik benzerlik gösteriyor ise % 50 - 80 korunma sağlanabilir. Sağlıklı erişkinlerde aşı ile sağlanan koruyucu antikor düzeyi *İnfluenza A* için % 80'in üzerinde saptanmıştır (49). Aşı, *İnfluenza* komplikasyonlarının sık görüldüğü risk gruplarına ve bu hastalara hastalık bulaştırma olasılığı yüksek olan kişilere önerilir (51).

1.1.8.4.5. Legionella Türleri

Legionella cinci bakteriler; gram negatif, aerobik ve kapsülsüz bakteriler olup 4⁰C ile 65⁰C arasında yaşayabilme özelliğine sahiptirler. Nehir, göl ve diğer doğal su kaynaklarında ve insan eli ile oluşturulmuş su dağıtım sistemlerinde bulunurlar.

Yaklaşık 49 değişik legionella türü ve 70 serogrup varlığına rağmen *Legionella pneumophila* insandaki enfeksiyonların %80'inden sorumludur.

Legionella bakterilerinin insanlara bulaşması aerosol, aspirasyon veya entübasyon sırasında direkt pulmoner sisteme giriş şeklinde olur (52). Klinik olarak lejyoner hastalığı, Pontiac ateşi ve ekstra-pulmoner enfeksiyon olmak üzere üç formda karşımıza çıkmaktadır. Lejyoner hastalığı, pnömoni tablosu içeren, uygun tedavi yöntemi uygulanmadığı durumlarda ölümle sonuçlanan ağır bir tablodur. Pontiac ateşi ise, kas ve eklem ağrıları ile hafif seyreden grip benzeri bir tablodur ve tedavi gerektirmez (53). Bu iki tablonun yanısıra yara enfeksiyonu, peritonit, perikardit, miyokardit, sinüzit, piyelonefrit gibi ekstra-pulmoner enfeksiyonlarda görülebilmektedir (54).

Legionella enfeksiyonlarının laboratuvar tanısında bronko alveoler lavaj (BAL) sıvısı, plevra sıvısı, balgam, kan, doku, idrar gibi örnekler kullanılarak bakteriyolojik, serolojik ve nükleik asit hibridizasyon yöntemleri uygulanmaktadır (55). Kesin tanı, kültürde bakteri üretimi ile yapılır. Kültür, %100 özgüllüğü ile en güvenilir yöntemdir. *Legionella* türlerinin kolay ürememeleri kültür duyarlılığını azaltmaktadır (%70). *Legionella*, standart besiyerinde üremediği için izolasyonda özel besiyerleri gerekir. Bu amaçla çeşitli antibiyotiklerin katılmasıyla seçici özellik kazandırabilecek “Buffered Charcoal Yeast Extract- α -ketoglutarate” (BCYE α) besiyeri kullanılır (56).

Serolojik yöntemler geriye dönük tanıya yardımcı oldukları için genellikle epidemiyolojik araştırmalarda uygulanmaktadır. Bu amaçla hasta serumunda antikor düzeylerini araştırmak için mikroagglütinasyon ve EIA gibi teknikler geliştirilmiş ise de en sıklıkla IFA (immünofloresan) kullanılır. Serolojik testlerin duyarlılığı %80, özgüllüğü %96-99 arasındadır (52). IFA; *Legionella*'ya özgü IgM, IgG, IgA sınıfı antikorların aranmasında uygulanmaktadır. Konvelesan örneğin, akut fazda alınmış örnekten en az 6 hafta sonra alınması gereklidir. Titrede dört kat artış saptanması tanı koydurucudur. IFA yöntemi, legionella enfeksiyonlarında geç tanı alınması nedeni ile daha çok epidemiyolojik çalışmalarda ve potansiyel salgınları önlemek amacı ile kullanılmaktadır (57). PCR çevresel örneklerle olduğu gibi balgam, BAL, serum,

idrara gibi klinik örneklere de uygulanabilir. Bu çalışmalarda duyarlılığı %85, özgüllüğü ise %99 bulunmuştur (58).

Legionella infeksiyonlarının tedavisinde klasik olarak kullanılan ilaç eritromisindir. Ağır olgularda bu antibiyotiğin rifampisin ile kombinasyonu önerilmektedir. Son yıllarda azitromisin, klaritromisin ve roksitromisin gibi daha yeni makrolidler ve siprofiloksasin, perfloksasin gibi kinolonlar kullanılmaktadır (59).

1.1.8.4.6. Respiratory Syncytial Virus (RSV)

Respiratory Syncytial Virus, segmentsiz, tek zincirli, negatif polariteli RNA virüsü olup lipid yapılı bir zarfın içindeki nükleokapsitten oluşur. Zarf, konak plazma membranından kaynaklanan lipitten oluşan iki tabakadan meydana gelir. Virüs tarafından kodlanan transmembran yüzey glikoproteinlerini içerir. Viral glikoproteinler penetrasyonu sağlarlar (60).

Respiratory Syncytial Virus dünyanın her yerinde bulunabilen, her yıl kış ve ilkbahar başında salgınlar yapan bir virüstür. Salgınlar genellikle sonbahar sonu- ilkbahar başı arasında 4 ay sürer. Bu dönem *RSV* mevsimi diye adlandırılır. İnfluenza salgınları ile kıyaslandığında, daha tedrici olarak başlar ve azalır.

Respiratory Syncytial Virus'ün bilinen tek rezervuarı insanlardır. Bulaş sıkı temas koşulları altında ortaya çıkar. Kontamine sekresyonlar yoluyla direkt yayılımın, hava ile taşınan damlacıklar yoluyla bulaşmadan daha önemli olduğu gösterilmiştir. Labil bir virüs olmasına rağmen ellerde 30 dakika ve bazı çevresel yüzeyler üzerinde birkaç saat yaşayabilir (61).

Yetişkin ve büyük çocuklarda görülen infeksiyonlar genellikle tekrarlayan karakterde olup üst solunum yolu infeksiyonu ve bazen de trakeobronşit şeklindedir. Genellikle erişkinlerin %15 gibi küçük bir bölümünde infeksiyon asemptomatiktir. Yetişkinlerde her ne kadar soğuk algınlığı gibi davranırsa da daha ağır ve uzun sürelidir. Ayrıca immün yetmezliği olanlarda, hematolojik malignitesi bulunanlarda ve transplantasyon yapılan yetişkinlerde ağır *RSV* enfeksiyonları görülür. Yaşlı bakım evlerinde salgınlar bildirilmiştir (60).

Küçük çocuklar ve bebeklerde alt solunum yolu tutulumu esastır. Bronşiyolit, bronkopnömoni, farenjit, konjunktivit, laringotrakeit (krup), akut otitis mediaya neden olabilir (62).

Tanı, hastaların solunum yollarından alınan örneklerden hücre kültürü veya ELISA gibi hızlı tanı testleri kullanılarak virüsün antijen yapısının gösterilmesi ile konulmaktadır. Ayrıca *RSV* genomunun saptandığı PCR ile de virüsün direkt tanısı mümkündür (63).

Enfeksiyonların serolojik tanısı, klasik olarak spesifik IgG ve IgM cinsi antikorların tayinine dayanır. Yeni antijenle karşılaşma geçici IgM cinsi antikorların oluşmasına yol açar. Buna bağlı olarak spesifik IgM cinsi antikorların varlığı primer enfeksiyon olarak değerlendirilir. IgM'nin olmadığı IgG pozitifliği ise geçirilmiş enfeksiyonun göstergesi olarak kabul edilir. IgM pozitifliği sadece primer enfeksiyonda görülmez. Persistan enfeksiyonda, reaktivasyonda IgM pozitifliği olabilir (64).

Tedavisinde en çok üzerinde durulan destek tedavisidir. Destek tedavisi de, oksijen desteği, intravenöz hidrasyon ve antipiretik uygulanmasını kapsamaktadır (65).

1.1.9. KOAH'da Tedavi

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı kronik, büyük oranda geri dönüşsüz ve ilerleyici özellikte bir hastalıktır. KOAH tanısı konulduktan sonra hasta, hastalığı konusunda bilgilendirilip eğitilmeli, tedaviye aktif olarak katılması sağlanmalı ve olabildiğince aktif bir yaşam sürmeye teşvik edilmelidir.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda tedavinin amaçları;

- Hastalığın ilerlemesini önlemek
- Semptomları iyileştirmek
- Egzersiz toleransını artırmak
- Akut atakları önlemek ve tedavi etmek
- Komplikasyonları önlemek ve tedavi etmek
- Yaşam süresini uzatmak ve yaşam kalitesini yükseltmek

Tedavi programı;

- Sigaranın Bıraktırılması
- Çevresel ve Meslek Nedenli Maruz Kalmanın Kontrolü
- Uzun Süreli Tedavi
- Akut Atakların Tedavisi

1.1.9.1. Sigaranın Bıraktırılması

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nın oluşması ve doğal seyrini belirleyen en önemli faktör sigara kullanmadır. Bu nedenle, KOAH tedavisinde ilk ve en önemli adım sigara içen hastaların bu alışkanlığı terk etmesini sağlamaktır. KOAH'ta sigaranın bırakılması ile akciğer fonksiyonlarındaki yıllık kayıplar azalmakta ve yıllık FEV₁ kaybı hiç sigara içmeyenlerin düzeyine düşmektedir. KOAH'ta sigara içiminin bırakılması dışında hiçbir tedavi girişimi, akciğer fonksiyonlarındaki hızlı yıllık azalmayı ve hastalığın doğal seyrini önleyememektedir.

1.1.9.2. Çevresel Ve Meslek Nedenli Maruz Kalmanın Kontrolü

Meslek nedeniyle toz, duman ve gazlara maruz kalmanın, KOAH gelişiminde önemli rolü vardır. KOAH riski yüksek olan meslekler arasında maden işçiliği (silika, kadmiyum ve kömür gibi), metal işçiliği, ulaşım sektörü ve odun/ kağıt üretiminde çalışma, çimento, tahıl ve tekstil işçiliği gelmektedir. Meslek nedeniyle maruz kalma sonucu yıllık FEV₁'de azalmanın hızlanması, KOAH prevalansı ve mortalitesini artırmaktadır. Meslekleri nedeniyle zararlı maddeler soluyan kişiler ayrıca sigara da içiyorlarsa, KOAH gelişme riski daha da artmaktadır.

1.1.9.3. Uzun Süreli Tedavi

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nın uzun süreli tedavisinde ilaç tedavisi, akciğer rehabilitasyonu ve uzun süreli oksijen tedavisi yer alır (8).

1.1.9.3.1. İlaç Tedavisi

Farmakolojik tedavi semptomları önlemek ve kontrol altına almak, alevlenmelerin sıklığını ve şiddetini azaltmak, sağlık durumunu iyileştirmek ve egzersiz toleransını artırmak amacıyla uygulanır. Aşağıda tabloda KOAH'da evreye göre tedavi basamakları gösterilmiştir (1).

Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4
Gerektiği zaman kısa etkili β_2 agonist inhalasyonu Risk faktörlerinden kaçınılması, İnfluenza aşısı			
Düzenli uzun etkili bir yada birden çok bronkodilatör tedavi (öncelikle inhaler) Pulmoner rehabilitasyon		Tekrarlanan alevlenmeler varsa inhale glukokortikosteroid	
		Kronik solunum yetmezliği geliştiyse Uzun süreli oksijen	

Şekil 4. GOLD evrelendirmesine göre KOAH'da tedavi.

1.1.9.3.1.1. Bronkodilatör ilaçlar

β_2 -agonistler, antikolinergikler ve metilksantinler olmak üzere başlıca üç grup bronkodilatör ilaç bulunmaktadır. Bronkodilatör ilaçlar inhalasyonla, oral veya parenteral yolla verilebilir. İlacın doğrudan hava yollarına verilmesinde, sistemik yan etkilerinin olmaması ya da çok az olması nedeniyle inhalasyon yolu tercih edilir. Bu amaçla ölçülü doz inhaler (ÖDİ), kuru toz inhaler (KTİ) ve nebülizatörler kullanılmaktadır. ÖDİ kullanımı koordinasyon ve senkronizasyon gerektirir. Yanlış kullanımı önlemek için ilaç bir hava odacığı (spacer) ile kullanılabilir. Hava odacığı, tedavinin etkinliğini artırdığı gibi ilacın ağız ve orofarenks mukozasına yapışmasını azaltarak inhale steroidlerde görülen komplikasyonları da azaltır (8).

1.1.9.3.1.2. Kortikosteroidler

Oral veya parenteral kortikosteroidler akut KOAH ataklarında kullanılır ve genellikle yarar sağlar. Sistemik kortikosteroid kullanımının yan etkileri obezite, miyopati, hipertansiyon, psikiyatrik sorunlar, diabetes mellitus, osteoporoz, deride incelme ve ekimozdur. Dolayısıyla, atak tedavisi sonlandırılırken steroidlerin de kesilmesi gerekmektedir. Kısa süreli (2 hafta) oral glikokortikosteroid tedavi

KOAH'ta inhale kortikosteroidlere uzun süreli yanıtı değerlendirmede iyi bir gösterge değildir. Kronik oral kortikosteroid tedavinin stabil KOAH'ta yararlı olduğuna dair kanıtların olmayışı ve bu tedavinin uzun süre (>2 hafta) kullanımının oluşturduğu ciddi yan etkiler nedeniyle, KOAH'ta kronik oral steroid tedavisi önerilmemektedir. İnhale kortikosteroidlerin (İKS) KOAH tedavisindeki yerleri hl tartışmalıdır. Son yapılan ISOLDE, EUROSCOP ve Copenhag City alışmalarında, İKS tedavisinin KOAH'ta yıllık FEV₁ kaybını azaltmadığı gösterilmiştir. Buna karşılık, İKS tedavisinin bir grup hastada etkili olduğu ve ağır KOAH'lı hastalarda semptomları, atak sayısını ve şiddetini azaltabildiği bildirilmiştir (8).

1.1.9.3.1.3. Antiinflamatuvar ilaçlar

Antiinflamatuvarların, KOAH tedavisindeki rolleri halen açık değildir. Kromolin ve nedokromilin yararları gösterilememiştir. Kortikosteroidler, uygun bronkodilatör tedaviye rağmen semptomları yeterince düzelmeyen hastalarda denenmekte ve akut atak geçiren hastalarda kullanılmaktadır

1.1.9.3.1.4. Mukoaktif ilaçlar

Mukoaktif ilaçların KOAH'taki yararlarına ait yeterli kanıt bulunmamaktadır. Dolayısıyla rutin kullanımları önerilmemektedir.

1.1.9.3.1.5. Antibiyotikler

Akut ataklarda en az iki semptom (dispnede artış, balgam miktarında artış, balgam pürülansında artış) varlığında ampirik antibiyotik tedavisi düşünülebilir. Ampirik antibiyotik seçiminde yerel direnç durumunun bilinmesi önemlidir.

Ampirik antibiyotik tedavisinde seçilebilecek antibiyotikler amoksisilin, ko-amoksilav, tetrasiklin ve makrolidlerdir. Ancak, ek risk faktörlerine (60 yaş üstü, son bir yılda 4'ten fazla atak, ek hastalık [rneğin, konjestif kalp yetmezliği], ileri derecede obstrüksiyona [FEV₁ <beklenenin %50'si]) sahip KOAH hastalarında Gram-negatif mikroorganizmalar, stafilokok, dirençli H. influenzae ve dirençli streptokok infeksiyonları daha sık görülmektedir. Bu durumda ko-amoksiklav, 2. kuşak makrolidler, 2.-3. kuşak sefalosporinler ve kinolonlar kullanılabilir. Ampirik antibiyotik tedavisine yanıt iyi olmadığında, balgamın Gram incelemesi ve balgam kültürü antibiyotik seçiminde yararlı olabilir (8).

1.1.9.3.1.6. Aşılar

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı`nda akut atak oluşmasını önlemek veya atağın şiddetini azaltmak amacıyla son yıllarda influenza aşısı uygulanmaktadır. Her yıl sonbaharda (eylül ve kasım ayları arasında) parenteral ölü influenza aşısı uygulanmalıdır. Genellikle aşılar iki tip A, bir tip B influenza altgrubunu içerir. Antijenik özelliklerinden dolayı aşının kompozisyonu her yıl değişmektedir. Aşının başlıca kontrendikasyonu yumurta alerjisidir. Ciddi yan etkileri oldukça nadirdir. İnfeksiyonların sıklığı ve ağırlığına göre, seçilmiş olgularda pnömokok aşısı uygulanması düşünülebilir (8).

1.1.9.3.2. Akciğer Rehabilitasyonu

Akciğer rehabilitasyon programları, her KOAH hastasının kişisel gereksinimine göre yönlendirilmelidir ve şu konulara yönelik olmalıdır:

- Hastanın semptomları
- Fonksiyonel kısıtlanma
- Emosyonel bozukluk
- Hastalık bilgisi
- Kognitif ve psikososyal fonksiyon
- Beslenme gereksinimleri

Rehabilitasyon programlarını uygulayacak ekipte hekim, diyetisyen, yoğun bakım elemanı, hemşire, fizyoterapist, kardiorespiratuar teknisyen, meslek terapisti, eczacı, egzersiz terapisti, psikososyal eleman vb. görevliler bulunur (20).

1.1.9.3.3. Oksijen Tedavisi

Oksijen tedavisi hipoksemik, ileri evre KOAH`lı hastalara uygulanır. Uzun süreli oksijen tedavisinin kronik solunum yetmezliği olan hastalarda yaşam süresini artırdığı gösterilmiştir (66).

1.1.9.4. Alevlenmelerin Tedavisi

1.1.9.4.1. Evde Atak Tedavisi

1.1.9.4.1.1. İlaç Tedavisi

1. Antibiyotik tedavisi (dispne, balgam miktarı ve/veya pürülansı artmışsa)

2. Bronkodilatör tedavi: Bir bronkodilatör ilaçla (inhale β_2 - agonist veya antikolinergik) tedaviye başlanılır. Daha önce kullanıyorsa dozu ve sıklığı artırılır. Tedaviye yeterince yanıt alınmadığında iki bronkodilatör ilaç kombine edilir.

3. Kortikosteroid tedavi: Hastada belirgin wheezing varsa veya tedaviye yeterince yanıt alınmadığında kısa süreli (1-2 hafta) 0.4-0.6 mg/kg/gün prednizolon tedavisi verilebilir.

4. Sedatif ve hipnotiklerden kaçınılır

1.1.9.4.1.2. Destek Tedavisi

1. Hastalara balgam çıkarmaları önerilir. Bu amaçla etkin öksürmeye teşvik edilir. Yeterli sıvı almaları tavsiye edilir.

2. Yukarıda uygulanan tedaviden 48 saat sonunda yanıt alınamazsa veya hasta bu süre içinde kötüleşirse hastanın bir hekime veya sağlık kuruluşuna başvurması gerekir.

3. Semptom ve bulgular iyileşirse tedaviye aynen veya doz azaltılarak devam edilir (8).

1.1.9.4.2. Hastanede Atak Tedavisi

1.1.9.4.2.1. Orta Şiddette-Ağır Atakların Hastane Tedavisi

1. Semptomların şiddeti tayin edilir, kan gazları ve akciğer grafisi değerlendirilir

2. Kontrollü oksijen tedavisi

3. Bronkodilatör tedavi

- β_2 -agonist başlanır veya mevcut tedavinin dozu/sıklığı artırılır. Örneğin, ÖDİ ile 1.5-2 saatte bir 6-8 püskürtme veya her 1.5-2 saatte bir doz inhalasyon solüsyonu nebulizatör ile uygulanır. Hemen yanıt alınmazsa,
- Ek olarak ipratropiyum bromür başlanır 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 µg/ml olmasını sağlayacak teofilin dozu iv (intravenöz) yolla uygulanır. Aminofilin dozajı:
 1. Daha önce teofilin kullanmayan veya klirensi etkileyecek herhangi bir durumu olmayanlarda başlangıçta 5-6 mg/kg yükleme dozu minimum 20 dakikada verilir. İdame dozu 0.5 mg/kg/saattir.
 2. Teofilin klirensini etkileyecek bir durum olduğunda yükleme dozu 2.5 mg/kg olarak toplam 300 mg'dır. İdame dozu ise hasta semptomatik olmadığı veya serum konsantrasyonu <10 mg/ml olmadığı sürece 400 mg/günü geçmemelidir.
 3. Kortikosteroidler
 - Ağır bir atakta 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.
 4. Antibiyotikler: Bakteriyel enfeksiyon bulguları varsa oral olarak, bazen de iv olarak uygulanır.
 5. Diğer önlemler
 - a. Balgam viskozitesi çok fazla ise fizyoterapi düşünülür ve/veya kendi kendine balgam temizliği önerilir.
 - b. Sıvı dengesi ve beslenme kontrol edilir.
 - c. KOAH ile eşzamanlı bir hastalık varsa tedavi edilir.
 - d. Profilaktik heparin tedavisi düşünülebilir.
 - e. Hastanın yakın izlemi (8).

1.1.9.4.2.2. Hayatı Tehdit Eden Atakların Tedavisi

Uygulanan tedaviye rağmen hasta iyileşmemişse, ancak koma, kardiyak veya solunumsal arrest yoksa orta şiddette-ağır atakların hastane tedavisinde belirtilen yoğun tedaviye ek olarak yüz veya burun maskesiyle CPAP veya BIPAP ile invazif olmayan mekanik ventilasyon (NIPPV) uygulanır.

Hastada koma, kardiyak veya solunumsal arrest varsa, solunum hızı >35/dakika ise, CPAP veya BIPAP ile invazif olmayan mekanik ventilasyon tedavisi yetersiz kalmışsa, PaO₂<40 mmHg, PaCO₂>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 yoğun tedaviye ek olarak endotrakeal entübasyon ve invazif mekanik ventilasyon uygulanır (8).

1.1.9.5. Cerrahi Tedavi

Akciğer hacmini azaltan cerrahi yöntemleri ile ileri evre KOAH'lı hastalarda havalanma artışı olan akciğer bölümleri çıkartılabilir. Rezeksiyon sonucunda solunum kaslarının daha etkili basınç oluşturması ve akciğer elastik kapasitesinde kısmi düzelme ortaya çıkar. Bunlara bağlı olarak hastalık belirtilerinde ve solunum fonksiyonlarında az da olsa düzelme saptanabilir. Ayrıca ileri evre KOAH'lı hastalara akciğer transplantasyonu uygulanabilir (20).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Hasta seçimi

Çalışma Temmuz 2007-Haziran 2008 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde yapıldı. GOLD kılavuzuna göre (1) semptomlar, fizik muayene ve laboratuvar bulguları, SFT parametreleri ile KOAH tanısı konulan ve akut atak ölçütü olarak pürülan balgam, öksürük ve nefes darlığında artma (31) kriterleri ile kliniğe yatırılan 4'ü kadın 26'sı erkek toplam 30 KOAH'lı olgu çalışmaya dahil edildi. Bronşektazi, pnömoni, kalp yetmezliği veya diğer nedenlere (metabolik asidoz, ciddi anemi, nöromuskuler hastalıklar gibi) bağlı gelişmiş olabilecek dispne varlığı, mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği, malignensi ve ağır immünosupresyon varlığı bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Kontrol grubu olarak ise sigara öyküsüne bakılmaksızın ve olgu grubuyla benzer yaş aralığında olmasına dikkat edilerek 5'i kadın 25'i erkek 30 sağlıklı erişkin alındı.

2.2. Solunum Fonksiyon Testi

Solunum fonksiyon testi için kliniğimizde bulunan "Micro-Medical Süper Spiro" cihazı ile oda ısısında, oturur pozisyonda, burun mandalı kullanılarak en az üç ölçüm yapıldı. Elde edilen üç kabul edilebilir trase içinden en iyi iki FVC ve FEV₁ ölçümü arasındaki fark 200 ml'den fazla olmamak kaydı ile en büyük FVC ve FEV₁ değeri sonuç olarak kabul edildi. Elde edilen bu değerlerden FEV₁/FVC oranı hesaplandı. FEV₁, FVC ve FEV₁/FVC değerleri Avrupa solunum derneğinin tahmini değerlerine göre yorumlandı (67).

2.3. Arteriyel Kan Gazı

Çalışmaya katılan KOAH'lı olgulardan oda havasında radyal arterden alınan AKG örnekleri kan gazı analiz cihazında (Rapid lab 348. Biobak. Bayer Diagnostic, UK) çalışıldı. Kontrol grubunun oksijen saturasyon değerleri "Nellcor Puritan Bennett" oksimetri cihazında bakıldı.

2.4. Serolojik Ölçüm

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı olan gruptan ilki hastaneye yatışlarının ilk gününde olmak üzere dört hafta ara ile 2 kez ve kontrol grubundan bir kez 5'er cc venöz kan alındı. Bu kan örnekleri 3000-5000 devirde 5-10 dakika santrifüj edilerek serumlar ayrıldı. Serum örnekleri -70°C 'de saklandı. Daha sonra bu serumlarda *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *C. pneumoniae*, *RSV*, *İnfluenza A* ve *Adenovirüs* IgM ve IgG (VİRCELL, S.L.) antikorları ELİSA yöntemi ile, "Tiriturus Automated Elisa System" cihazında çalışıldı.

Test yapılırken; hasta serum örnekleri ve çalışılacak kit içerisindeki reaktifler çalışmadan bir saat önce oda ısısına getirildi. Her çalışma için 5 µl serum örneği, kit içerisindeki pozitif kontrol, negatif kontrol, cut off kontrol ilgili kuyucuklara pipetlendi. Serum örnekleri kit içerisindeki serum dilüent ile sulandırıldı. 45 dakika inkübe edildikten sonra yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkatıldı. Her bir kuyucuğa 100 µl konjugat solüsyonu eklendi. $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ de 30 dakika inkübe edildi, tekrar yıkama solüsyonu ile 5 kere yıkandı. Her kuyucuğa çalışılan testin substrat solüsyonundan 100 µl eklendi. Işıktan korunarak 20 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi. Ardından her kuyucuğa ilgili stop solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu. Cihaz 450/620 nm de okutuldu. Ticari kit içerisindeki protokolde belirtilen değerin üzerinde antikor titrelerinin saptanması pozitif olarak değerlendirdi.

2.5. İstatistiksel Değerlendirme

Verileri değerlendirmede SPSS 12.0 bilgisayar programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart deviasyon şeklinde sunuldu. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare, Fisher's Exact Testi kullanıldı. KOAH ve kontrol grubunun yaş, sigara, SaO_2 , FEV_1 ve FEV_1/FVC değerlerinin karşılaştırılmasında Independent samples T test, antikor pozitifliği veya negatifliği olan olguların FEV_1 ve FEV_1/FVC verilerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı.

3. BULGULAR

Çalışmaya alınan 30 KOAH'lı olgunun (4 kadın/26 erkek) yaş ortalaması 65.86 ± 7.21 , kontrol grubunun (5 kadın/25 erkek) yaş ortalaması ise 63.66 ± 7.65 idi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Sigara öyküsü ve solunum fonksiyon parametreleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık izlendi (tümü için $p < 0.001$). Olguların demografik verileri ve solunum fonksiyon testi parametreleri tablo 3'de sunulmuştur.

Tablo 3. KOAH'lı olguların ve kontrol grubunun demografik verileri ve solunum fonksiyon testi parametreleri

	KOAH (n=30)	Kontrol (n=30)
Yaş (yıl)	65.86 ± 7.21	63.66 ± 7.65
Cinsiyet (K/E)	4/26	5/25
Sigara (paket/yıl)	48.33 ± 28.14	22.53 ± 15.99
FEV ₁ (%pred)	35.80 ± 15.36	96.70 ± 11.40
FEV ₁ /FVC	59.43 ± 11.90	84.26 ± 6.23
SaO ₂ (%)	76.02 ± 16.95	95.80 ± 1.09

Çalışmaya alınan 30 KOAH'lı olgunun 30'unda da değişik mikroorganizmalara bağlı IgM antikor düzeyleri pozitif olarak saptandı. Hiçbir olguda birden fazla etkene ait IgM antikor pozitifliği saptanmadı. *L.pneumophila*'ya bağlı IgM pozitifliği de saptanmadı. Kontrol grubunda IgM pozitifliği tespit edilmedi. Tablo 4'de KOAH'lı olgular ve kontrol grubunda etkenlere spesifik IgM antikorları saptanan mikroorganizmalar ve olgu sayıları sunulmuştur.

Çalışmaya alınan 30 KOAH'lı olgunun 6'sında (%20) *M. pneumonia* IgG (+), 26'sında (%86.6) *RSV* IgG (+), 22'sinde (%73.3) *C. pneumonia* IgG (+), 28'inde (%93.3) *Adenovirus* IgG (+), 18'inde (%60) *Influenza A* IgG (+) saptandı. KOAH'lı olguların hiçbirinde *L.pneumophila* IgG (+)'liği saptanmadı. Kontrol grubunun 11'inde (%33.3) *M. pneumonia* IgG (+), 30'unda (%100) *RSV* IgG (+), 23'ünde (%76.6) *C. pneumonia* IgG (+), 25'inde (%83.3) *Adenovirus* IgG (+), 9'unda (%30) *Influenza A* IgG (+) saptandı. Kontrol grubunda da *L.pneumophila* IgG (+)'liği saptanmadı.

Tablo 4. KOAH'lı olgular ve kontrol grubunda etkenlere spesifik IgM antikorları saptanan mikroorganizmalar ve olgu sayıları

	KOAH'lı olgular (n=30)	Kontrol (n=30)
M. pneumonia IgM	1 (%3.3)	0
RSV IgM	14 (%46,6)	0
C. pneumonia IgM	13 (%43.3)	0
Adenovirus IgM	1 (%3.3)	0
L.pneumophila IgM	0	0
Influenza A IgM	1 (%3.3)	0

Hiçbir KOAH'lı olgunun 30 gün sonra alınan 2. kan örneklerinde etkenlere yönelik IgG titrelerinde ilkinine göre 4 kat veya daha fazla artış saptanmadı. KOAH'lı olgular ve kontrol grubunda etkenlere spesifik saptanan IgG tipi antikorlar tablo 5'de sunulmuştur.

Tablo 5. KOAH'lı olgularda ve kontrol grubunda etkenlere spesifik saptanan IgG tipi antikorlar

	KOAH'lı olgular (n=30)	Kontrol (n=30)
M. pneumonia IgG	6(%20)	11(%33.3)
RSV IgG	26(%86.6)	30(%100)
C. pneumonia IgG	22(%73.3)	23(%76.6)
Adenovirus IgG	28(%93.3)	25(%83.3)
L.pneumophila IgG	0	0
Influenza A IgG	18(%60)	9(%30)

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında KOAH grubunda *Influenza A* IgG (+)'liğinin anlamlı oranda fazla olduğu tespit edildi ($\chi^2=5.455$, $p=0.020$). Diğer antikor düzeyleri her iki grupta benzer bulundu.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı bulunan olgularda saptanan atak etkenlerinin solunum fonksiyon parametreleri ile ilişkisini araştırdığımızda; *M. pneumonia* IgG (+) olan grup ile *M. pneumonia* IgG (-) olan grup arasında anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi. *RSV* IgG (+) olan grup ile *RSV* IgG (-) olan grup arasında, *RSV* IgM (+) olan grup ile *RSV* IgM (-) olan grup arasında, *C. pneumonia* IgG (+) olan grup ile *C. pneumonia* IgG (-) olan grup arasında, *C. pneumonia* IgM

(+) olan grup ile *C. pneumonia* IgM (-) olan grup arasında, *Adenovirus* IgG (+) olan grup ile *Adenovirus* IgG (-) olan grup arasında, *Influenza A* IgG (+) olan grup ile *Influenza A* IgG (-) olan grup arasında da FEV₁ ve FEV₁/FVC değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Mycoplasma pneumonia IgM, *Adenovirus* IgM ve *Influenza A* IgM (+)' liği 1'er hastada tespit edildiği için IgM (-) olan gruplarla karşılaştırma yapılamadı.

Respiratuar Sinsityal Virüs IgM (+) grup ile *C. pneumonia* IgM (+) olan grup arasında FEV₁ ve FEV₁/FVC değerleri bakımından fark olup olmadığına bakıldı ancak anlamlı farklılık saptanmadı.

Mycoplasma pneumonia IgM, *Adenovirus* IgM ve *Influenza A* IgM (+)' liği 1'er hastada tespit edildiği için diğer etkenlere ait IgM(+)'liği olan gruplarla karşılaştırma yapılamadı. Grupların verileri tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6. KOAH grubunda atak etkenlerine özgü antikor değerleri pozitif ve negatif olan olgu sayıları ile onlara ait FEV₁ ve FEV₁/FVC değerleri

	Olgu Sayısı	FEV₁ % (pred) (ort±SS)	FEV₁/FVC (ort±SS)
M.Pneumoniae IgG			
Pozitif	6	30.83±9.06	59.50±15.85
Negatif	24	37.04±16.48	59.41±11.14
M.Pneumoniae IgM			
Pozitif	1	17	43
Negatif	29	36.10±14.53	59.82±11.52
RSV IgG			
Pozitif	26	34.34±13.97	59.15±11.01
Negatif	4	42.75±17.63	60.00±17.83
RSV IgM			
Pozitif	14	30.64±8.82	62.14±9.99
Negatif	16	39.68±17.19	56.75±12.84
C.Pneumoniae IgG			
Pozitif	22	32.77±12.90	57.90 ±11.55
Negatif	8	42.87±16.75	64.25±12.20
C.Pneumoniae IgM			
Pozitif	13	34.46±8.35	56.53±11.86
Negatif	17	35.70±18.16	61.29±11.55
Adenovirüs IgG			
Pozitif	28	35.21±14.92	59.71±11.91
Negatif	2	30.00±4.24	53.00±8.48
Adenovirüs IgM			
Pozitif	1	15	50
Negatif	29	36.17±14.17	59.58±11.80
İnfluenza A IgG			
Pozitif	18	33.27±14.70	58.33±11.41
Negatif	12	38.75±14.03	60.66±12.56
İnfluenza A IgM			
Pozitif	1	68	64
Negatif	29	34.34±13.31	59.90±11.90

4. TARTIŞMA

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı tüm dünyada önemli morbidite ve mortaliteye neden olan bir hastalıktır. Akut ataklar sık hastane başvurusu ve yatış gerektirmektedir ve artmış havayolu inflamasyonu ile ilişkilidir. Ataklardaki inflamatuvar yanıt değişken olup tetikleyici ajana göre değişmektedir (68). KOAH akut ataklarının %80'inden infeksiyonlar sorumludur. Bunların %47'sinde bakteriler, %30'unda virüsler, %5-10'unda atipik ajanlar etkindir (2).

Bazı hastalar sık alevlenmelere daha meyilli olup, bu hastaların daha kötü sağlık durumları ve daha hızlı FEV₁ azalmaları olmaktadır (31). Bu nedenle sık alevlenmeleri azaltacak stratejilere ihtiyaç vardır. Uygun tedavilerin geliştirilmesi alevlenmeler ile ilişkili etyolojik faktörleri anlamaktan geçmektedir. Son yıllarda atipik etkenler ve virüslerin KOAH akut ataklarında rolü olduğuna dair çalışmalar hız kazanmıştır. KOAH alevlenmelerinde atipik bakteriyel patojenlerin rolü konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır. Konunun aydınlatılması amaçlı birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar çelişkilidir.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı akut atak etkenlerinden biri olan *C. pneumoniae*'nin alevlenmelerin %5-20'si ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (69-73). *C.pneumoniae* akut infeksiyonlardan sonra da hava yollarında bulunabilir ve bu da inflamasyonu tetikleyerek hastalığın progresyonuna neden olabilir. Ayrıca siliaların aktivitesini bozmasıyla diğer respiratuvar patojenlerin alt hava yollarına geçişi ve kolonizasyonu kolaylaşır (74). Rupp ve ark.'nın (75) çalışmasında, KOAH'lı hastaların *C.pneumoniae* infeksiyonundan sonra, proinflamatuvar immün cevabı dengeleme konusunda mononükleer hücrelerin kapasitelerinin azaldığı belirtilmiştir. Beaty ve ark.'nın (76) KOAH akut atakta *C.pneumoniae*'nin rolünü tespit etmek için hastaneye başvuran 45 akut ataklı ve 65 stabil KOAH'lı grup üzerinde yaptıkları bir çalışmada; atak grubunda akut *C.pneumoniae* infeksiyonunu %5 oranında bulmuşlardır. Bununla birlikte KOAH'lı grubun % 77'sinde ve sağlıklı kontrol grubunun %73'ünde geçirilmiş *C.pneumoniae* infeksiyonunu gösteren serolojik bulgulara rastlanmıştır.

Miyashita ve ark. (77) 15 diffüz panbronşiolitli ve 77 KOAH'lı hastada *C.pneumoniae* infeksiyonunun sıklığını araştırdıkları çalışmalarında, MIF yöntemi ile antikör tayini için nazofaringial sürüntü örnekleri ve çift serum örnekleri

almışlardır. Akut *C.pneumoniae* infeksiyonunun serolojik deliline diffüz panbronşiolitli olguların %6.7'sinde, KOAH'lı olguların ise %7.8'inde rastlamışlardır. *C.pneumoniae* IgG ve IgA antikor prevalansı ve ortalama titresi KOAH'lı grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmış, fakat diffüz panbronşiolitli hastalar ile kontrol grubu arasında böyle bir ilişkiye rastlanmamıştır. Sonuçta *C.pneumoniae* infeksiyonunun KOAH akut atakları ile ilişkili olabileceği kronik *C.pneumoniae* infeksiyonunun KOAH'ta daha sık rastlandığı belirtilmiştir. Benzer şekilde Lieberman ve ark. (78) kronik *C.pneumoniae* infeksiyonu olan KOAH'lı hastaların yüzdesini ve KOAH akut atak epizotlarında *C.pneumoniae*'nin rolünü tespit etmek için yaptıkları bir çalışmada; KOAH akut atakların %14.2'sinde alevlenme sırasında serolojik olarak akut *C.pneumoniae* infeksiyonunu göstermişlerdir. KOAH'lı hastalarda kontrol grubuna göre kronik *C.pneumoniae* infeksiyonu prevalansını %33.3 olarak anlamlı derecede yüksek, kontrol grubunda ise %7 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmalardan farklı olarak Shi ve ark. (79) MIF ve PCR yöntemi kullanarak yaptıkları bir çalışmada *C.pneumoniae* akut infeksiyon sıklığını KOAH'lılarda %26, astımlılarda %57, pnömonilerde %35 oranında bulmuşlardır. Duan ve ark. (80) KOAH'la *C.pneumoniae* arasındaki ilişkiyi incelemek için yaptıkları bir çalışmada KOAH akut ataklı gruptaki ve stabil KOAH grubundaki *C.pneumoniae* infeksiyon prevalanslarını sırası ile %21.3 ve %31.4 olarak tesbit edilmiştir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada KOAH akut atakta *C.pneumoniae* seropozitifliği %3 olarak saptanmıştır. Bu düşük oranın nedenini, kronik infekte KOAH olgularında yüksek seyreden antikor titresinin akut infeksiyonlarda bu organizmanın serolojik olarak saptanmasını güçleştireceğine bağlamışlardır (81). Blasi ve ark. (82) da *C.pneumoniae* infeksiyon insidansı ve prevalansını tayin etmek için KOAH akut ataklı 142 ayaktan olgu ile 114 sağlıklı kontrol grubu üzerinde çalışmışlar, olguların her atağında orofaringial sürüntü örnekleri alıp, *C.pneumoniae* teşhisi için MIF testi kullanılmışlardır. Akut atakların en az %4'ünün *C.pneumoniae* ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Bununla birlikte spesifik IgG prevalansını KOAH'lılarda %63, kontrol grubunda %46 olarak bulmuşlardır.

Mazur ve ark.'nın (83) yaptığı bir çalışmada MIF yöntemi ile KOAH'lı olguların %64.1'inde *C.pneumoniae* ile kronik infeksiyona rastlanırken sağlıklı

kontrol grubunda bu oran %20'lerde saptanmıştır. KOAH'ın şiddetine göre persistan *C.pneumoniae* enfeksiyonu sırası ile ağır KOAH'ta %68.2, orta KOAH'ta %57.1 ve hafif KOAH'ta %50 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda KOAH'lı olgularda sağlıklı gruba göre kronik *C.pneumoniae* enfeksiyonunun daha sık görüldüğü ve ağır KOAH'lılarda hafif ve orta KOAH'lılara göre bu oranın daha fazla olduğu belirtilmiş; sonuçta da persistan *C.pneumoniae* enfeksiyonunun solunum yollarında inflamatuvar cevabı başlattığı ya da artırdığı ihtimali üzerinde durulmuştur. Taşbakan ve ark. (84) *C.pneumoniae*'yi KOAH akut atakta %31.4 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda spesifik IgG prevalansı KOAH'lılarda %73.3, kontrol grubunda %76.6, *C.pneumoniae* IgM pozitifliği %43,3 olarak bulundu. *C.pneumoniae* IgM pozitifliğinin diğer çalışmalardan daha yüksek oranda tespit edilmesinin nedeni, kontrol grubunda da IgG pozitifliğinin yüksek olması sebebi ile bölgemizde *C.pneumoniae* enfeksiyon sıklığının fazla olabileceğini düşündürmektedir.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı akut atak etkenlerinden bir diğeri olan *M.pneumoniae* ile ilgili çalışmalarda görülme sıklığı %3-22 arasında bildirilmiştir (71, 72, 73, 81, 84, 85, 86, 87, 88) Moğolkoç ve ark. (89) akut alevlenmeli KOAH'lı olgularda bakterilerin rolünü araştırmak için yaptıkları çalışmalarında, 49 akut alevlenmeli KOAH olgusundan 26 gün ara ile 2 defa kan örneği almışlar; serumlarda MIF testi ile *C.peumoniae* antikoruna, IFA testi ile de *M.pneumoniae* antikoruna bakmışlardır. %16 olguda *C.peumoniae* pozitifliği ve %6 olguda *M.pneumoniae* pozitifliği saptamışlardır. Akut *C.peumoniae* enfeksiyon bulgusu gösteren ve göstermeyen hasta grubunun klinik özellikleri ve pulmoner fonksiyonları açısından aralarında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde *M.pneumoniae* akut enfeksiyonu %3.3 olarak tespit edildi.

Legionella pneumophila izole bronşial enfeksiyona neden olmuyor gibi görünmesine rağmen özellikle yaz aylarında ve KOAH'lı hastalarda atak etkeni olarak düşünülmelidir (2). KOAH akut ataklı hastalarda *Legionella spp*'nin etyolojik rolü farklı yazarlar tarafından araştırılmıştır. Liberman ve ark. (90) KOAH akut ataklı hastaların %3.75'inde *Legionella spp* tespit etmişlerdir. Torres ve ark. (72) İspanya'daki KOAH vakalarında %5.5 oranında insidans bildirmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise KOAH akut atak etkeni olarak *L.pneumophila* oranı %2.7

olarak bildirilmiştir (71). Benzer oran (%2.5) Güldaval ve ark.'nın (81) çalışmasında da bildirilmiştir. Gah ve ark. (91) yaptıkları bir çalışmada KOAH akut atak etkeni olarak *L.pneumophila* oranını diğer yapılan çalışmalardan beklenmedik şekilde fazla oranda (%16.1 olarak) bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise KOAH atakta *L.pneumophila* akut enfeksiyonuna rastlanmadı. Bu sonuç olgu sayısının az olmasından ileri gelebileceği gibi, IgG pozitifliği de olmaması nedeni ile bölgemizde *L.pneumophila* enfeksiyonunun pek görülmediğini de düşündürebilir.

Çalışmalar KOAH'lı hastaların artmış solunum yolu enfeksiyonuna sahip olduklarını göstermektedir ve bu solunum yolu hastalıklarının bir kısmına spesifik virüsler neden olmaktadır (92). Akut atakların ortalama 1/3'ünden virüslerin sorumlu olduğu ve viral etkenlerin atipik mikroorganizmalardan daha sıklıkla KOAH'ta akut atığa neden oldukları kabul edilmektedir (2). KOAH akut atakları toplumda viral enfeksiyonların sık görüldüğü özellikle kış mevsiminin soğuk havalarda daha yaygındır. Kış mevsiminde dış ortamda KOAH'lı hastaların akciğer fonksiyonlarında küçük ama önemli miktarda bir düşme olduğundan hastalar kış mevsiminde daha şiddetli alevlenmelere meyilli olabilir (93). Alevlenmelerin iyileşme süresi ortalama 8 gündür. Nonviral alevlenmelerde bu süre 6 gün iken viral enfeksiyonlarda iyileşme süresi 13 gündür. Virüsler daha şiddetli alevlenmeler ve daha yüksek morbidite ile ilişkilidir. Çoğu viral enfeksiyonlar KOAH alevlenmelerinden dolayı hastaneye yatışın sık olduğu kış mevsiminde daha yaygındır (94). KOAH akut atak vakalarının yaklaşık %20-40'ı viral enfeksiyonlarla ilişki gibi görünmektedir (2). Son zamanlarda PCR tekniği kullanılarak yapılan çalışmalarda KOAH akut ataklı olguların %44'ünde solunum yolları virüsleri izole edilmiştir (92). Seemungal ve ark. (94) KOAH akut atakların %40'ının respiratuar viral enfeksiyonlar ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Rohde ve ark. (95) balgam ve nazal lavajdan elde ettikleri materyallerde PCR tekniği kullanarak yaptıkları çalışmalarında respiratuar virüsleri KOAH akut atak grubunda (%56) kontrol grubuna göre (%19) daha yüksek saptamışlardır. Bu çalışmada akut KOAH alevlenmeli hastaların distal hava yollarından elde edilen örneklerde virüslerin izolasyonu üst hava yollarından elde edilen örneklere göre daha yüksek tespit edilmiştir. Greenberg ve ark. (96) çalışmalarında Aralık ile Mart ayları arasında yatan KOAH'lı hastaların %45'inde solunum yolu virüslerinin olduğunu bildirmişlerdir. Güldaval ve ark. (81) yaptıkları çalışmalarında KOAH akut atakta

virüsleri %36 oranında akut atak etkeni olarak bulmuşlardır. Lieberman ve ark. (87) hastaneye yatan KOAH akut ataklı vakaların %48.8'inde en az bir viral etyoloji belirlendiğini bildirmişlerdir.

Wark ve ark. (97) yaptıkları detaylı bir çalışmada virüsleri KOAH akut atakta %76 olarak bildirmişlerdir. Bu oranın %51'i *RSV*'ye ait olarak rapor edilmiştir. Diğer çalışmalarda KOAH akut atakta *RSV* seropozitifliği %12-29 olarak bildirilmiştir (81, 92, 94, 95, 98-100). Bizim çalışmamızda da KOAH akut atak etkeni olarak %46.6 oranında *RSV* IgM pozitifliği tespit edildi. Güldaval ve ark. (81) KOAH akut atakta atipik ajanların ve virüslerin yerini araştırmak için yaptıkları bir çalışmada çift serum örneklerini ELISA yöntemi ile çalışmışlar ve 86 olgunun %29'unda *RSV* pozitifliği, %5'inde *RSV+M.pneumoniae*, %2.5'unda *RSV+C.pneumoniae* birlikteliği bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda hiçbir olguda birden fazla etkene ait IgM antikor pozitifliği saptanmadı.

Adenovirüs infeksiyonları tüm yıl boyunca görülebiliyor olmakla beraber, *Adenovirüs* 'e bağlı respiratuvar hastalık salgınları kış ve bahar aylarında daha sıktır. KOAH akut atak hastalarında *Adenovirüs* infeksiyonları çeşitli çalışmalarda %1.5-%5 aralığında bildirilmiştir (71, 92, 94). Biz de yaptığımız çalışmada *Adenovirüs* infeksiyon sıklığını KOAH akut atakta %3.3 olarak tespit ettik. Güldaval ve ark. (81) yaptıkları çalışmalarında *Adenovirüs* sıklığını %7 olarak bildirmişlerdir. Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit etmişlerdir. Beklenenden biraz daha yüksek oranda bulmalarını mevsimsel farklılığa bağlamışlardır. McManus ve ark. (101) yaptıkları bir çalışmada KOAH akut atak ve stabil hastalarda *Adenovirüs* pozitifliğini benzer oranlarda bulmuşlardır. Akut atakta %7, stabil dönemde %6 olarak *Adenovirüs* pozitifliği belirtmişlerdir.

Atak etkeni olarak araştırdığımız diğer bir viral etken *influenza A* idi. *İnfluenza A* 'nın araştırıldığı çalışmalarda KOAH akut ataktaki oranları %3-29 arasında değişmektedir (71, 94, 95, 98, 100, 102). Bizim çalışmamızda *influenza A* sıklığı %3.3 olarak belirlendi. Kronik Akciğer hastalığı olan hastalara *İnfluenza* immunizasyonu uygulanmasından dolayı *İnfluenza* 'nın KOAH alevlenmelerindeki önemi azalmıştır.

İnfektif KOAH alevlenmelerinde bakteriyolojik etyolojinin FEV1 düzeyi ve hastalığın şiddeti ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir (103). Bundan lokal

mukozaal immün yanıtın bozulması sorumlu tutulabilir. Blasi ve ark. (104) balgamın *C.pneumoniae* ile kronik kolonizasyonunu; düşük FEV₁ ve yüksek derecede hava yolu bakteriyel kolonizasyonu ile ilişkili bulmuşlardır.

Taşbakan ve ark. (84) çalışmalarında atipik bakteriyel etken saptanan hastaların yaş ortalamalarının daha düşük, hava yolu obstrüksiyonlarının daha hafif düzeyde olduğunu bildirmişlerdir. Yine bu çalışmada genel olarak tipik bakteriyel etken tespit edilen ve edilmeyen hastalar arasında solunum fonksiyon testleri açısından fark saptanmamıştır. Ancak *H.İnfluenza* dışında gram negatif etken saptanan hastalarda daha ciddi hava yolu obstrüksiyonu olduğu gözlenmiştir.

Strachan ve ark. (105) *C.pneumoniae* infeksiyonu olan KOAH hastalarını serolojik olarak taramış ve hastaları 5 yıl boyunca takip etmişlerdir. *C.pneumoniae* antikor titreleri ile akciğer fonksiyonlarında azalma, bronkodilatör tedavi ihtiyacı ve mortalite arasında bir ilişki bulunmamıştır.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada KOAH akut ataklı olgularda *C.pneumoniae* IgG seropozitifliğini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlar, ancak *C.pneumoniae* IgG seropozitifliği ile ne KOAH akut atağının şiddeti ne de FEV₁ arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamamışlardır (106).

Chlamydia pneumoniae'ya karşı antikorların düzeyi ile solunum fonksiyonlarındaki azalma arasında ilişki bulunduğu dair gözlemler bulunmaktadır (107). Moğolkoç ve ark. (89) akut alevlenmeli KOAH'lı olgularda akut *C.pneumoniae* infeksiyon bulgusu gösteren ve göstermeyen hasta grubunun klinik özellikleri ve pulmoner fonksiyonları açısından aralarında anlamlı farklılık tespit etmemişlerdir. Bizim çalışmamızda da *C. pneumoniae* IgG (+) olan grup ile *C. pneumoniae* IgG (-) olan grup arasında, *C. pneumoniae* IgM (+) olan grup ile *C. pneumoniae* IgM (-) olan grup arasında FEV₁ ve FEV₁/FVC değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Yaptığımız literatür araştırmalarında RSV, *İnfluenza A* ve *Adenovirüs* infeksiyonu ile solunum fonksiyon parametreleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaya rastlanmadı. Bizim çalışmamızda RSV IgG (+) olan grup ile RSV IgG (-) olan grup arasında, RSV IgM (+) olan grup ile RSV IgM (-) olan grup arasında, *Adenovirus* IgG (+) olan grup ile *Adenovirus* IgG (-) olan grup arasında, *Influenza A* IgG (+) olan grup ile *Influenza A* IgG (-) olan grup arasında da FEV₁ ve FEV₁/FVC değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı atak etyolojisi komplekstir ve atak ile ilişkili birçok faktör tanımlanmıştır. Ancak mevcut bulgular atipik etkenlerin, özellikle de *RSV* infeksiyonunun atak tetikleyici olarak önemini göstermektedir. KOAH ataklarında bakterilerin rolü uzun yıllardır bilinmesine ve antibiyotik kullanımı yaygın olmasına rağmen, virüs ve atipik bakterilerin rolü ile ilgili bilinenler azdır. KOAH akut ataklarında respiratuar viral infeksiyonlar önemli bir tedavi hedefi olabilir ve viral infeksiyonlardan korunma atak sıklığını azaltabilir. Atak sıklığındaki azalmalar da KOAH morbidite ve mortalitesinde azalmaya neden olacaktır.

Çalışmamızda *RSV* IgM (+) (n=14) olan grup ile *C. pneumonia* IgM (+) (n=13) olan grubun SFT parametreleri arasında anlamlı fark saptanamadı. Gene *RSV* IgM (+) ve (-) gruplar arasında da SFT parametreleri açısından fark saptanamadı. *RSV* IgM (-) olan 17 kişilik grubun 13'ünde *C. pneumonia* IgM'in (+) olduğunu da göz önüne alacak olursak her iki sonuç bu iki etkenin SFT parametrelerinde birbirine benzer etki yaptığını düşündürür.

Sonuç olarak bu çalışmadan elde edilen veriler KOAH akut ataklarında virüslerin ve atipik etkenlerin önemli bir role sahip olduğunu bir kez daha göstermiş olup, atak etkeni olarak *RSV* ve *C. Pneumonia*'nın benzer düzeyde havayolu obstrüksiyonuna yol açtığını söyleyebiliriz. Ancak daha fazla olgu üzerinde yapılacak çalışmaların etken çeşitliliğini arttıracığını dolayısı ile de konuyu daha da aydınlatacağını düşünmekteyiz.

5. KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. National Heart Lung and Blood Institute/World Health Organisation (Based on an April 1998 NHLBI/WHO Workshop). Updated 2008: 1-68.
2. Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000; 117: 380-386.
3. American Thoracic Society. Standards of the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 77-120.
4. Mannino DM. Chronic obstructive pulmonary disease. Definition and epidemiology. *Respir Care* 2003; 48: 1185-1191.
5. Samurkaşoğlu B. KOAH epidemiyoloji ve risk faktörleri. Saryal Bartu S, Acıcan T (editör). *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003: 9-20.
6. Tzanakis N, Anagnostopoulou U, Filaditaki V. COPD group of the Hellenic Thoracic Society: prevalence of COPD in Greece. *Chest* 2004; 125: 892-900.
7. Ait-Khakil N, Enarson D, Bousquet J. Chronic respiratory disease in developing countries: the burden and strategies for prevention and management. *Bull World Health Organ* 2001; 79: 971-979.
8. Toraks Derneği. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı tanı ve tedavi rehberi*. *Toraks Dergisi* 2000; 1: 1-25.
9. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. The oxidative stress study group. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 341-357.

10. Georgopoulos D, Anthonisen NR. Symptoms and Signs of COPD. Chaniak NS (editor). Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Philadelphia: WB Saunders Company, 1991: 357-363.
11. Romagnoli I, Rchheldi L, Fabbri LM. Diagnosis. Bapnes P, Diazen J, Rannard S, Thomson L (editors). Ashma and COPD. Amsterdam: Academic Piess, 2002: 447-455.
12. Irwin RS, Richter JE. Gastroesophageal reflux and chronic cough. Am J Gastroenteral 2000; 95: 9-14.
13. Van Ede L, Yzermans CJ, Brouwer HJ. Prevalence of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. Thorax 1999; 54: 688-692.
14. Shaphiro SD, Snider GL, Rennard S. Obstructive disease (chronic bronchitis and emphysema). Laboratory findings (chest radiography). Mason RJ, Mumy JF, Broaddus VC, Nadel JA (editors). MUITay and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Inc, 2005: 1118.
15. Yıldız F. Spirometrik testler ve dinamik akciğer volumleri. Mirici NA, Yıldız F (editörler). Göğüs Hastalıklarında Tanı Yöntemleri. İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2003: 59-72.
16. Erturan S. Spirometrik inceleme. Yıldırım N (editör). Akciğer Fonksiyon Testleri. İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2004: 35-40.
17. Erk M. Tanı ve ayırıcı tanı. Tatlıcıoğlu T (editör). Türkiye Klinikleri KOAH Özel sayısı. Ankara: 2005; 1: 23-32.
18. Quanjer PH, Tammeling JE, Cotes OF, Pedersen R, Peslin R, Yemault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Eur Respir J 1993; 6: 5-40.
19. Demir T. KOAH'ta Solunum fonksiyon testleri. Umut S, Yıldırım N (editörler). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. İstanbul: Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş, 2005: 74-82.

20. MacNee W, ZuWallack RL, Kenan J. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığının Klinik Tedavisi. Ülker T (Çeviren) s.53-87, Birinci baskı, İstanbul, AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd, 2005.
21. Wagner PD. Effects of COPD on gas exchange. Cherniack NS (editor). Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2. Baskı, Philadelphia: WB Saunders Co, 1991: 73-79.
22. Osma E (editor). Havayolu hastalıkları. Solunum Sistemi Radyolojisi (Normal ve Patolojik). 1. Baskı, İzmir: Çağdaş Ofset, 2000: 159-172.
23. O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, Stockley RA. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. Thorax 2000; 55: 635-642.
24. Naeije R, MacNee W. Pulmonary circulation. MacNee W, Pride N, Rennard SI (editors). Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2 nd ed, London: Chapman and Hall, 2003: 228-242.
25. Voelkel NF, Tuder R. COPD, exacerbation. Chest 2000; 117: 376
26. Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am Respir Crit Care Med 1998; 157: 1418
27. Niederman MS. COPD- the role of infection. Chest 1997; 112: 301-302.
28. Anderson HR, Spix C, Medina S, Schouten JP, Castellsague J, Rossi G. Air pollution and daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in 6 European cities: results from the APHEA project. Eur Respir J 1997; 10: 1064–1071.
29. Schumaker GL, Epstein SK. Managing acute respiratory failure during exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Respir Care 2004; 49: 766–782.

30. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000; 117: 398–401.
31. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive lung disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204.
32. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbation of COPD. *Chest* 2000; 117: 1638-1645.
33. McMillan JA. Mycoplasma Infections. Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NJ (editors). *Rudolph's Pediatrics*. 21th ed. New York: McGraw-Hill Companies, 2002: 965-967.
34. Yüce A, Yapar N. Mycoplasma Türleri. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3. Baskı, İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2008: 1793-1797.
35. American Academy of Pediatrics. Mycoplasma pneumoniae infections. Pickering LK (editor). *Red Book 2003 Reports of the Committee on Infectious Diseases*. 26th ed, Elk Grove Village, II: American Academy of Pediatrics, 2003: 443-445.
36. Cherry JD. Anemia and mucocutaneous lesions due to Mycoplasma pneumoniae infections. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 47-51.
37. Ertem E. Klamidyaların Genel Özellikleri. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3. Baskı, İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2008: 1945-1961
38. Falsey AR, Walsh EE. Transmission of Chlamydia pneumoniae. *J Infect Dis* 1993; 168: 493-496.
39. Gupta S, Camm AJ. Chronic infection in the etiology of atherosclerosis the case for Chlamydia pneumoniae. *Clin Cardiol* 1997; 20: 829-836.

40. Gnarp J, Gnarp H, Sundelöf B. Endemic prevalence of Chlamydia pneumoniae in subjectively healthy persons. *Scand J Infect Dis* 1991; 23: 387-388.
41. Block S, Hedrick J, Hammerschlag MR. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in pediatric community-acquired pneumonia: comparative efficacy and safety of clarithromycin vs. erythromycin ethylsuccinate. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 471-477.
42. Numazaki K, Sakamoto Y, Umetsu M. Therapeutic effect of clarithromycin for respiratory tract infections in children caused by Chlamydia pneumoniae. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 13: 219-212.
43. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC (editors). Chlamydia pneumoniae. *Diagnostic Microbiology*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 1264-1265.
44. Jackson LA, Grayston JT. Chlamydia pneumoniae. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (editors). *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 2007-2014.
45. Griffith TS, Chin WA, Jackson GC, Lynch DH, Kubin MZ. Intracellular regulation of TRAIL-induced apoptosis in human melanoma cells. *J Immunol* 1998; 161: 2833-2840.
46. Ustaçelebi Ş. Adenovirüsler. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2002: 1696-1700.
47. Artuk Çiğdem. İnfluenza Virüsleri. Temel ve klinik mikrobiyoloji. Ustaçelebi Ş (editör). Ankara: Güneş Kitapevi, 1999: 919-935.
48. Sarubbi FA. Influenza: A Historical Perspective. *South Med J* 2003; 96(8): 735-736.

49. Aktaş F. Orthomyxovirus Ailesi (İnfluenza Virusları). Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2008: 1768-1778.
50. Wright PF, Webster RG. Orthomyxoviruses. Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Roizman B, Straus SE (editors). Fields Virology. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2001: 1533-1579.
51. Akın L. Grip aşısı. T Klin Pediatri Özel sayısı 2004; 2: 992-996.
52. Mülazimoğlu L. Legionella Türleri-Lejyoner Hastalığı. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2008: 2260-2263.
53. Fields BS, Benson RF, Besser RE. Legionella and legionnaires' disease: 25 years of investigation. Clin Microbiol Rev 2002; 15: 506-526.
54. Ampel NM, Ruben FL, Norden CW. Cutaneous abscess caused by Legionella micdadei in an immunosuppressed patient. Ann Intern Med 1985; 102: 630-632.
55. Harrison TG. Legionella. Topley and Wilsons (editors). Microbiology and Microbial Infections. London: 10th Edward Arnold (publishers) Ltd, 2006: 1761-1785.
56. Edelstein PH. Comparative study of selective media for Legionella pneumophila from potable water. J Clin Microbiol 1982; 16: 697-699.
57. Edelstein PH, Beer KB, Sturge JC, Watson AJ, Goldstein LC. Clinical utility of a monoclonal direct fluorescent reagent specific for Legionella pneumophila: comparative study with other reagents. J Clin Microbiol 1985; 22: 419-421.
58. Wellinghausen N, Frost C, Marre R. Detection of Legionella in hospital water samples by quantitative real-time PCR. Appl Environ Microbiol 2001; 67: 3985-3993.

59. Akalın HE. Atypical pneumonias: Therapeutic possibilities. *Int J Antimicrob Agents* 1993; 3: 75.
60. Collins PL, McIntosh K, Chanock RM. Respiratory Syncytial Virus. Fields BN, Knipe DM, Howley PM (editors). *Fields Virology*. Third edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996; 1313-1351.
61. Storch GA. Respiratory Syncytial Virus. Long SS, Pickering LK, Prober CG (editors). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* 1st. Edition, Kidlington: Churchill Livingstone, 1997; 1247-1254.
62. Belshe RB, Mufson MA. Text book of human virology. 2th Ed., St. Luis: Mosby YearBook, 1991: 388-407.
63. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH. *Manuel of Clinical Microbiology*, 7th Ed., Washington: American Society for Microbiology Press, 1999: 942-958.
64. Wolter T, Gassmann C, Vetter V, Bauer G. Avidity determination: Utilization of a basic immunological mechanisms allows improvement of the serodiagnosis of infections. *Clin Lab* 1997; 43: 125.
65. Levy BT, Graber MA. Respiratory syncytial virus infection in infants and young children. *J Fam Pract* 1997; 45: 437-481.
66. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980; 93: 391-398.
67. Standardized lung function testing. European Community for Steel and Coal, Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 6: 16-28.
68. Bhowmik A, Seemungal TAR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and physiological changes at COPD exacerbations. *Thorax* 2000; 55: 114-200.

69. Sethi S, Murphy TF. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease in 2000: a state-of- the review. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 336-363.
70. Schafer H, Ewig S. Acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)-microbial patterns and risk factors. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000; 55: 415-419.
71. Uzun K, Özbat B, Bozgan T, Zehir İ, Evirgen Ö, Andiç Ş, Sezgi C. KOAH akut atağında *C. pneumoniae*, *M. Pneumoniae*, *Legionella* spp. ve İnfluenza A sıklığı. *Toraks Dergisi* 2002; 3: 146-150.
72. Torres A, Dorca J, Zalacain R, Belo S, El-Ebiary M, Molinos L, et al. Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a Spanish multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1456-1461.
73. Başoğlu ÖK, Sayiner AA, Zeytinoğlu A, Sayiner A. The role of atypical bacteria in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Turkish Respiratory Journal* 2005; 6: 22-27.
74. Von Hertzen L, Alakarppa H, Koskinen R, Liippo K, Surcel HM, Leinonen M, Saikku P. *Chlamydia pneumoniae* infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Epidemiol Infect* 1997; 118: 155-164.
75. Rupp J, Kothe H, Mueller A, Maass M, Dalhoff K. Imbalanced secretion of IL-1beta and IL-1RA in *C. pneumoniae* infected mononuclear cells from COPD patients. *Eur Respir J* 2003; 22: 274-279.
76. Beaty CD, Grayston JT, Wang S, Kuo C, Catherine SR, Thomas RM. *Chlamydia Pneumoniae*, Strain TWAR, Infection in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1408-1410.
77. Miyashita N, Niki Y, Nakajima M, Kawane H, Matsushima T. *Chlamydia pneumoniae* infection in patients with diffuse panbronchiolitis and COPD. *Chest* 1998; 114: 969-971.

78. Lieberman D, Ben-Yaakov M, Lazarovich Z, Ohana B, Boldur I. Chlamydia pneumoniae infection in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: analysis of 250 hospitalization. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 698-704.
79. Shi Y, Xia X, Song Y. Clinical study on acute respiratory infection caused by *C. pneumoniae*. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 1998; 21: 280-283.
80. Duan Z, Liu S, Wang B. Chlamydia pneumoniae infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2001; 24: 208-211.
81. Güldaval F, Evciller İ, Şenol G, Özacar R. Respiratory viruses and atypical agents in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary diseases in İzmir district, Turkey. *Trakya Universitesi Tıp Dergisi* 2009; 26: 306-311.
82. Blasi F, Legnani D, Lombardo VM, Negretto GG, Magliano E, Pozzoli R, at all. Chlamydia pneumoniae infection in acute exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 1993; 6: 19-22.
83. Mazur E, Niedzwiadek J, Chmielewska-Badora J, Gryglicka B, Koziol-Montewka M, Milanowksi J. Chronic Chlamydia pneumonia infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumonol Alergol Pol* 2000; 68: 261-264.
84. Taşbakan SM, Sayiner AA, Sayiner A. KOAH infeksiyöz alevlenmelerinde atipik patojenlerin rolü. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2007; 55: 336-341.
85. Arora N, Daga MK, Mahajan R, Prakash SK, Gupta N. Microbial pattern of acute infective exacerbation of COPD in a hospital based study. *The Indian J Chest Dis Allied Sci* 2001; 43: 3-14.
86. Ece T, Tutar A, Yılmaz G, Badur S, Arseven O, Kılıçslan Z, at all. T. KOAH akut ataklarında ve sağlıklı erişkin alt solunum yolu infeksiyonlarında *Mycoplasma pneumoniae*'nin yeri. *Solunum* 1993; 18: 76-83.

87. Lieberman D, Ben-Yaakov M, Lazarovich Z. Infectious etiologies in acute exacerbation of COPD. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 40: 95-102.
88. Meloni F, Paschetto E, Mangiarotti P, Crepaldi M, Morosini M, Bulgheroni A. Acute Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae infections in community-acquired pneumonia and exacerbations of COPD or asthma: therapeutic considerations. *J Chemother* 2004; 16: 70-76.
89. Mogulkoç N, Karakurt S, Isalska B. Acute purulent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and Chlamydia pneumoniae infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 349-353.
90. Lieberman D, Shmarkov O, Gelfer Y, Ben-Yaakov M, Lazarovich Z. Serological evidence of Legionella species infection in acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2002; 19: 392-397.
91. Gah SK, Johan A, Cheang JH, Wang YE. A prospective study of infections with atypical pneumonia organisms in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Ann Acad Med Singapore* 1999; 28: 476-480.
92. Greenberg SB. Viral respiratory infections in elderly patients and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2002; 112: 28-32.
93. Donaldson GC, Seemungal T, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of environmental temperature on symptoms, lung function and mortality in COPD patients. *Eur Respir J* 1999; 13: 844-849.
94. Seemungal TAR, Harper D, Owen R, Bhowmic A. Respiratory viruses, symptoms and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1618-1623.
95. Rohde G, Wiethage A, Borg I, Kauth M, Bauer TT, Gillissen A. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a case-control study. *Thorax* 2003; 58: 37-42.

96. Greenberg SB, Allen M, Wilson J, Atmar RL. Respiratory viral infections in adults with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 167–173.
97. Wark PAB, Johnston SL, Moric I. Neutrophil degranulation and cell lysis is associated with clinical severity in virus induced asthma. *Eur Respir J* 2002; 19: 68-75.
98. Wedzicha JA. Role of viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: 115-120.
99. Carilli A, Gohd R, Gordon W. A virologic study of chronic bronchitis. *N Engl J Med* 1964; 170: 123-127.
100. Androulaki D, Hadjistavrou K. The role of viral infections in COPD exacerbations. *The Internet Journal of Pulmonary Medicine* ISSN:1531-2984 2009; Volume 10 Number 2.
101. McManus TE, Marley AM, Baxter N, Christie SN, Elborn JS. Acute and latent adenovirus in COPD. *Respir Med* 2007; 101: 2089-2090.
102. Walsh EE, Falsey AR, Hennessey PA. Respiratory syncytial and other virus infections in persons with chronic cardiopulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 791-795.
103. Eller J, Ede A, Schaberg T. Infective exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 1998; 113: 1542-1548.
104. Blasi F, Damato S, Cosentini R, Tarsia P, Raccanelli R, Centanni S, Allegra L, and the Chlamydia InterAction with COPD (CIAC) Study Group. *C. pneumoniae* and chronic bronchitis: association with severity and bacterial clearance following treatment. *Thorax* 2002; 57: 672-676.
105. Strachan DP, Carrington D, Mendall M. *Chlamydia pneumoniae* serology, lung function decline, and treatment for respiratory disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 493-497.

- 106.** Yücel H. KOAH Akut Atakta Chlamydia pneumoniae ve Mycoplasma pneumoniae İnfeksiyonunun Yeri. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, 2004.
- 107.** Branden E, Koyi H, Gnarpe J. Chronic Chlamydia pneumoniae infection is a risk factor for the development of COPD. Respir Med 2005; 99: 20-26.

6. ÖZGEÇMİŞ

29.03.1978 tarihinde Adana'nın Saimbeyli ilçesinde doğdum. İlkokulu Niğde'nin Altunhisar kasabasında, ortaokulu Karaman İmam Hatip Lisesi'nde, liseyi ise Konya Ereğli İmam Hatip Lisesi'nde okudum. 1995'de Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne girdim ve 2002 yılında mezun oldum.

2002-2003 yılları arasında Ağrı Eleşkirt Devlet Hastanesi'nde, 2003-2005 yılları arasında Elazığ Kültür Sağlık Ocağı'nda pratisyen hekim olarak görev yaptım. 14.08.2005 tarihinde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimime başladım. Halen aynı anabilim dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evli ve ikiz annesiyim.