



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

**KOAH ALEVLENMELERİNDE
CRP REHBERLİĞİNDE
ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hülya DİROL

Antalya, 2011



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

KOAH ALEVLENMELERİNDE CRP REHBERLİĞİNDE ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hülya DİROL

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Aykut ÇİLLİ

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2011

“Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2009.04.0103.002 Proje No ile desteklenmiştir”

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince verdiği destek, gösterdiği yakın ilgi ve katkılarından dolayı tez danışmanım Prof. Dr. Aykut Çilli'ye, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bizlere büyük emekleri geçen hocalarım Prof. Dr. Tülay Özdemir, Prof. Dr. Candan Öğüş ve Doç. Dr. Ömer Özbudak'a ve beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize, manevi desteklerinden dolayı aileme sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa :</u>
Kısaltmalar Dizini	ii
Şekiller Dizini	iii
Grafikler Dizini	iii
Tablolar Dizini	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAİ)	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. KOAİ'nin ekonomik ve sosyal yükü	5
2.1.4. KOAİ'da risk faktörleri	5
2.1.5. Patogenez	8
2.1.6. Patoloji	12
2.1.7. Klinik özellikler	12
2.1.8. Tanı	14
2.1.9. Tedavi	15
2.1.10. KOAİ alevlenme	18
2.1.10. KOAİ alevlenmelerinde antibiyotik kullanımı	22
2.1.11. Bir akut inflamasyon belirteci; C-reactive protein (CRP)	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR	52
7. ÖZET	53
8. ABSTRACT	54
9. KAYNAKLAR	55

KISALTMALAR DİZİNİ

ATS	Amerikan Toraks Derneği
CRP	C-reactive protein
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ECRHS	European Community Respiratory Health Study
IL8	İnterlökin 8
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LTB4	lökotrien B4
MMP	Matriks metalloproteinazları
SLI	Sekretuvar lökoproteinaz inhibitor
TNF- α	Tümör nekroz faktör alfa

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. KOAH patogenezinde katkıda bulunan inflamatuvar ve immün hücrelerin etkileşimi ve salınan mediatörler	9
3.1. Çalışma profili; çalışmaya alınan hastaların dağılımları ve takipleri	31

GRAFİKLER DİZİNİ

<u>Grafik</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. CRP grubunda 0, 3, 5 ve 7. günde saptanan ortalama serum CRP düzeyleri	37

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Dünyada önde gelen 10 ölüm nedeninin 2002-2030 yılları arasında ölüm nedeni sıralamasındaki yerlerinin değişimi	5
2.2. KOAH'daki hücrel ve yapısal değişiklikler	11
2.3. KOAH tanısında önemli semptomlar ve risk faktörleri	14
2.4. Bronkodilatatör sonrası FEV ₁ 'e göre KOAH ağırlığının sınıflaması	16
2.5. KOAH'da basamak tedavisi	17
2.6. KOAH alevlenmelerinde enfeksiyöz etkenler	19
2.7. KOAH alevlenmelerinde hastanede değerlendirme ya da yatış	21
2.8. Enfektif KOAH alevlenmelerinde antibiyotik tedavi önerileri	24
2.9. KOAH alevlenmelerinde tedavi başarısızlığı/erken nüks için	26
2.10. Bronşektazinin eşlik ettiği KOAH alevlenmelerinde P. aeruginosa için risk faktörleri	26
2.11. KOAH alevlenmelerinde hastaneden taburculuk kriterleri	26
3.1. Dahil edilme kriterleri	30
3.2. Hariç bırakılma kriterleri	30
4.1. Kontrol ve CRP grubunun demografik, sigara kullanım ve semptom özellikleri	33
4.2. Kontrol ve CRP grubundaki hastaların kullanmakta oldukları ilaçlar	33
4.3. Kontrol ve CRP grubunun komorbidite özellikleri	34
4.4. Kontrol ve CRP grubunun KOAH alevlenme ağırlıkları	34
4.5. Kontrol ve CRP grubu olguların KOAH ağırlığına göre dağılımları	35
4.6. Kontrol ve CRP grubu KOAH ağırlığı anket skoru	35

4.7.	Kontrol ve CRP grubunun muayene ve laboratuvar bulguları	36
4.8.	CRP grubunun serum CRP değeri	37
4.9.	Kontrol ve CRP grubunun balgam kültür sonuçları	38
4.10	Kontrol ve CRP grubu antibiyotik kullanım özellikleri	38
4.11.	Kontrol ve CRP grubunda kullanılan antibiyotiklerin dağılımları	39
4.12.	Kontrol ve CRP grubu antibiyotik kullanım süreleri	39
4.13.	Kontrol ve CRP grubu olguların hastanede yatış süreleri	39
4.14.	Kontrol ve CRP grubunun 2. hafta kontrol özellikleri	40
4.15.	Kontrol ve CRP grubu 3.ay kontrol özellikleri	41

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Antibiyotikler geçtiğimiz yüzyılın en önemli buluşlarından biridir. Antibiyotiklerin keşfiyle bir çok enfeksiyon hastalığı tedavi edilebilir hale gelmiştir. Ancak antibiyotiklerin yaygın ve uygunsuz kullanımı tüm dünyada sıkça rastlanan bir sorundur. Türkiye verileri ise daha vahim görünmektedir. 2001 yılı verilerine göre en çok tüketilen ilaçlar sıralamasında antibiyotikler, tüm dünyada beşinci, ülkemizde ise ilk sırada gelmektedir. Antibiyotik tüketimini kısıtlayacak bazı uygulamalara rağmen antibiyotikler halen ülkemizde en çok tüketilen ilaçlar listesinin başında gelmektedir (1). Tüm antibiyotiklerin ise %75'i çoğu viral etiyolojiye sahip olan akut solunum yolu enfeksiyonları için reçete edilmektedir.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), stabil seyreden bir hastada nefes darlığında artış, günlük performansta azalma, balgam miktarında ve renginde değişiklik, öksürükte şiddetlenme, yüksek ateş, mental durumda bozulma ile karakterize alevlenmelerle seyreden progresif, yavaş seyirli bir hastalıktır. KOAH alevlenmelerinde yaklaşık 30 yıldır antibiyotikler kullanılmaktadır. İleri derecede KOAH'lı ve solunum yetersizliğine neden olan bir alevlenmede antibiyotik kullanımının yararı pek çok çalışmada net olarak gösterilmiş olmakla birlikte KOAH alevlenmelerinde gereksiz antibiyotik kullanımı oldukça yaygındır. KOAH alevlenmelerinin %50'sinde balgamda bakteri izole edilmektedir, ancak bunun enfeksiyonu mu kolonizasyonu mu yansıttığı bilinmemektedir. KOAH alevlenmesi olan hastaların sadece %20'sinin antibiyotiklerden yararlandığını öne süren yayınlar bulunmaktadır (2). Bu durum KOAH alevlenmelerinde gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçecek yeni stratejilerin bulunmasını zorunlu kılmaktadır.

CRP bir akut faz reaktanıdır ve KOAH alevlenmesi de dahil enfeksiyöz ve inflamatuvar durumların tanısında kullanılmaktadır. Bir çalışmada, 36 biyomarker arasında KOAH akut atağı doğrulamadaki en selektif biyomarker'ın CRP olduğu gösterilmiştir (3). Başka bir çalışmada, balgam pürülansı artan hastalarda CRP'nin de belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (4). Bu, antibiyotik tedavisine başlamaya

karar vermede CRP'nin bir biyomarker olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür.

CRP rehberliğinde antibiyotik kullanımının, KOAH alevlenmelerinin maliyetini düşüreceği, diğer taraftan da klinik sonuçlarının standart yaklaşımdan daha kötü olmadığı öngörülerek bunu kanıtlamak üzere bu çalışma planlandı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)

2.1.1. Tanım

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), önemli bazı akciğer dışı etkilerinin bireylerde hastalık ağırlığına katkıda bulunabildiği, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Hastalığın akciğer bileşeni bütünüyle geri dönüşlü olmayan hava akımı kısıtlanmasıyla karakterizedir. Hava akımı kısıtlanması genellikle ilerleyici ve akciğerlerin zararlı partikül ya da gazlara verdiği anormal inflamatuvar yanıtla bağlantılıdır (5).

KOAH'ın temel özelliği olan kronik hava akımı kısıtlanmasına küçük hava yolu hastalığı (obstrüktif bronşiyolit) ile parankim harabiyeti (amfizem) birlikte yol açar ve bu iki bileşenin görece katkısı kişiden kişiye değişir.

Kronik bronşit, başka bir pulmoner veya kardiyak nedene bağlı olmayan, iki yıl içinde en az üç aydır aralıksız sürmekte olan öksürük, balgam çıkarma yakınmalarının olması şeklinde tanımlanır. Amfizem ise patolojik bir tanımlamadır ve akciğer gaz alışverişini yapan bölümlerinin distansiyonu ve yıkımı şeklinde tanımlanır. Bu patolojik ve klinik bulgulardan yola çıkılarak KOAH, 1995 yılında Amerikan Toraks Derneği (ATS) tarafından, kronik bronşit ve amfizeme bağlı gelişen hava akımı obstrüksiyonu olarak tanımlanmıştır. 2004'e gelindiğinde artık tanımda, KOAH'ın temel özelliği olan hava akımı kısıtlamasını yansıtmamasından ve patolojik tanımlama olmasına karşın klinik anlamda kullanılıyor olmasından dolayı kronik bronşit ve amfizem terimlerine yer verilmemiştir. KOAH'ın önlenmesinde sağlık kurumlarının daha aktif rol üstlenmesini sağlamak ve hastalığın tedavisinde daha etkili yönetimin sağlanabilmesi amacıyla tanımda “önlenebilir ve tedavi edilebilir” ifadesine yer verilmiştir. Son yıllarda ise KOAH'daki inflamasyonun sadece akciğerlerde sınırlı kalmayıp sistemik etkilerinin de olduğu konusuna değinilmektedir. Sistemik inflamasyonun iskelet kas atrofisi ve kaşeksiye neden olduğu, komorbid durumları başlattığı veya ağırlığını arttırdığı bilinmektedir.

2.1.2. Epidemiyoloji

1990-2001 yılları arasında yayınlanan toplum tabanlı 32 prevalans çalışmasının meta-analizinde, 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansının %9-10 olduğu bildirilmiştir (6). Son yıllarda yapılan iki uluslararası çalışma, Güney Amerika'nın beş kentinde yapılan PLATINO çalışması ve 18 ülkede yapılan BOLD çalışması bu konuda daha güvenilir sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır. KOAH prevalansını ve hastalığın sosyal ve ekonomik yükünü ölçmek amacıyla yapılan ve standart yöntemlerin kullanıldığı bu çalışmalarda; sabit oran ölçütü ($FEV_1/FVC < \%70$) kullanıldığında, KOAH prevalansının %20'ler düzeyinde olduğu, hastalığın yaş ve sigara içme yoğunluğu ile ilişkili olarak arttığı, gelişmiş ülkelerde sigara içme yaygınlığı ile ilişkili olarak erkek ve kadınlarda benzer prevalans değerlerinin elde edildiği, gelişmekte olan ülkelerde ise hastalığın erkeklerde daha yaygın olduğu gösterilmiştir (7,8).

Türkiye'deki KOAH prevalansı ile ilgili çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. 1976'da Ankara Etimesgut bölgesinde yapılan bir çalışmada, 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansı %13.6 (erkeklerde %20.1, kadınlarda %8.2) olarak bildirilmiştir (9). Bir Orta Anadolu ili olan Kayseri'nin kırsal bölgesinde 20 yaş üstü nüfusta "European Community Respiratory Health Study" (ECRHS) anketi kullanılarak yapılan bir çalışmada ise, kronik bronşit prevalansı %13.5 (erkeklerde %17.8, kadınlarda %10) olarak bulunmuştur (10). BOLD metodolojisi kullanılarak Adana ilinde 2004 Ocak ayı içinde yapılan prevalans çalışmasında, bu ildeki 40 yaş üstü yetişkinlerde sabit oran ölçütü kullanıldığında KOAH prevalansının %19.1 olduğu saptanmıştır (11,12).

KOAH günümüzde önemli ve giderek artan ölüm nedenlerinden biridir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre; 2000 yılında tüm dünyada yaklaşık 2.75 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmüş ve bu ölümlerin yarısı, çoğu Çin'de olmak üzere Batı Pasifik bölgesinde gerçekleşmiştir (13). DSÖ tahminlerine göre KOAH, 2030 yılında en sık 4. ölüm nedeni haline gelecektir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Dünyada önde gelen 10 ölüm nedeninin 2002-2030 yılları arasında ölüm nedeni sıralamasındaki yerlerinin değişimi

Hastalık	2002 Sıralaması	2030 Sıralaması
İskemik kalp hastalığı	1	1
Serebrovasküler hastalık	2	2
Alt solunum yolu enfeksiyonları	3	5
HIV/AIDS	4	3
KOAH	5	4
Perinatal durumlar	6	9
Diyare ile ilişkili hastalıklar	7	16
Tüberküloz	8	23
Trakea, bronş, akciğer kanserleri	9	6
Trafik kazaları	10	8

2.1.3. KOAH'ın ekonomik ve sosyal yükü

KOAH masraflı bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde, KOAH alevlenmeleri sağlık sistemi üzerindeki en büyük yükü oluşturmaktadır. Avrupa Birliği'nde toplam doğrudan solunum sistemi hastalıkları maliyetinin, toplam sağlık bütçesinin tahminen yaklaşık %6'sını oluşturduğu ve KOAH'ın solunum sistemi ile ilgili hastalıkların neden olduğu maliyetin %56'sından (38.6 milyar euro) sorumlu olduğu hesaplanmıştır (14). ABD'nde 2002 yılı verilerine göre; KOAH'a bağlı doğrudan maliyet 18 milyar dolar, dolaylı maliyet ise 14.1 milyar dolar olarak hesaplanmıştır (15). Hastalık ağırlığı arttıkça, neden olduğu maliyetler de artmaktadır.

Sigara içme alışkanlığı ve iç ortam hava kirliliği gibi risk faktörlerinin oldukça yaygın olduğu Türkiye'de, KOAH'ın hastalık yüküne yönelik yeterli çalışma bulunmamakla birlikte, KOAH'ın tanı ve tedavisi için yapılan doğrudan harcamaların ve KOAH'ın neden olduğu sakatlığa bağlı gelişen iş gücü kaybı, erken ölüm gibi dolaylı maliyetlerinin oldukça yüksek düzeylerde olduğu tahmin edilmektedir (16).

2.1.4. KOAH'da risk faktörleri

KOAH için bilinen en önemli risk faktörü tütün kullanımıdır. Sigaranın KOAH gelişimindeki rolü yaklaşık 50 yıldır bilinmesine rağmen, toplumlar arasındaki KOAH prevalansı sigara içme oranlarından bağımsız olarak büyük

değişiklikler göstermektedir (7,17). Bu durum sigara dışında bilinen ve bilinmeyen diğer bazı faktörlerin de KOAH gelişimine değişen oranlarda katkı yaptığını düşündürmektedir. Diğer taraftan inhalasyon yolu ile alınan ve hava yollarına zarar verme olasılığı yüksek olan gaz, toz ve partiküllere ne oranda maruz kalınırsa kalınsın risk altındaki her bireyde KOAH gelişmediği de bir gerçektir. KOAH'lı hastalarda oldukça nadir olarak saptanan alfa-1 antitripsin eksikliği dışında, henüz tam olarak belirlenememiş genetik birçok faktör rol oynar. KOAH gelişiminde rol oynadığı düşünülen risk faktörleri 6 ana başlık altında toplanabilir:

1. Genetik faktörler
2. Sigara
3. Çevresel ve mesleki maruziyet
4. İç ve dış ortam hava kirliliği
5. Akciğer gelişimine etkili faktörler
6. Hava yolu hiperreaktivitesi ve astım.

KOAH gelişimine yol açtığı en iyi bilinen genetik faktör alfa-1 antitripsin eksikliğidir (18). Bir proteaz enzim inhibitörü olan alfa-1 antitripsin, inflamatuvar hücrelerden salınan yıkıcı enzimleri bloke ederek görev yapar. KOAH'ın yanı sıra siroz, bronşektazi ve cilt hastalıkları oluşumunda da rol oynar. Belirgin risk faktörü olmayan ve 40 yaş altında ortaya çıkan amfizem ağırlıklı KOAH'lılarda, mutlaka alfa-1 antitripsin eksikliği düşünülmelidir (19).

Genel anlamda sigara içenlerde KOAH gelişme riski %20 civarında olup, yaşla birlikte bu oranda belirgin artış görülür. 20-30'lu yaşlardan sonra sağlıklı kişilerde, FEV₁ değerlerinde yıllık 20-40 ml arasında bir düşüş meydana gelmesi beklenen bir durumdur (16). Sigara içen ve sigara dumanının zararlı etkilerine karşı duyarlı olan kişilerde ise bu düşüş daha hızlı olacağından, ilerleyen yaşla birlikte klinik olarak belirgin KOAH gelişmesi kaçınılmaz olacaktır. KOAH'lı hastaların birçoğunda eşlik eden başka risk faktörleri de olmakla birlikte, olguların %70-80'inden ön planda sigaranın sorumlu olduğu düşünülmektedir (5,17,20).

Her türlü iş ortamında (fabrikalar, açık veya kapalı üretim tesisleri, çiftlikler gibi) akciğerlere zarar verebilecek çeşitli gaz ve tozlara inhalasyon yolu ile uzun süre maruz kalınması sonucu KOAH gelişebilir. Her işyeri maruziyetinin KOAH'la sonuçlanmıyor olması, saptanabilen veya saptanamayan eşlik eden diğer risk faktörlerinin varlığı ve/veya bu kişilerde KOAH gelişmesi yönünde yatkınlığa yol açan genetik bozuklukların olabileceği ihtimallerini akla getirmektedir.

İç ortam havasının kirli olması diğer önemli bir KOAH nedeni olup, iş ortamı maruziyetinin aksine özellikle gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerin sorunudur. İç ortam hava kirliliğinin en önemli nedeni olan katı yakıt maruziyetinin tanımı “ısınma veya yemek pişirmek amacı ile her türlü organik atığın iyi şekilde izole edilmeden yakılması ve o sırada ortaya çıkan zararlı gaz ve partiküllere solunum yolu ile maruz kalınması” olarak yapılmaktadır. Gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerdeki toplam KOAH olgularının yaklaşık %20'sinden biomas maruziyetinin sorumlu olduğu gösterilmiş olup, ülkemizde yapılan çalışmaların verileri de benzer niteliktedir (21-23).

Akciğerlerin gelişimi anne karnında başladığından, akciğer gelişimi üzerinde etkili olabilecek her türlü faktörün anne karnından itibaren çocukluk çağlarına kadar irdelenmesi gerekir. Akciğerin gelişme sürecinde karşılaşılan tüm bu olumsuz faktörler KOAH gelişimine yol açabilir. Çocukluk çağlarından başlayarak bronş aşırı duyarlılığı öyküsü olan veya astım nedeni ile tedavi görenlerde KOAH riskinin de artmış olduğu yönünde görüşler vardır (24).

Son yıllarda yapılan geniş tabanlı ve prospektif epidemiyolojik çalışmaların verilerine göre, yukarıda sayılan risk faktörleri bulunanlarda, bulunmayanlara göre KOAH riski 12.5 kat artmaktadır (25).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında risk faktörlerinin belirlenmesi hem hastalığın farklı toplumlardaki prevalansının geleceğe dönük olarak azaltılmasında, hem de var olan hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılmasında önemlidir. Risk faktörlerinin bilinmesi ayrıca hastalık yükünün azaltılmasına yönelik sağlık politikalarının belirlenmesine de önemli katkı sağlar.

2.1.5. Patogenez

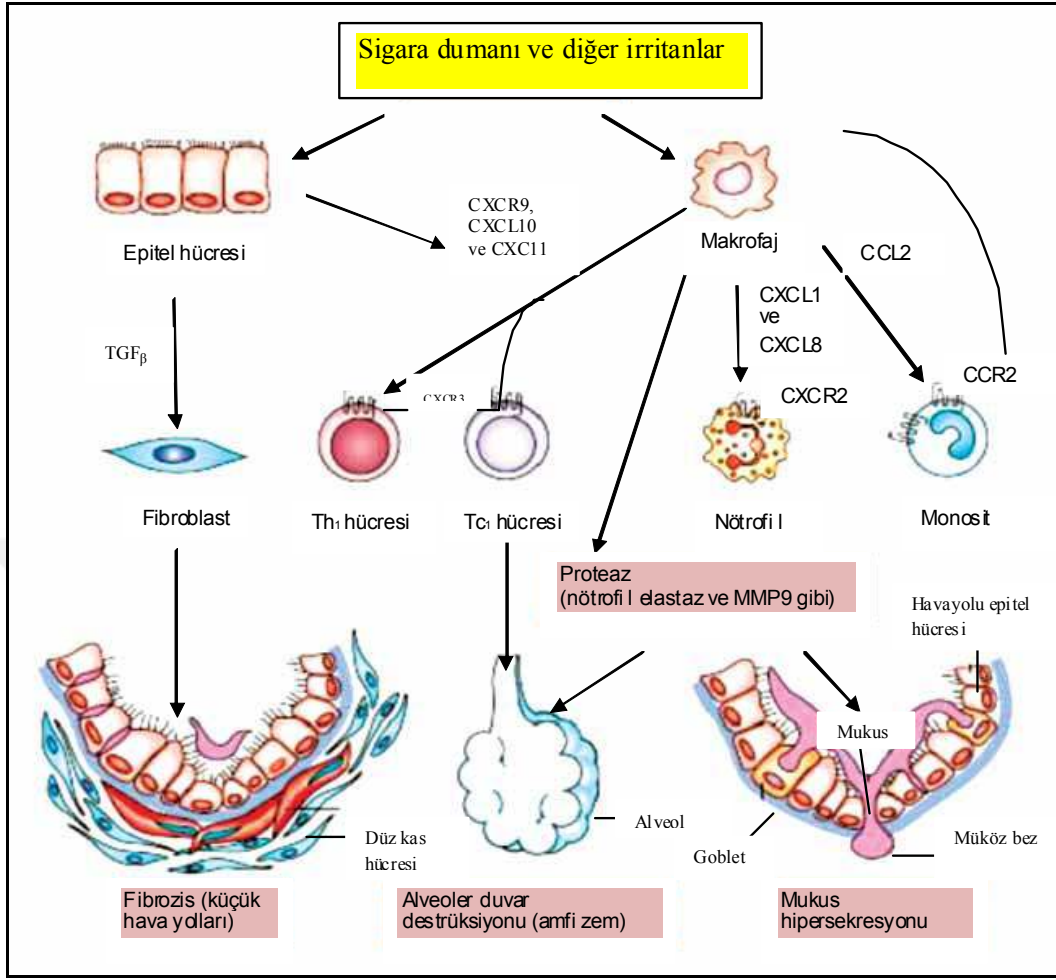
KOAH hava yollarının, akciğer parankiminin ve pulmoner damarların kronik inflamasyonu ile karakterizedir. İnflamasyon, normal sigara içicilerinde görülen inflamasyona benzer olup, daha abartılı biçimde seyredir. İnflamasyonda rol oynayan başlıca hücreler; makrofajlar, nötrofiller ve CD8+ T lenfositlerdir. İnflamatuar hücreler salgıladıkları belirteçler aracılığı ile birbirleriyle ve yapısal hücrelerle etkileşime geçerek hastalığın oluşmasına neden olurlar (Şekil 2.1). İnflamatuar hücre sayısı ile hava akımı kısıtlanması ve hastalığın ağırlığı arasında doğrusal bir ilişki gözlenmiştir (26). Hücresel inflamasyon, oksidatif stres ve proteaz-antiproteaz dengesizliğinin yarattığı etkilerle daha da artar (27). İnflamasyon sadece akciğer parankimine ve hava yollarına lokalize değildir, sistemik bir inflamasyon mevcuttur.

Makrofajlar KOAH inflamasyonunun temel hücrelerinden biridir. Makrofajlar salgıladıkları tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interlökin 8 (IL-8) ve lökotrien B4 (LTB4) gibi kemoatraktan mediyatörler ile nötrofilik inflamasyonu artırır (28,29). Makrofaj sayısı hava yolu lümeni, akciğer parankimi ve balgamda artmıştır.

KOAH'da nötrofil sayısı ise makrofajlardan farklı olarak sadece hava yolu lümeninde ve balgamda artmıştır. Nötrofiller, nötrofil elastaz gibi serin proteazlar salgılayarak mukus hipersekresyonunda ve alveol destrüksiyonunda rol oynarlar (28).

T lenfositler ise akciğer parankiminde, periferik ve santral hava yollarında artmıştır. T lenfositlerin çoğunluğu CD8+ sitotoksik (Tc1) T lenfositlerden oluşur. CD4/CD8 oranı tersine dönmüştür. T lenfositler; perforin, granzim B ve TNF- α salgılayarak sitoliz ve alveoler epitelyal hücrelerin apoptozisine neden olurlar (28).

B lenfositler küçük hava yollarında ve lenfoid folliküllerde bulunurlar. Bu hücrelerin artışı kronik infeksiyonu ya da hastalığın patogenezindeki olası bir otoimmün mekanizmayı düşündürmektedir (27).



Şekil 2.1. KOAH patogenezinde katkıda bulunan inflamatuvar ve immün hücrelerin etkileşimi ve salınan mediatörler (30 nolu kaynaktan modifiye edilmiştir).

Eozinofiller bazı hastaların balgamında ve hava yolu duvarında artar. Alevlenmelerde eozinofil sayısı daha da artar ve bu durum alevlenmelerde steroidlerin etkili olmasının bir açıklaması olabilir. Tablo 2.2’de tüm hücrel ve yapısal değişiklikler özetlenmiştir.

KOAH’lı hastalarda artmış oksidatif stres bulguları mevcuttur. Sigara dumanında bulunan ve inflamatuvar hücrelerden de salınan reaktif oksijen metabolitlerinin KOAH’ın fizyopatolojisine katkıda bulunduğu tesbit edilmiştir. Oksidatif stresin değişik belirteçleri, sigara içicilerin ve KOAH’lı hastaların akciğerlerinde, ekspirasyon havası soluk yoğunlaşmalarında ve idrarında artmış miktarlarda bulunur. Bu belirteçler hidrojen peroksit, nitrik oksit ve lipid peroksidasyon ürünleri (isoprostane F2a-III) dir. Oksidatif stres, birçok biyolojik

molekölü okside ederek (böylece hücre fonksiyon bozukluğu ve ölümüne neden olarak), hücre dışı matriksi harap ederek, temel antioksidan savunmayı inaktive ederek (veya proteinazları aktive ederek) veya gen ifadesini artırarak (nüklear faktor-kB gibi transkripsiyon faktörlerini aktive ederek veya histon asetilasyonunu kolaylaştırarak) KOAH patogeneze katkıda bulunabilir.

KOAH gelişiminde proteinaz-antiproteinaz dengesizliği de söz konusudur. KOAH patogeneze katılan major proteinazlardan, elastaz, katepsin G ve protienaz-3 nötrofiller tarafından, katepsin B, L ve S gibi matriks metalloproteinazları (MMP) ise makrofajlar tarafından üretilir. Elastaz enzimi, elastini parçalar ve ekstraselüler matriks harabiyeti ile amfizem gelişimine neden olur. Elastaz enzimi aynı zamanda mukus üretiminde artışa, siliyalı epitelde dökülmeye ve mukosiliyer temizlemede bozulmaya neden olur. Özellikle AAT eksikliği olanlarda elastaz belirgin harabiyete neden olur (31). Buna karşılık, KOAH patogenezinde rol oynayan major antiproteazlar, alfa-1 antitripsin, sekretuar lökoproteinaz inhibitör (SLI) ve MMP'ların doku inhibitörleridir. Bu antiproteazlar, elastazı inhibe etmekle görevlidirler. Plazma proteinaz inhibitörlerinden özellikle AAT, akciğer dokusuna geçerek, proteolitik enzimlerin, akciğerin yapısal proteinlerini harap etmesini önler (32). Akciğerdeki inflamasyon oksidan-antioksidan ve proteaz-antiproteaz dengesindeki bozulma sonucu daha da artar (Şekil 2.1.).

Tablo 2.2. KOAH'daki hücresel ve yapısal değişiklikler.

	Hücresel infiltrasyon	Yapısal değişiklikler
Büyük hava yolları (Trakea ve iç çapı >2 mm olan bronşlar)	Makrofaj CD ₈ ⁺ lenfosit Nötrofil (ağır olgularda) Eozinofil (bazı hastalarda ve alevlenmelerde)	Goblet hücre hiperplazisi Submukozal bezlerde hipertrofi Epitelde squamoz metaplazi
Küçük hava yolları (İç çapı <2 mm olan bronşiyoller)	Makrofaj CD ₈ ⁺ lenfosit (hava akımı obstrüksiyon düzeyi ile ilişkili) B lenfosit (lenfoid foliküller) Fibroblast Nötrofil (az miktarda/ağır olgularda) Eozinofil (az miktarda/hafif ve alevlenmelerde)	Havayolu duvarında kalınlaşma Peribronşiyal fibrozis Havayolu lümeninde daralma Alveoler tutamak kaybı
Akciğer parankimi (solunumsal bronşiyoller ve alveoli)	Makrofaj CD ₈ ⁺ lenfosit	Alveol duvar harabiyeti Epitel apoptizisi Sentriasiner amfizem Panasiner amfizem
Pulmoner damarlar	Makrofaj CD ₈ ⁺ lenfosit	Endotelial disfonksiyon İntimal kalınlaşma Mediyal hipertrofi (daha az sıklıkla) Adventisyal inflamasyon

KOAH'da akciğerler ve hava yollarındaki inflamasyonun yanı sıra, mekanizması kesin olmamakla birlikte düşük şiddetli sistemik bir inflamasyon geliştiği de kanıtlanmıştır. Akciğer periferindeki inflamasyon TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi sitokinlerin sistemik dolaşıma dökülmesine yol açarak C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, serum amiloid A ve sürfaktan protein D gibi akut faz proteinlerinin artmasına neden olmaktadır. Alevlenmeler sırasında bu artış daha da belirgindir. Sistemik inflamasyon iskelet kas atrofisi ve kaşeksiye neden olmakta, komorbid durumları başlatmakta veya ağırlığını arttırmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom (hipertansiyon, diyabet, dislipidemi), osteoporoz gibi durumlarda da KOAH'da olduğu gibi TNF- α , IL-6, fibrinojen ve CRP'nin artmış bulunması, bütün bu hastalıkların benzer bir sistemik inflamasyon sonucu olduğunu düşündürmektedir. Kandaki CRP düzeyleriyle, hava akımı kısıtlanması ve hastalık ağırlığı (FEV1, FVC, IC/TLC, GOLD evreleri, BODE indeksi) arasında korelasyon bulunmaktadır (33).

2.1.6. Patoloji

Büyük proksimal hava yollarında (trakea, iç çap > 2 mm hava yolları) makrofajlar, CD8+ T-lenfositler artmıştır. Az sayıda nötrofiller ve eosinofiller bulunur (kronik obstrüktif bronşit). Skuamoz epitel hücrelerinde metaplazi vardır. Goblet hücreleri, submukozal bezler ve mukus sekresyonu artmıştır. Küçük, distal, periferik hava yollarında (iç çap < 2 mm bronşiyoller) makrofajlar, T lenfositleri, B lenfositleri, fibroblastlar artmıştır. Bronşiyollerin duvarında lenfoid foliküller vardır. Az sayıda nötrofil ve eozinofil bulunur. Hava yolu duvarında kalınlaşma, peribronşiyal adventisyada fibrozis, lümende inflamatuvar eksüda hava yolunda daralmaya (obstrüktif bronşiyolit) sebep olur.

KOAH'ın ağırlığı arttıkça inflamatuvar cevap ve eksüda artar (kronik obstrüktif bronşiyolit). Akciğer parankiminde (alveoller ve respiratuvar bronşiyoller) makrofajlar, CD8+ T-lenfositleri artmıştır. Epitel ve endotel hücrelerinde apopitoz ve alveol duvarlarında destrüksiyon vardır. Ülkemizde izlenen KOAH olgularında sigaraya bağlı sentrilobuler amfizem ve kronik obstrüktif bronşiyolitle birlikte görülür. Respiratuvar bronşiyoller genişlemiştir ve destrüksiyon vardır. Alfa-1 antitripsin eksikliğinde ortaya çıkan panlobüler amfizemde alveol keselerinde destrüksiyon söz konusudur. Parankimdeki destrüksiyon akciğer parankiminde elastik doku kaybı küçük hava yollarındaki obstrüksiyonla birlikte küçük hava yollarının kolay çökmesine ve kapanmasına sebep olur.

Pulmoner damarlarda makrofajlar ve T-lenfositleri artmıştır. Endotel fonksiyonları bozulmuş ve intimada kalınlaşma vardır. Damar duvarlarında düz kas hücrelerinin sayısı artmıştır, diğer faktörlerle birlikte bu bulgu pulmoner hipertansiyon gelişiminde etkilidir.

2.1.7. Klinik özellikler

KOAH'nın en belirgin semptomları olan öksürük ve balgam çıkarma, hastalığın başlangıcından beri mevcuttur. Ancak şiddeti hafif olduğundan başlangıçta hasta tarafından önemsenmez ve sigara içimine bağlanır. Balgam çıkarma başlangıçta sadece sabahları söz konusu iken, zamanla günün diğer saatlerinde de görülmeye başlar. Günlük miktarı genellikle 40-50 ml kadardır.

Sürekli, bol ve pürülan balgam bronşektaziye düşündürmelidir. Normalde beyazgri mukoid özellikte olan balgamın miktarının artması, renginin sarı veya yeşile dönmesi solunum yolu enfeksiyonunun en güvenilir bulgusudur. KOAH ataklarında bol, genellikle pürülan balgam bazen kanlı olabilir.

Hastalarda başlangıçta ağır eforlarda, daha sonraları günlük yaşantıda ortaya çıkan nefes darlığı vardır. Genellikle 50 yaş üzerinde belirginleşen nefes darlığı görüldüğünde sıklıkla orta ve ileri derecede hava yolu obstrüksiyonu ile uyumlu fonksiyon bozukluğu vardır. KOAH'da hışıltılı (wheezing) solunum görülür. Hışıltılı solunum ve dispne yanırlıkla astma olarak değeriendirilebilir. Hastalık ilerledikçe yıllık atak sayısı artar. İleri aşamalarda hipokseminin sonucu olarak siyanoz gelişir. Bronşitin baskın olduğu olgularda hipoksemi ile birlikte hiperkapni de oluşur. Sabahları ortaya çıkan baş ağrısı hiperkapniyi düşündürmelidir. Hipoksemik ve hiperkapnik hastalarda sağ kalp yetmezliği ve ödem gelişmektedir. KOAH'nın ileri aşamalarında anoreksi ve kilo kaybı görülebilir. Amfizemin baskın olduğu olgularda kilo kaybı daha sık görülür. Kilo kaybı akciğer fonksiyonlarının daha da kötüleşmesine neden olur.

KOAH'lı hastalarda fizik bulgular hava akım kısıtlanmasının, pulmoner hiperinflasyonun ve kan gazlarındaki bozulmanın derecesine bağlıdır. Hafif veya orta dereceli KOAH'ta bulgular belirgin olmayabilir. İleri dönemde ise oldukça spesifiktir. İnspeksiyonda hastaların çoğunda büzük dudak solunumu gözlenir. Dispneik hastalar öne doğru eğilerek kol ve omuzlarını sabitleştirip yardımcı solunum kaslarını kullanırlar. Solunum sayısı genellikle artmıştır. İleri amfizemli olgularda fiçı göğüs saptanabilir. Bu hastalarda alt kostaların inspirasyonda genişlemesi kısıtlanmıştır ve ileri olgularda içeri doğru bir hareket olabilir (Hoover bulgusu). Amfizemli hastalarda solunum seslerinin derinden gelmesi önemli bir oskültasyon bulgusudur. Genellikle solunum seslerindeki azalma ile hava akım kısıtlanması arasında pozitif korelasyon vardır. Raller veya ronküsler de duyulabilir. Kardiak oskültasyonda kalp seslerinin derinden geldiğı farkedilir. Aritmi veya taşikardi saptanabilir. Kor pulmonale gelişen olgularda S3 gallop ve S2 sertleşmesi, pulmoner veya triküspit yetersizliğne bağlı üfürümler duyulabilir. Kor pulmonaleli olgularda perferik ödem, juguler venöz dolgunluk ve hepatomegali saptanabilir. İnguinal herni de KOAH'ta sık rastlanan bir durumdur.

2.1.8. Tanı

KOAH tanısı; hastalık riski olan kişilerde, bronkodilatör uygulamayı takiben solunum fonksiyon testinde kalıcı ekspiratuvar hava akımı kısıtlılığının gösterilmesi ile konur. Tanı için 400 mcg salbutamol veya 1000 mcg terbutalin verildikten en az 15-20 dakika sonra ölçülen FEV₁/FVC oranı %70'ten küçük olmalıdır.

Kronik öksürük, balgam çıkarma, nefes darlığı yakınmaları ve/veya risk faktörlerine maruziyet öyküsü olanlarda KOAH düşünülmelidir. Risk faktörü taşıyan olgularda semptomlar mutlaka sorgulanmalıdır (34) (Tablo 2.3). Risk grubunda olmasına rağmen hasta semptomatik olmayabilir veya semptomlarını doktora başvuracak kadar önemsemeyebilir (35). Tanı mutlaka spirometrik inceleme ile doğrulanmalıdır.

Tablo 2.3. KOAH tanısında önemli semptomlar ve risk faktörleri.

Nefes darlığı
Kronik ve ilerleyici
Eforla belirginleşen veya artan
Kronik öksürük
Genellikle prodüktif
Kronik balgam çıkarma
Genellikle mukoid, ataklarda pürülan
KOAH'dan sorumlu temel risk faktörleri
Tütün dumanı
Mesleki tozlar ve kimyasallar
İç ortam kirliliği (tezek, odun, diğer organik yakıtlar)

Spirometrik inceleme mevcut hava akımı kısıtlanmasını göstermede en iyi standardize edilmiş, kolay, tekrarlanabilir ve en objektif yaklaşımdır. Spirometrik değerlendirme KOAH tanısını kesinleştirmede, ayırıcı tanı ve hastalığın seyrini izlemede yararlıdır. Yaşla birlikte FEV₁/FVC oranı sağlıklı kişilerde de düşebileceği için, ileri yaşlarda KOAH tanısı koyarken dikkatli olunmalıdır.

2.1.9. Tedavi

KOAH önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. KOAH'da hastalığın önlenmesi esas olmakla birlikte, tanı konulduktan sonra hasta ve yakınları hastalık hakkında bilgilendirilmeli, hastanın tedaviye etkin olarak katılması sağlanmalı ve olabildiğince aktif bir yaşam sürmeye yönlendirilmelidir.

İşyeri ve ev içi ortamında risk oluşturan olumsuz koşulların (toz, duman vb.) düzeltilmesi ve sigara içiminin önlenmesi risk faktörlerinin azaltılmasına yönelik en önemli yaklaşımlardır. Sigara kullanımı en önemli risk faktörü olduğu için sigara kullanma öyküsü her klinik muayenede mutlaka sorgulanmalıdır. KOAH olgularında sigaranın bırakılması, solunum fonksiyonlarındaki kaybı yavaşlatırken, hastalığın semptomlarını da azaltmaktadır (36-38).

Stabil KOAH tedavisi, farmakolojik ve nonfarmakolojik yaklaşımlardan oluşmaktadır. Farmakolojik tedavide bronkodilatörler, inhaler kortikosteroidler ve kombinasyon tedavileri yer alır. Non-farmakolojik tedavi yaklaşımları ise; pulmoner rehabilitasyon (PR), uzun süreli oksijen tedavisi (USOT), evde mekanik ventilasyon (EMV) ve cerrahi tedaviden oluşmaktadır. Uzun etkili β_2 agonist (LABA) + inhaler kortikosteroid (İKS) düzenli kullanımının 3 yılda FEV₁ kaybını anlamlı olarak azalttığı gösterildiği TORCH çalışmasına (39) rağmen; çalışmaların çoğu günümüzde var olan ilaçların akciğer fonksiyonlarındaki kaybı önleyemediğini göstermektedir. Bu nedenle KOAH'da kullanılan ilaç tedavisi esas olarak semptomları ve/veya komplikasyonları azaltmaya yöneliktir.

Semptomatik olan KOAH hastalarında tedavinin temelini bronkodilatörler oluşturur. Günümüzde kullanılan bronkodilatörler; antikolinergikler, β_2 agonistler ve teofilindir.

Antikolinergikler; muskarinik reseptörleri bloke ederek bronkodilatasyon sağlar. İpratropium bromür kısa etkili bir antikolinergiktir. Yapılan çalışmalarda ipratropium bromür içeren tedavi rejimlerinin KOAH'da yararlı olduğu; hem spirometrik değerleri, hem de yaşam kalitesini anlamlı olarak arttırdığı bildirilmiştir (40). Tiotropium uzun etkili bir antikolinergiktir. Tiotropium, hiperinflasyonu azalttığı için dispnenin azaltılmasında etkilidir. Ayrıca alevlenme sayısını azaltmakta, yaşam kalitesini arttırmaktadır.

β_2 agonistler, hücre içi cAMP'yi stimüle ederek bronş düz kas gevşemesine neden olur. Ayrıca potasyum kanal aktivasyonu ile de etki gösterir. Kısa etkili β_2 agonistler, tek başına veya kısa etkili antikolinergiklerle birlikte gereğinde kurtarıcı olarak kullanılabilir. Uzun etkili β_2 agonistler, solunum fonksiyonlarında ve yaşam kalitesinde iyileşme, dispne skorunda, alevlenme sayısında ve kurtarıcı ilaç kullanımında azalma sağlar.

Teofilin, hücre içi cAMP düzeyini arttırarak bronkodilatasyon sağlar. Teofilin bronkodilatatör dozlarda solunum fonksiyonlarını düzeltmekte, alevlenme sıklığı ve ağırlığını azaltmakta, ancak potansiyel yan etkileri nedeniyle inhaler bronkodilatatörlerin yetersiz kaldığı durumlarda tedaviye eklenmesi önerilmektedir. Oral kullanım kolaylığı ve ucuz olması nedeniyle seçilmiş olgularda tercih edilebilir. Teofilin düşük dozlarda:

- Solunum kasları ve diafragmanın kasılma gücünü artırır (41).
- Hiperinflasyonu ve dispneyi azaltır (42).
- Alevlenmeleri azaltır (43).
- Kortikosteroidlerin antiinflamatuvar etkisini artırır (44).

KOAH'da sistemik kortikosteroidlerin, stabil dönemde yararlı olmamaları ve potansiyel yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanımı önerilmemektedir. Alevlenmeler sırasında kullanılabilir. İnhaler kortikosteroidlerin KOAH'da antiinflamatuvar etkinliği, astımdaki kadar belirgin değildir. KOAH'da tek başına kullanımları önerilmemektedir.

Hastalığın ağırlığını değerlendirmede tek başına FEV₁ yeterli bir kriter olmamakla birlikte, pratik olması nedeniyle tercih edilmektedir. KOAH ağırlığının spirometrik olarak değerlendirilmesi, bronkodilatatör sonrası FEV₁ değerinin beklenen değerin yüzdesine göre yapılır (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. Bronkodilatatör sonrası FEV₁'e göre KOAH ağırlığının sınıflaması

Evre	Spirometri (bronkodilatatör sonrası)
Evre I: Hafif	FEV ₁ $\geq$ %80 (beklenenin) ve FEV ₁ /FVC $<$ %70
Evre II: Orta	%50 $\leq$ FEV ₁ $<$ %80 (beklenenin) ve FEV ₁ /FVC $<$ %70
Evre III: Ağır	%30 $\leq$ FEV ₁ $<$ %50 (beklenenin) ve FEV ₁ /FVC $<$ %70
Evre IV: Çok ağır	FEV ₁ $<$ %30 (beklenenin) ya da FEV ₁ $<$ %50 (beklenenin)+kronik solunum yetmezliği ve FEV ₁ /FVC $<$ %70

KOAH'da basamak tedavisi ise spirometrik olarak belirlenen hastalık ağırlığına göre yapılır (Tablo 2.5). Hava akımı kısıtlanmasının derecesi stabil KOAH tedavisinde genel bir rehber olsa da esas olan hastanın semptomları ve klinik tablosudur. Basamak tedavisine göre, tüm hastalara risk faktörlerinden kaçınmaları önerilmeli, yıllık influenza aşısı yaptırılmalı ve gerektiğinde kullanılmak üzere kısa etkili bir bronkodilatör önerilmelidir. FEV1 < %40 ve/veya 65 yaş üzeri olgularda pnömokok aşısı yaptırılmalıdır.

Orta – ağır - çok ağır KOAH'lılara gerektiğinde uzun etkili bir ya da birden çok bronkodilatör önerilmeli, tüm orta – ağır - çok ağır KOAH'lılar pulmoner rehabilitasyon programına alınmalıdır.

Ağır - çok ağır KOAH'lılara sık tekrarlayan alevlenmeler varsa inhaler glikokortikoidler başlanmalıdır.

Çok ağır KOAH'lılarda ise kronik solunum yetmezliği gelişmesi durumunda uzun süreli oksijen tedavisine başlanmalıdır. Gerekirse cerrahi tedavi seçeneklerine başvurulabilir.

Tablo 2.5. KOAH'da basamak tedavisi.

I: Hafif	II: Orta	Evre III: Ağır	Evre IV: Çok ağır
FEV1/FVC < %70 FEV1 ≥ %80 beklenen	FEV1/FVC < %70 %50 ≤ FEV1 < %80 (beklenenin)	FEV1/FVC < %70 %30 ≤ FEV1 < %50 (beklenenin)	FEV1/FVC < %70 FEV1 < %30 (beklenenin) ya da FEV1 < %50 (beklenenin)+kronik solunum yetmezliği
Risk faktörlerinden kaçınma, influenza aşısı FEV1 < %40 ve/veya 65 yaş üzeri olgularda pnömokok aşısı Gerektiğinde kısa etkili bronkodilatörler			
Pulmoner Rehabilitasyon Semptomları kısa etkili bronkodilatörler ile kontrol edilemeyenlerde bir veya daha fazla uzun etkili bronkodilatörle düzenli tedaviye başlanması			
Tekrarlayan ataklar varsa İKS eklenmesi ± teofilin			
• Kronik solunum yetmezliği varsa USOT eklenmesi • Cerrahi tedavi düşünülmesi			

2.1.10. KOAH alevlenme

KOAH alevlenmesi “hastalığın doğal seyri esnasında, günlük olağan değişimlerin ötesinde, nefes darlığı, öksürük ve/veya balgamdaki değişikliklerle karakterize olan, tedavide değişiklik gerektirecek kadar belirgin, akut olaylar” olarak tanımlanmaktadır (45,46). Alevlenmelerin morbidite ve mortalite üzerine olumsuz etkileri vardır. Hastalık ilerlediğinde alevlenmeler daha sık ve şiddetli olmakta ve alevlenmenin sıklığı, KOAH’lı hastanın yaşam kalitesinin daha da düşmesi ile sonuçlanmaktadır. Alevlenmelerin tanımında daha çok hastanın klinik durumundaki değişiklikler ön planda olup, özgül bir tanı yöntemi yoktur.

KOAH alevlenmesi ile hastaneye yatırılan hastalarda mortaliteyi belirleyen en önemli parametrelerin; KOAH’ın ağırlığı, ileri yaş, eşlik eden hastalık varlığı (diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık gibi), uzun süreli hastanede yatış, entübasyon ve mekanik ventilasyona ihtiyaç duyma, daha yüksek APACHE II skoru, sepsis varlığı ve çoklu organ yetmezliği olduğu bildirilmiştir (46,47).

KOAH alevlenmelerinde %50-70 trakeobronşiyal enfeksiyonlar (bakteriyel etkenler %40-50, viral etkenler %30-40, atipik bakteriyel etkenler %5-10), %10 hava kirliliği sorumlu tutulmakla birlikte, %30’unda etyoloji belirlenememektedir (48). KOAH alevlenmesine daha çok *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* gibi bakteriler ve rhinovirus, influenza, adenovirus, parainfluenza, coronavirus, respiratuar sinsityal virus gibi virusler neden olmaktadır. Tablo 2.6’da KOAH alevlenmelerinde infeksiyöz etkenler ve oranları görülmektedir. Potansiyel olarak patojen bakteriler; hafif alevlenmelerde balgam kültürlerinde %30 oranında saptanırken, solunum desteği gereken alevlenmelerde %70 oranında saptanmaktadır (49).

Tablo 2.6. KOAH alevlenmelerinde enfeksiyöz etkenler.

Mikrobiyolojik etken tipi	İnfeksiyöz alevlenmelerdeki oranı	Etkenler	Etken tipi içindeki oranlar
Bakteriyel etkenler	% 40-50	Tiplendirilmeyen <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pseudomonas spp</i> ve <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Haemophilus hemolyticus</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	% 30-50 % 15-20 % 15-20
Viral etkenler	% 30-40	Rhinovirus Parainfluenza Influenza RSV Coronavirus Adenovirus	% 40-50 % 10-20 % 10-20 % 10-20 % 10-20 % 5-10
Atipik bakteriyel etkenler	% 5-10	<i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	% 90-95 % 5-10

Alevlenmelerin sık görüldüğü sonbahar-kış aylarında KOAH alevlenmesine neden olabilecek enfeksiyon dışı nedenler (pnömoni, pulmoner tromboemboli, pnömotoraks, plörezi, kot kırıkları/göğüs travması, sedatif ajanların, narkotiklerin ve beta blokerlerin uygunsuz kullanımı, sağ ve/veya sol kalp yetersizliği ya da aritmiler, uzun süreli oksijen tedavisi ile ilgili sorunlar) kolaylıkla gözden kaçabilmektedir (50). Bu nedenle KOAH alevlenmesi düşünülen bir hastada önce tanının doğruluğu, ardından bu alevlenmenin enfeksiyon ya da enfeksiyon dışı nedenlere bağlı olup olmadığının belirlenmesi gerekir.

KOAH alevlenmesi ağırlığının değerlendirilmesinde, farklı öneriler bulunmaktadır. ATS/ERS tarafından hafiften ağıra doğru evre I, II ve III olarak gruplandırılma, tanısal işlemlerin ve tedavi yerinin seçiminde yol göstermektedir. Diğer bir sınıflama önerisi, Anthonisen ve arkadaşlarınca yapılmıştır. Buna göre ciddi alevlenmelerde nefes darlığı, balgam miktarı ve balgam pürülansında artış şeklinde üç temel özellik varken (tip 1), orta derecede bir alevlenmede (tip 2) bunlardan ikisi yer alır. Hafif bir alevlenmede (tip 3) ise, bu üç özelliğinden birine eşlik eden, yakın zamanda üst solunum yolu enfeksiyonu veya ateş veya “hışıltılı

solunum, öksürük, solunum hızı veya nabız hızında artma” gibi özelliklerden en az biri söz konusudur (51). Bu sınıflama antibiyotik tedavi endikasyonunun belirlenmesinde kullanılmaktadır.

KOAH alevlenmesi ile gelen hastalarda yapılacak tetkikler hastanın hastanede veya evde tedavi edilecek olmasına göre farklılık gösterebilir. Birinci basamakta rutin olarak balgam kültürünün istenmesi önerilmemektedir. Ciddi bir alevlenme kuşkusu varsa nabız oksimetresi ile oksijen satürasyonu değerlendirilebilir. Hastaneye yönlendirilen olgularda ise; kan testleri, arteriyel kan gazları, balgam gram boyama ve kültürleri, EKG ve akciğer grafilerinin istenmesi, mümkünse serum ilaç konsantrasyonlarının ölçülmesi önerilmektedir.

Kanda inflamasyon göstergesi olarak kullanılan lökosit sayısı ve C-reaktif protein (CRP) alevlenmelerde artış göstermekle birlikte, enfeksiyöz veya nonenfeksiyöz alevlenmelerin ayırımında yararları sınırlıdır (50).

Alevlenme sırasında hastanın önceden kullanmakta olduğu bronkodilatör ilaçların, tercihen inhaler kısa etkili β_2 agonistlerin (SABA) dozu ve sıklığı arttırılır. Semptomların durumuna göre inhaler kısa etkili antikolinergik (SAAC) ilaç eklenir ya da dozu arttırılır (52). Hastanın önceden almadığı uzun etkili bronkodilatör varsa, tedaviye eklenebilir. Sistemik kortikosteroidler, KOAH alevlenmelerinde iyileşme süresini kısaltır, akciğer fonksiyonlarını ve hipoksemiye düzeltir. Ayrıca erken nüks riskini ve tedavi başarısızlığını azaltır. Hastanın başlangıç FEV₁ değeri %50’nin altında ise, bronkodilatörler yanında 7-10 gün boyunca 30-40 mg/gün prednizolon önerilmektedir. Alevlenmelerde mukolitik kullanımına ilişkin yapılan çok sınırlı çalışmada, objektif yararlarının olmadığı gösterilmiştir (45).

Hastaneye yatış gerektiren KOAH alevlenme kriterleri Tablo 2.7’de görülmektedir. Tüm ciddi KOAH alevlenmelerinde arteriyel kan gazlarına bakılmalıdır. Hasta acil servise getirildiğinde, solunum yetmezliği hemen değerlendirilerek oksijen desteği sağlanmalı ve yaşamı tehdit edici nitelikte bir alevlenme söz konusu ise yoğun bakım ünitesine yatırılarak izlenmelidir. Hiperkapni ve asidoz ile seyreden solunum yetmezliği hem başlangıçta, hem de izleyen 12 aylık dönemde yüksek mortalite göstergesidir. Mekanik ventilasyon uygulanmayan ve pH > 7.30 olanlarda mortalite %15 iken, pH < 7.30 olanlarda

%27 bulunmuştur (53). KOAH alevlenmelerinde oksijen tedavisinin amacı yeterli oksijenasyonun ($\text{PaO}_2 > 60\text{mmHg}$ veya $\text{SaO}_2 > \%90$) sağlanmasıdır. Oksijen tedavisi uygulanan hastalarda, PaCO_2 ve pH düzeyleri için arteriyel kan gazlarının takibi gerekir. Hastaneye yatan KOAH alevlenmelerinde kısa etkili bronkodilatörler kullanılır. Hastanedeki tedavide de hastanın önceden almakta olduğu bronkodilatörlerin dozu ve/veya sıklığı artırılır. Doz arttırımı sırasında hastalar yan etkiler açısından yakından izlenmelidir. Hastalarda istenen klinik düzelmenin sağlandığı ve anlamlı ilaç yan etkilerinin çıkmadığı doz hedeflenmelidir. Stabil KOAH'da SABA ve SAAC'lerin kombine kullanılması durumunda, FEV_1 'de her bir ilacın tek başına yaptığı etkiden daha fazla artış sağlandığı gösterilmiştir.

Tablo 2.7. KOAH alevlenmelerinde hastanede değerlendirme ya da yatış endikasyonları.

- Yeni ortaya çıkan fizik bakı bulgularının (siyanoz, periferik ödem, bilinç düzeyinde bozulma, aritmi vb.) saptanması
- KOAH'ın şiddetli olması veya halen evde uzun süreli oksijen tedavisi alıyor olması
- Alevlenmelerin başlangıçtaki ilaç tedavisine yanıt vermemesi
- Yüksek risk oluşturan akciğer (pnömoni vb.) veya akciğer dışı eşlik eden hastalık durumunun (kalp hastalığı, diabetes mellitus vb.) olması
- Sık alevlenmelerinin olması
- Yeni ortaya çıkan aritmilerin olması
- Tanıda belirsizlik
- İleri yaş
- Evde tedavi koşullarının olmaması, yalnız yaşama, hastalıkla başa çıkamama veya evde yeterli destek olmaması
- Arteriyel kan gazlarında $\text{pH} < 7.35$ veya $\text{PaO}_2 < 60\text{ mmHg}$ veya $\text{SaO}_2 < \%90$ bulunması
- Genel durum veya aktivite seviyesinin kötü olması veya yatağa bağlı bulunması
- İstirahat halinde ani nefes darlığı gelişmesi ya da yaşamsal bulgularda değişiklik gibi semptomların yoğunluğunda belirgin bir artış.

Alevlenmelerde kombine ilaç kullanımının daha etkili olduğuna ilişkin yeterli kanıt yoktur. Uygulama teknikleri arasındaki etkinlik karşılaştırıldığında; ara hazne ile birlikte kullanılan yüksek doz ölçülü inhaler ile nebülize form arasında etkinlik benzer bulunmuştur. Ağır alevlenmelerde ve yeterli inhalasyon yapamayacak durumda olan hastalarda, nebülize form tercih edilmelidir (54).

Klinikte yaygın olarak kullanılan teofilinin KOAH alevlenmelerindeki rolü tartışmalıdır. Kısa etkili bronkodilatörler ile yeterli yanıt alınamayan hastalarda teofilin ikinci seçenek olarak düşünülebilir. Özellikle kardiyovasküler yan etki açısından dikkatli olunmalıdır. Önceden teofilin kullanan hastalarda serum teofilin düzeyine bakılması önerilmektedir. Sistemik kortikosteroidlerin (tercihan oral prednizolon) 7-10 gün, 30-40 mg/gün dozda önemli kontrendikasyonun bulunmadığı çoğu olguda kullanılması önerilmektedir. Daha uzun süreli kullanımın olumlu etkisinin olmadığı, aksine yan etki riskinin arttığı bildirilmiştir (45). İnhaler kortikosteroidlerin ağır ve çok ağır KOAH'da alevlenme sıklığını azalttığı bilinmektedir. Alevlenmelerin tedavisinde nebulizasyonla uygulanan yüksek doz budesonid'in (4x1500 mcg) kısa ve uzun dönem etkinliğinin sistemik kortikosteroidlerle karşılaştırıldığı bir çalışmada; çok ciddi ataklar dışında, yüksek doz nebulize kortikosteroidlerin, hiperglisemi gibi yan etkilere yol açmaması nedeniyle alevlenmelerde sistemik steroidlere bir alternative olabileceği bildirilmiştir (55).

Alevlenmelerde göğüs fizyoterapisi ve mukolitik ilaçların yararı gösterilememiştir. Ödem, boyun venlerinde dolgunluk gibi kalp yetersizliğinin eşlik ettiği durumlarda, diüretikler tedaviye eklenebilir. Her zaman sıvı dengesi ve beslenme izlenmeli, ek hastalıklar tedavi edilmeli ve hastanın genel durumu yakından takip edilmelidir. Hareketi kısıtlı hastalarda, düşük molekül ağırlıklı heparin veya standart heparin gibi antikoagülanlarla profilaksi düşünülmelidir.

2.1.11. KOAH alevlenmelerinde antibiyotik kullanımı

Solunum patojenlerinin; hastalığın stabil döneminde de solunum yollarında kolonize olarak bulunmaları nedeniyle, enfeksiyon etkenlerinin alevlenmelerdeki rolü tartışmalıdır. Ancak bronkoskopik çalışmalarda, hastaların yaklaşık yarısında alevlenme sırasında, alt solunum yollarında bakteriler stabil döneme göre daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmuştur (56).

KOAH alevlenmelerinde antibiyotik kullanımı, alevlenmelerin %20-35'inin enfeksiyon dışı etkenlerle olması nedeniyle tartışmalıdır. Antibiyotik endikasyonunu belirleme açısından en sık referans alınan araştırma, 1987'de yayınlanan Anthonisen'in çalışmasıdır (51). Bu çalışmada hastalar antibiyotik ve

plasebo tedavisine randomize edilmiştir. Hafif derecede alevlenmelerde (Tip 3) antibiyotik ve plasebo alanlarda klinik olarak bir fark olmazken, orta derecede alevlenmelerde (Tip 2) klinik olarak sınırlı, ancak istatistiksel olarak anlamsız, ciddi alevlenmelerde ise (Tip 1) klinik ve istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlenmiştir. Aynı konuda yapılan bir başka araştırmada, antibiyotik endikasyonunu belirleyen temel kriterin balgam pürülansı olduğu gösterilmiştir (57). Bu çalışmada; balgam kültüründe üreme olan 86 olgudan 73'ünde ve kantitatif kültüründe $> 10^7$ cfu düzeyinde üreme olan 71 olgudan 67'inde balgamın pürülans olduğu saptanmıştır (duyarlılık %84-94, özgüllük %77-84).

Bu nedenle, üç semptomun tümüne sahip hastalara antibiyotik tedavisi başlanması, iki semptomu olanlarda antibiyotik seçeneğinin dikkate alınması, bu iki semptomdan biri balgam pürülansı ise, antibiyotik verilmesi önerilmektedir. Diğer bir anlatımla, tek bir semptomu olan ve balgam pürülansı olmayan hastalarda antibiyotik kullanılmamalı, enfeksiyon dışı nedenler gözden geçirilmelidir. Bir başka çalışmada da; alevlenme nedeniyle mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda, antibiyotik verilmediğinde, mortalitenin arttığı ve hastane kökenli pnömoni gelişme riskinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle, mekanik ventilasyon uygulanan ciddi alevlenmesi olan hastalara da antibiyotik verilmesi gerekmektedir (58). Hastaların klinik özelliklerine göre tedavi önerileri Tablo 2.8'de sunulmuştur.

Alevlenmelerden en sık sorumlu olan bakteriler; *H.influenzae*, *S. pneumoniae* ve *M. catarrhalis*'tir. Ancak ciddi hava yolu obstrüksiyonu, hipoksemisi, malnütrisiyonu, sık hastaneye yatış ve/veya antibiyotik kullanım öyküsü ve komorbiditesi olan olgularda; enterik gram (-) bakteriler ve *Pseudomonas aeruginosa* artan sıklıkta izole edilmektedir (58,59). Son yıllarda, *Chlamydia pneumoniae* ve *Mycoplasma pneumoniae*'nin KOAH alevlenmelerinin önemli bir bölümünden (%4-34) sorumlu olabileceğine ilişkin çalışmalar yayımlanmış olmakla birlikte, tüm bu çalışmalarda tanı serolojik yöntemlerle konulmuştur. İzleyen dönemde PCR kullanılan araştırmalarda atipik bakteriler saptanmamıştır (60). Ayrıca, alevlenmelerde atipik bakterilere yönelik antibiyotik kullanımının klinik sonuçları değiştirmedeği gözlenmiştir (61, 62).

Tablo 2.8. Enfektif KOAH alevlenmelerinde antibiyotik tedavi önerileri.

Grup	Alevlenme ve hastanın özellikleri	Olası etkenler	İlk seçenek oral antibiyotikler	Diğer seçenekler	Parenteral tedavi seçenekleri
A	Hafif ve basit alevlenme (solunum yetmezliği ve ciddi obstrüksiyon yok, eşlik eden komorbidite yok, son yıl içinde 3 ya da daha az alevlenme, son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı yok)	<i>H. influenza</i> <i>S. pneumonia</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>C. pneumoniae</i> Viruslar	Amoksisilin Beta-laktam + beta-laktamaz inhibitörü 2. kuşak sefalosporinler Makrolidler		
B	Orta-ağır şiddette, komplike alevlenme tedavi başarısızlığı için risk faktörü var <i>P. aeruginosa</i> için risk faktörü yok	Grup A bakteriler Beta-laktamaz üreten bakteriler Enterik Gram (-) bakteriler (EGNB) (<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> vb)	Beta-laktam + beta-laktamaz inhibitörü veya 2. ve 3. kuşak sefalosporinler	Solunum yolu etkenlerine etkili florokinolonlar (gemifloksasin, levofloksasin, moksifloksasin)	Beta-laktam + beta-laktamaz inhibitörü 2. ve 3. kuşak sefalosporinler Solunumsal florokinolonlar
C	Ağır şiddette, ve <i>Pseudomonas</i> riski taşıyan alevlenme	Grup B bakteriler <i>P. aeruginosa</i> ESBL(+) EGNB	<i>P. aeruginosa</i> 'ya etkili florokinolon (siprofloksasin)		<i>P. aeruginosa</i> 'ya etkili florokinolon (siprofloksasin) <i>P. aeruginosa</i> 'ya etkili beta-laktam antibiyotikler

Virüsler (picornavirus, influenza ve parainfluenza virüs) enfektif KOAH alevlenmelerinin %15-40'ından sorumlu tutulmaktadır. Bu enfeksiyonların önemli bir bölümü bakterilerle birlikte bulunmaktadır (62,63). Viral enfeksiyon, izleyen dönemde bakteriyel enfeksiyon gelişmesini kolaylaştırabilmekte ya da kolonize olan bakterilerin sayısının artmasına neden olabilmektedir (58,64). Artmış öksürük ve pürülan balgam ile seyreden KOAH alevlenmelerinde

antibiyotiklerin etkinliğini araştıran çalışmaların derlendiği bir meta-analizde; antibiyotiklerin mortaliteyi %77 ve tedavi başarısızlığı oranını %53 azalttığı, ancak diyare insidansında küçük bir artışa neden olduğu belirlenmiştir (65). Antibiyotik kullanımı alevlenme nüksünü de anlamlı düzeyde azaltmaktadır (66). Antibiyotikler genel olarak, hava yolu obstrüksiyonunun ve alevlenmenin şiddetli olduğu olgularda daha yararlı olmaktadır (58,67). Tedavi başarısızlığı ve alevlenme nüksü riski yüksek olan olgularda, daha yoğun antibiyotik tedavisi önerilmektedir (68). Bu risk faktörleri; ileri yaş (>65), ciddi hava yolu obstrüksiyonu ($FEV_1 < \%50$), önceki yılda üçten fazla alevlenme öyküsü ve komorbiditelerdir (özellikle kalp hastalığı) (58,69). Bu hastalarda yapılmış birkaç çalışmada; moksifloksasin, levofloksasin (750 mg/gün) ya da gemifloksasin kullanımı ile diğer antibiyotikler (amoksisilin, amoksisilin-klavulanik asid, azitromisin, klaritromisin) karşılaştırıldığında, klinik başarı oranında farklılık olmamakla birlikte, semptomlarda daha hızlı düzelme, daha yüksek oranda bakteriyel eradikasyon ve buna bağlı olarak bir sonraki alevlenmeye dek geçen sürede uzama gözlenmiştir (58,70-75). Uluslararası rehberlerde; hafif alevlenmelerde per-oral ampisilin, amoksisilin, doksisisiklin önerilmektedir (76). Ancak bilindiği gibi, bu grupta temel etkenler arasında *H. influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* bulunmaktadır ve ülkemizde bu bakterilerin beta-laktamaz üretme oranları sırasıyla, %15-90 dolayındadır. Ayrıca orta düzeydeki penisilin direnci nedeniyle, ampisilin kullanan olgularda alevlenme nüksünün anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır (77).

KOAH alevlenmelerinde tedavi başarısızlığı/erken nüks için risk faktörleri Tablo 2.9’da, bronşektazinin eşlik ettiği KOAH alevlenmelerinde *P. Aeruginosa* için risk faktörleri ise Tablo 2.10’da verilmektedir (58).

Tablo 2.9. KOAH alevlenmelerinde tedavi başarısızlığı/erken nüks için risk faktörleri.

- Komorbiditelerin (özellikle kalp hastalığı) bulunması
- Ağır KOAH ($FEV_1 < \%50$)
- Son yıl içinde üçten fazla alevlenme
- Son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı

Tablo 2.10. Bronşektazinin eşlik ettiği KOAH alevlenmelerinde *P. aeruginosa* için risk faktörleri.

- Son bir ay içinde hastaneye yatış
- Son yılda dört ya da daha fazla kez ya da son bir ay içinde antibiyotik kullanımı
- Ağır (solunum yetmezliğine neden olan) alevlenme
- Önceki alevlenmede veya stabil dönemde balgamda *P. aeruginosa* saptanması

KOAH alevlenmelerinde hastanede tedavi süresinin ne kadar olması gerektiği konusunda yeterli klinik veri bulunmamaktadır. GOLD rehberine göre sınırlı bilgiyle desteklenen taburculuk kriterleri Tablo 2.11’de belirtilmiştir. Taburcu olduktan sonra erken dönemde hastaların rehabilitasyon programlarına alınmaları ile egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesinde iyileşme sağlanmaktadır. Alevlenme sırasında hipoksemi gelişmişse, taburculukta ve ilk kontrolde arteriyel kan gazları yeniden değerlendirilmelidir. Eğer hipoksemi devam ederse uzun süreli oksijen tedavisine başlanmalıdır.

Tablo 2.11. KOAH alevlenmelerinde hastaneden taburculuk kriterleri.

- İn hale bronkodilatatör tedavinin 4 saatte birden daha sık uygulanması gerekmiyor
- Başlangıçta yatağa bağımlı olan hasta odada dolaşabiliyor
- Hasta yemek yiyebiliyor ve nefes darlığı nedeniyle sık uyanma olmaksızın uyuyabiliyor
- Klinik olarak ve arteriyel kan gazları 12-24 saattir stabil
- Hasta (ya da evdeki bakıcısı) ilaçların doğru kullanımını tam olarak anlamış
- İzlem ve evde bakım olanakları (örn. Hemşirenin ev ziyareti, oksijen desteği, beslenme) tamamlanmış
- Hasta, ailesi ve hekimin hastanın evde başarıyla tedavi edilebileceği düşüncesinde olması

2.1.12. Bir akut inflamasyon belirtici; C-reactive protein (CRP)

C-reactive protein (CRP), klasik bir akut faz reaktandır ve inflamatuvar süreçlerde genellikle dramatik olarak yükselir. İnflamasyonun çok spesifik ve duyarlı bir göstergesidir. İlk kez Tillet ve Francis tarafından tanımlanmış ve pnömokok C polisakkariti ile presipite olma yeteneğinden dolayı C-presipitin adı verilmiştir. Önceleri antikor sanılan bu protein, değişik inflamatuvar durumlarda kanda ortaya çıkan bir protein olduğunun saptanması ve C polisakkariti ile tepkime verme özelliğinden yola çıkılarak CRP olarak adlandırılmış ve 1941 yılında MacLeod ve Avery tarafından pürüfiye edilmiştir.

CRP'nin fonksiyonel rolü tartışmalıdır, hasarlı dokuya bağlanıp kompleman aktivasyonuna yol açarak endotel hasarına ve dokuda inflamasyona neden olduğu düşünülmektedir.

CRP, karaciğer hücrelerinden salgılanır. Sağlıklı insanlarda serumda çok düşük düzeyde (<1 mg/dl) bulunabilir. Doku hasarının olduğu durumlarda ilk 12-18. saatten itibaren oldukça yüksek düzeylere erişebilir. Yarılanma ömrü ise 25-30 saattir. CRP'nin serum düzeyi viral enfeksiyonlarda akut bakteriyel enfeksiyonlara oranla daha düşüktür (68-72). Fakat adenovirüs, sitomegalovirüs, influenza, kabakulak, kızamık virüsü ve diğer virüslere bağlı enfeksiyonlarda bakteriyel enfeksiyonlardaki kadar yükselebilmektedir (68). Akut bakteriyel enfeksiyonlar yanında kollajen doku hastalıkları, malign hastalıklar ve akut miyokard enfarktüsü gibi doku hasarı olan durumlarda da CRP düzeyinin artması, bu hastalıkların eşlik ettiği bakteriyel enfeksiyonlarda CRP'nin negative prediktif değerini azaltmaktadır (68). Diğer taraftan hastalığın ilk 12 saatinde CRP düzeyi düşük olabilmektedir. Bu nedenle eğer bakteriyel enfeksiyon şüphesi var ise CRP'nin seri ölçümleri yapılması gerekir (73).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma KOAH alevlenmesinde CRP rehberliğinde antibiyotik kullanımının toplam antibiyotik kullanım miktarını ve süresini azaltacağı hipoteziyle prospektif, randomize ve kontrollü olarak düzenlendi. KOAH alevlenme, stabil dönemdeki dispne, öksürük ve/veya balgam yakınmalarında, günlük olağan değişkenliklerin ötesinde, tedavi değişikliği gerektirecek düzeydeki kötüleşme olarak tanımlandı. Çalışmaya, KOAH alevlenmesi olan toplam 80 hasta alınması planlandı.

Hastalar Tablo 3.1. ve 3.2’de belirtilen dahil edilme ve hariç bırakılma kriterlerine uyularak, önceden hazırlanan 1:1 randomizasyon şemasına göre ya kontrol ya da CRP grubu (CRP-rehberliğinde antibiyotik önerilen hastalar) olarak randomize edildiler (Şekil 3.1) . CRP grubundaki hastalara CRP değerlerine göre antibiyotik tedavisi uygulandı. Serum CRP düzeyi normal sınırlarda (≤ 1 mg/dl) olan hastalarda bakteriyel enfeksiyon olmadığı düşünülerek antibiyotik önerilmedi. CRP düzeyi >1 mg/dl ise bakteriyel enfeksiyon olasılığı nedeniyle antibiyotik tedavisine başlandı. CRP grubunda serum CRP düzeylerine başvuruda, 3, 5 ve 7. günlerde bakıldı (daha önce normale döndü ise 5 ve 7. günlerde bakılmadı). CRP ≤ 1 mg/dl olduğunda antibiyotik tedavisi kesildi.

Kontrol grubuna antibiyotik tedavisi için GOLD rehberliğinde standart yaklaşım kullanıldı (45). Nefes darlığında artış, balgam miktarında artış, balgam pürülansında artış şikayetlerinden tümüne sahip olan hastalara antibiyotik tedavisi önerildi. İki semptomu olanlarda, bu iki semptomdan biri balgam pürülansı ise, antibiyotik tedavisi verildi. Tek bir semptomu olan ve balgam pürülansı olmayan hastalara antibiyotik tedavisi başlanmadı. Kontrol grubunda CRP düzeyine bakılmadı. Hastaların tedaviye yanıtlarına göre antibiyotik tedavisi 3-7 gün süre ile verildi.

Başlangıçtaki değerlendirmede hastaların öyküleri ve vital bulgular da dahil ayrıntılı fizik muayene bulguları, komorbid durumları, kişisel bilgileri ve sigara içme alışkanlıkları kayıt edildi. Hastaların KOAH ağırlıkları stabil dönemde yapılmış solunum fonksiyon testlerine göre yapıldı. KOAH ağırlığının sınıflaması GOLD’a göre yapıldı (45).

Postbronkodilatör ' $FEV_1 \geq \%80$ (beklenenin) ve $FEV_1/FVC < \%70$ ' olan hastalar hafif KOAH'lı, postbronkodilatör ' $\%50 \leq FEV_1 < \%80$ (beklenenin) ve $FEV_1/FVC < \%70$ ' olan hastalar orta KOAH'lı, postbronkodilatör ' $\%30 \leq FEV_1 < \%50$ (beklenenin) ve $FEV_1/FVC < \%70$ ' olan hastalar ağır KOAH'lı ve postbronkodilatör ' $FEV_1 < \%30$ (beklenenin) veya $FEV_1 < \%50$ (beklenenin) iken kronik solunum yetmezliği ve $FEV_1/FVC < \%70$ ' olan hastalar ağır KOAH'lı olarak kabul edildi. Hastaların KOAH alevlenme ağırlıkları Antonisen kriterlerine göre sınıflandırıldı (51). Nefes darlığı, balgam miktarı ve pürülansında artış (ciddi alevlenme) olan hastalar KOAH alevlenme ağırlıklarına göre tip 1, nefes darlığı, balgam miktarında ve pürülansında artış semptomlarından ikisine sahip olan hastalar (orta derecede alevlenme) tip 2, nefes darlığı, balgam miktarında ve pürülansında artış semptomlarından sadece birine ve yakın zamanda üst solunum yolu enfeksiyonu veya ateş veya 'hışıltılı solunum, öksürük, solunum hızı veya nabız hızında artma' gibi bir veya daha fazla minör bulguya sahip olan hastalar (hafif alevlenme) ise tip 3 olarak sınıflandırıldı.

Başvuru anında tam kan ve CRP (sadece CRP grubu için) için kan, gram boyama ve kültür için balgam örnekleri alındı. Ayrıca SFT, akciğer grafisi, arteriyel kan gazı tetkikleri yapıldı. Öksürük, balgam ve nefes darlığı şiddetini değerlendirmek için, üç sorudan oluşan BCS (Breathlessness, Cough, Sputum) anketi kullanıldı (113). KOAH alevlenme tedavisi süresince her gece, 2. hafta ve 3. ayda yapılan kontrol vizitleri sırasında BCS anketleri dolduruldu.

KOAH alevlenme tedavisi tamamlandıktan sonra gelişen KOAH alevlenmelerini, hastane başvurularını ve acil vizitlerini saptamak, klinik ve fonksiyonel değerlendirmelerini yapmak için hastalar tedavileri tamamlandıktan sonraki 2. hafta ve 3. ayda tekrar değerlendirildi. Bu değerlendirme çalışma grubu içinde olan, fakat hastaların hangi grupta olduğunu bilmeyen bir hekim tarafından yapıldı. Kontrollerde nüks KOAH alevlenme saptanan tüm hastalar standart yaklaşıma göre tedavi edildi.

Tüm istatistiksel analizlerde Windows için SPSS 15.0 versiyonu kullanıldı. Ortalama, ortanca, standart sapma ve frekans değerleri hesaplandı. Korelasyon analizlerinde nonparametrik test için Spearman, parametrik test için Pearson korelasyonu kullanıldı. Normal dağılım gösteren verilerin grup

ortalamalarının karşılaştırılmasında Student-t testi kullanılırken, normal dağılım göstermeyen verilerin ikili grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grup karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis testi kullanıldı.

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı ve Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak yapıldı. Çalışmamız Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklendi (proje no:2009.04.0103.002). Çalışmaya katılan hastalara açıklama yapılarak yazılı onayları alındı.

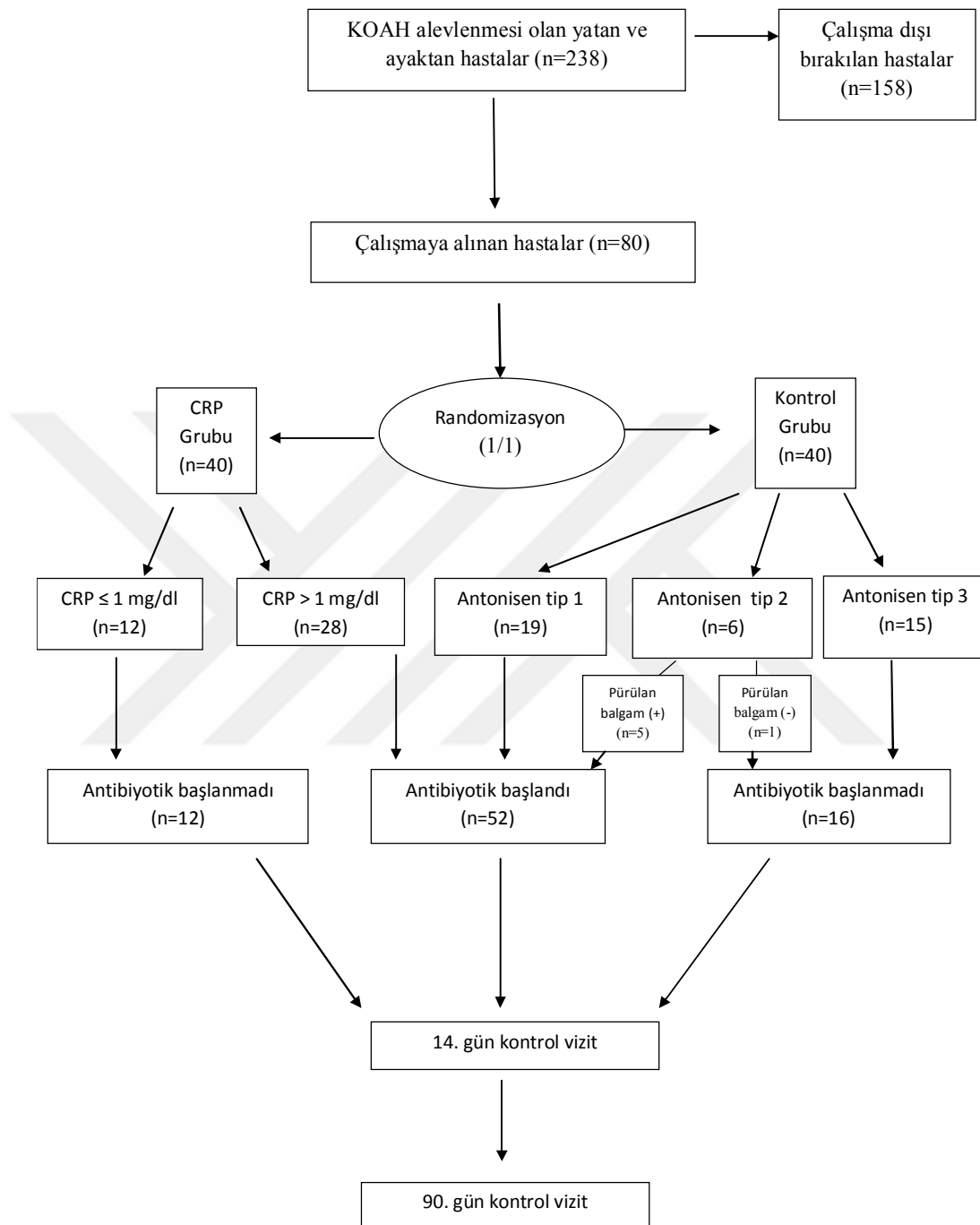
Tablo 3.1. Dahil edilme kriterleri

Dahil edilme kriterleri:

- KOAH alevlenmesi olan,
 - Alevlenme öncesi (stabil) dönemde olan,
 - ≥ 40 yaş,
-

Tablo 3.2. Hariç bırakılma kriterleri.

-
- İmmünsüprese hastalar (nötropenik hastalar, HIV + olgular, transplantasyon yapılan hastalar, son 15 gün içinde sistemik kortikosteroid dahil immünsüpresif tedavi alan hastalar)
 - Bronşektazili olgular
 - Pnömonili olgular
 - KOAH alevlenme nedeniyle son 30 günde antibiyotik kullanmış hastalar
 - Kollojen vasküler hastalığı olan olgular (RA, sistemik sklerozis, vb.)
 - Psikiyatrik problemi olan hastalar
 - Astımlı olgular
 - Hastanın semptom ve bulgularını açıklayacak KOAH alevlenme dışı bir durum varlığı (örn. PTE)
 - Aktif tüberküloz
 - Kistik fibrozis
 - Akciğer grafisinde infiltrasyon olan olgular
 - KBY, insülin bağımlı DM vb. ciddi komorbiditesi olan olgular
 - YBÜ’nde yatmayı gerektiren, ağır solunum yetmezliği ya da komorbid sorunlar bulunması
 - Ağır KOAH alevlenmesi olan olgular
 - Kalp yetmezliği olan olgular
-



4. BULGULAR

Ocak 2009 - Nisan 2010 tarihlerinde KOAH alevlenmesi nedeni ile ayaktan Göğüs Hastalıkları Polikliniğine başvuran veya Göğüs Hastalıkları Servisine yatırılan 238 hastanın 80'i (40 kontrol, 40 CRP grubu) çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastaların 50 (%62.5)'si hastaneye yatırılarak tedavi edilirken, 30 (%37.5) hasta ayaktan takip ve tedavi edildi.

Dahil edilme ve hariç bırakılma kriterlerine göre, KOAH alevlenmesi olan hastaların %33'ü çalışmaya alındı. Hastaların 81'i (%51) ağır KOAH alevlenmesi, 27 (%17)'si kalp yetmezliği, 18 (%11)'i pnömoni, 15 (%9)'i yoğun bakıma yatmayı gerektiren solunum yetmezliği, 12 (%7)'si KOAH alevlenme nedeniyle son 30 gün içinde antibiyotik kullanımı, 3 (%1)'ü bronşektazi, 1 (%0,6)'i pulmoner tromboemboli, 1 (%0,6)'i eşlik eden kollojen doku hastalığı nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

Gruplar yaş ve cinsiyet özellikleri bakımından benzerdi. Kontrol grubundaki hastaların yaş ortalaması 60 ± 12 , CRP grubundakilerin ise 59.5 ± 9.5 yıl idi. Kontrol ve CRP grubundaki hastaların kadın ve erkek oranları birbirine eşitti. Kontrol grubunda 3 hasta, CRP grubunda ise 4 hasta hiç sigara kullanmamıştı. Kontrol grubundaki hastaların ortalama sigara kullanım süresi 45.3 ± 27.1 paket-yıl, CRP grubundaki hastaların ise 43.3 ± 25.1 paket-yıl idi. Gruplar arasında ortalama sigara kullanım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ancak kontrol grubunda 4 hasta, CRP grubunda ise 11 hasta sigara kullanmaya devam ediyordu ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p=0,045$). Her iki grupta en sık görülen semptom nefes darlığında artış, en az görülen semptom ise ateşti. Kontrol grubunda öksürük, balgam miktarında artış ve balgam renginde koyulaşma fazla idi. CRP grubunda ise ateş ve nefes darlığında artış daha fazla görülmesine karşın gruplar arasında semptomlar açısından anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Kontrol ve CRP grubunun demografik, sigara kullanım ve semptom özellikleri

Özellikler	Kontrol grubu n (%)	CRP grubu n (%)	p
Cinsiyet			
Erkek	31 (%77,5)	31 (%77,5)	0,99
Kadın	9 (%22,5)	9 (%22,5)	
Sigaraya devam eden hasta sayısı	4 (%10)	11 (%27,5)	0,045
Hiç sigara kullanmamış hasta sayısı	3 (%7,5)	4 (%10)	0,99
Öksürük	35 (%87,5)	30 (%75)	0,15
Balgam miktarında artış	25 (%62,5)	20 (%50)	0,26
Balgam renginde koyulaşma	20 (%50)	18 (%45)	0,65
Nefes darlığında artış	38 (%95)	40 (%100)	0,49
Ateş	8 (%20)	13 (%32,5)	0,20

Kontrol grubundaki hastaların ortalama KOAH süresi 120.3 ± 109.5 ay, CRP grubundakilerin ise 120.8 ± 109.9 aydı. Her iki grup ortalama KOAH süresi, önceki yıl gelişen KOAH alevlenme sayısı ve önceki yıl KOAH alevlenme ile hastaneye yatış sayısı açısından birbirine benzerdi.

Kontrol ve CRP grubundaki hastaların kullanmakta oldukları ilaçlar Tablo 4.2’de görülmektedir. β_2 agonist ve antikolinerjik kullanımı kontrol grubunda daha fazla iken, CRP grubunda inhale kortikosteroid ve teofilin kullanımı daha fazla idi, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Evde oksijen kullanımı açısından da gruplar arasında farklılık yoktu. Her iki grupta oral kortikosteroid kullanmakta olan hasta yoktu.

Tablo 4.2. Kontrol ve CRP grubundaki hastaların kullanmakta oldukları ilaçlar.

İlaçlar	Kontrol grubu n (%)	CRP grubu n (%)	p
β_2 agonist	33 (%82,5)	31 (%77,5)	0,57
Antikolinerjik	32 (%80)	31 (%77,5)	0,78
İnhale kortikosteroid	26 (%65)	31 (%77,5)	0,21
Teofilin	15 (%62,5)	21 (%52,5)	0,36
Evde oksijen tedavisi	5 (%12,5)	5 (%12,5)	0,99

Gruplar komorbidite açısından da birbirine benzerdi. CRP grubunda komorbiditesi olan hasta sayısı daha fazla idi, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kontrol grubunda ise birden fazla komorbiditesi olan hasta sayısı daha fazla idi. Her iki grupta da en fazla görülen komorbidite hipertansiyonu (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Kontrol ve CRP grubunun komorbidite özellikleri.

Komorbidite	Kontrol grubu n (%)	CRP grubu n (%)	p
Hipertansiyon	8 (%20)	11 (%27,5)	0,43
Diabetes Mellitus	5 (%12,5)	2 (%5)	0,43
Koroner Arter Hastalığı	2 (%5)	3 (%7,5)	0,99
Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS)	1 (%2,5)	2 (%5)	0,99

Antonisen kriterlerine göre, gruplar arasında KOAH alevlenme ağırlığı açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Kontrol grubunda tip 1 (alevlenme ağırlığına göre en ağır grup) özelliklerini taşıyan hasta sayısı daha fazla iken, CRP grubunda tip 3 (alevlenme ağırlığına göre en hafif grup) özelliklerini taşıyan hasta sayısı daha fazla idi, ama bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Kontrol ve CRP grubunun KOAH alevlenme ağırlıkları.

Antonisen kriterleri	Kontrol grubu n (%)	CRP grubu n (%)	p
Tip 1 (dispne, balgam pürülansı ve volüm artışı)	19 (%47,5)	17 (%42,5)	0,65
Tip 2 (üsttekilerin ikisi)	6 (%15,0)	2 (%5,0)	0,26
Tip 3 (üsttekilerden birisi ve bir veya daha fazla minor bulgu)	15 (%37,5)	21 (%52,5)	0,17

Kontrol grubunda ortalama FEV₁ %62.07±20.57 iken CRP grubunda %65,17±21,37 olarak saptandı. KOAH ağırlığına göre gruplar arasında farklılık yoktu. Her iki grupta da hastaların çoğu GOLD'a göre evre 3 KOAH hastası idi. En ağır evre olan evre 4 KOAH hastalarından da alevlenme ağırlığı şiddetli olmayan 5 hasta kontrol, 3 hasta ise CRP grubunda idi. Evrelerine göre evre 1,

evre 2, evre 3 ve evre 4 KOAH hastalarının dağılımları bakımından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Kontrol ve CRP grubu olguların KOAH ağırlığına göre dağılımları.

KOAH ağırlığı	Kontrol grubu n (%)	CRP grubu n (%)	p
GOLD evre 1 ($FEV_1 \geq \%80$, beklenenin)	2 (%5)	4 (%10)	0,67
GOLD evre 2 ($\%50 \leq FEV_1 < \%80$, beklenenin)	10 (%25)	8 (%20)	0,79
GOLD evre 3 ($\%30 \leq FEV_1 < \%50$, beklenenin)	23 (%57,5)	25 (%62,5)	0,64
GOLD evre 4 ($FEV_1 < \%30$ veya $< \%50$ +kronik solunum yetmezliği)	5 (%12,5)	3 (%7,5)	0,71

Kontrol grubundaki hastaların BCSS anket skorlamasına göre ortalama anket skoru $8,82 \pm 2,39$ iken, CRP grubunun ise $9,37 \pm 1,67$ idi. Gruplar başvuru anındaki anket skorları açısından benzerdi (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Kontrol ve CRP grubunun başvuru anındaki BCSS anket skorları.

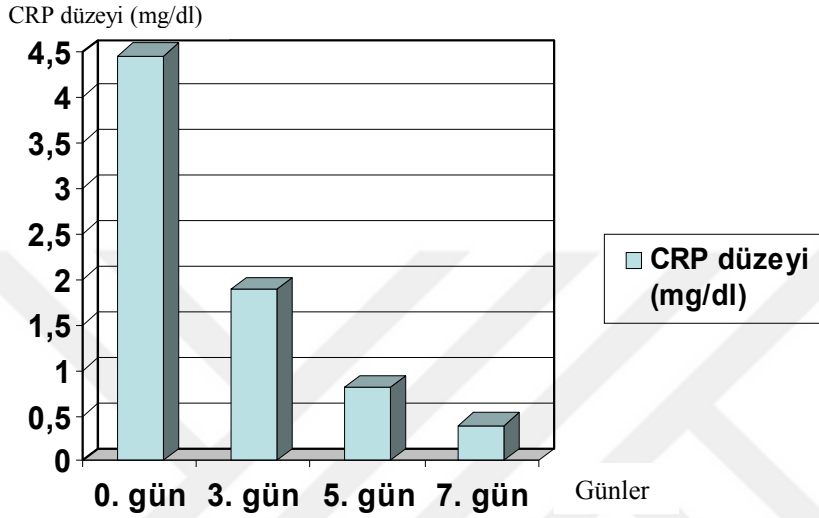
Anket skoru				
	Minimum	Maksimum	Ortalama	p
CRP grubu	5	12	$9,37 \pm 1,67$	0,31
Kontrol grubu	5	12	$8,82 \pm 2,39$	

Aşağıdaki tabloda (Tablo 4.7) hastaların başvuru anındaki vital bulguları, kan gazı değerleri ve lökosit değerlerine göre dağılımları verilmiştir. CRP grubunda 2, kontrol grubunda 1 hastanın asidozu, CRP grubunda 27, kontrol grubunda 25 hastanın hipoksemisi vardı. Hastalardan hiçbiri lökopenik değildi. CRP grubunda 18, kontrol grubunda 26 hastanın lökositozu vardı.

Tablo 4.7. Kontrol ve CRP grubunun muayene ve laboratuvar bulguları

	Kan basıncı (mmHg) n (%)	Nabız (/dk) n (%)	Solunum sayısı(/dk) n (%)	SpO ₂ (%) n (%)	pH	PO ₂ (mmHg)	PCO ₂ (mmHg)	Lökosit sayısı (/mm ³)
CRP grubu	Hipertansiyon 15 (%37,5)	Taşikardi 12 (%30)	Takipne 26(%65)	SpO ₂ ≥%90 17(%42,5)	Asidoz 2(%5)	Hipoksemik 27(%67,5)	Hiperkapnik 13(%32,5)	Lökositoz 18(%45)
	Normotansiyon 23 (%57,5)	Normal 28 (%70)	Normal 14(%35)	SpO ₂ <%90 23(%57,5)	Nonasidoz 38(%95)	Normal 13(%32,5)	Normal 25(%62,5)	Normal 22(%55)
	Hipotansiyon 2 (%5)	Bradikardi yok	Bradipne yok				Hipokapnik 2(%5)	Lökopenik yok
Kontrol grubu	Hipertansiyon 10 (%25)	Taşikardi 11 (%27,5)	Takipne 34(%85)	SpO ₂ ≥%90 20(%50)	Asidoz 1(%2,5)	Hipoksemik 25(%62,5)	Hiperkapnik 16(%40)	Lökositoz 26(%65)
	Normotansiyon 30 (%75)	Normal 29(%72,5)	Normal 6(%15)	SpO ₂ <%90 20(%50)	Nonasidoz 39(%97,5)	Normal 15(%37,5)	Normal 20(%50)	Normal 14(%35)
	Hipotansiyon yok	Bradikardi yok	Bradipne yok				Hipokapnik 4(%10)	Lökopenik yok

Tüm hastaların semptom, vital bulgular ve laboratuvar sonuçlarının KOAH alevlenme ağırlığı ile ilişkisi incelendi. KOAH alevlenme ağırlığının sadece pH ile negatif ve PCO₂ ile pozitif korelasyon gösterdiği görüldü. Semptomlar, vital bulgular ve lökosit sayısı ile KOAH alevlenme ağırlığı arasında bir korelasyon olmadığı saptandı.



Grafik 4.1. CRP grubunda 0, 3, 5 ve 7. günde saptanan ortalama serum CRP düzeyleri.

CRP grubunda ilk başvuru anında hastaların ortalama CRP değeri $4,46 \pm 6,26$ mg/dl idi (Grafik 1). Maksimum CRP değeri 26,3 mg/dl, minimum 0,21 mg/dl idi. 5. günde ortalama CRP değeri ≤ 1 mg/dl oldu (Tablo 4.8). CRP grubundaki 40 hastanın 28'inde (%70) başvuru anında CRP değeri >1 mg/dl idi. Bu hastaların 8 (%28)'inin 3. gün, 8 (%28)'inin 5. gün, 4 (%14)'ünün 7. gün CRP değerleri ≤ 1 mg/dl oldu.

Tablo 4.8. CRP grubunun serum CRP değerleri.

	CRP değeri (mg/dl)		
	Minimum	Maksimum	Ortalama
0.gün	0,21	26,30	$4,46 \pm 6,26$
3.gün	0,00	11,47	$1,89 \pm 2,50$
5.gün	0,00	6,85	$0,81 \pm 1,41$
7.gün	0,00	4,30	$0,40 \pm 0,93$

Hastalardan antibiyotik tedavisine başlamadan balgam örneği alındı. Balgam örneği veremeyen CRP grubunda 23, kontrol grubundaki 28 hastanın ya balgamı yoktu, ya da balgam örneklerini antibiyotik tedavisine başladıktan sonra vermiş oldukları için balgamları değerlendirmeye alınmadı. Balgam örneklerinde en fazla *H.influenzae* üredi. Bir hastada *Candida albicans* üredi, bu hasta nötropenik olmadığı için balgam kültür sonucu kontaminasyon olarak değerlendirildi ve antibiyoterapisi değiştirilmedi (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Kontrol ve CRP grubunun balgam kültür sonuçları.

Balgam kültür	CRP grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)
<i>H.influenzae</i>	2 (%5)	1 (%2,5)
<i>S.pneumoniae</i>	1 (%2,5)	-
<i>P. aeruginosa</i>	1 (%2,5)	-
<i>Candida albicans</i>	1 (%2,5)	-
Patojen üremedi	10 (%25)	5 (%12,5)
Numune uygun değil	2 (%5)	6 (%15)
Balgam veremeyen	23 (%57,5)	28 (%70)

Kontrol grubunda 24 (%60) hastaya, CRP grubunda ise 28 (%70) hastaya antibiyotik verildi (Tablo 4.10). Her iki grupta da en fazla kullanılan antibiyotik oral amoksisilin-klavulonat idi. İkinci sırada oral levofloksasin vardı (Tablo 4.11). KOAH alevlenme ağırlığı tip 3 olup, kontrol grubunda olsaydı antibiyotik kullanmayacak olan ama CRP grubunda olduğu için antibiyotik önerilen 12 hasta vardı. 2. hafta ve 3. ayda yapılan değerlendirmelerde 12 hastanın tamamında klinik başarı elde edildi. KOAH alevlenme ağırlığı tip 1 olup, kontrol grubunda olsaydı antibiyotik kullanacak olan, ama CRP grubunda olduğu için antibiyotik önerilmeyen 3 hasta vardı. 2. hafta ve 3. ayda yapılan değerlendirmelerde 3 hastanın tamamında klinik başarı elde edildi.

Tablo 4.10. Kontrol ve CRP grubunun antibiyotik kullanım özellikleri.

	Antibiyotik kullanan	p
Kontrol grubu n (%)	24 (%60)	0,34
CRP grubu n (%)	28 (%70)	

Tablo 4.11. Kontrol ve CRP grubunda kullanılan antibiyotiklerin dağılımları.

	Kontrol grubu n (%)	CRP grubu n (%)
Amoksisilin klavulonat tb	15 (%37,5)	11 (%27,5)
Ampisilin sulbaktam flk	4 (%10)	3 (%7,5)
Moksifloksasin flk	-	2 (%5)
Moksifloksasin tb	-	3 (%7,5)
Levofloksasin tb	10 (%25)	5 (12,5)
Levofloksasin flk	3 (%7,5)	1 (%2,5)
Klaritromisin flk	3 (%7,5)	2 (%5)
Klaritromisin tb	1 (%2,5)	1 (%2,5)
Piperasilin Tazobaktam flk	3 (%7,5)	-
Sefazolin flk	-	1 (%2,5)

Kontrol grubunda ortalama antibiyotik kullanım süresi $3,83 \pm 3,41$ gün olarak saptandı. CRP grubunda ise ortalama antibiyotik kullanım süresi $3,52 \pm 3,13$ gün idi. Her iki grup arasında ortalama antibiyotik kullanım süreleri açısından farklılık yoktu (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Kontrol ve CRP grubu antibiyotik kullanım süreleri.

Antibiyotik kullanım süresi (gün)				
	Minimum	Maksimum	Ortalama	p
CRP grubu	0	7	$3,52 \pm 3,13$	0,44
Kontrol grubu	0	13	$3,83 \pm 3,41$	

Kontrol grubunda ortalama hastanede kalış süresi $5,65 \pm 5,04$ gün, CRP grubunda ise $5,85 \pm 3,60$ gün idi. Gruplar arasında hastanede kalış süreleri açısından farklılık yoktu (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Kontrol ve CRP grubu olguların hastanede yatış süreleri.

Hastanede yatış süresi (gün)				
	Minimum	Maksimum	Ortalama	p
CRP grubu	0	21	$5,85 \pm 3,60$	0,54
Kontrol grubu	0	24	$5,65 \pm 5,04$	

KOAH alevlenme sonrası 2. haftada yapılan değerlendirmede; CRP grubunda antibiyotik tedavisi almış olan 28 (%70) hastanın 6'sı taburcu olduktan sonra tekrar alevlenme yaşadı. Bu 6 hastadan beşi bu şikayetlerden dolayı

hastaneye başvurdu. Hiçbirinin YBÜ'ne yatış gereksinimi olmadı. Dört hastaya tekrar antibiyotik tedavisi başlandı. Sonuç olarak CRP rehberliğinde antibiyotik kullanılmış olan 28 hastanın 17'si başarı ile tedavi edildi. CRP rehberliğinde hiç antibiyotik tedavisi vermediğimiz 12 hastadan sadece biri taburcu olduktan sonra tekrar alevlenme yaşadı. Bu hasta bu şikayetinden dolayı hastaneye başvurmadı. Sonuç olarak 11 hasta CRP rehberliğinde başarı ile tedavi edildi.

KOAH alevlenme sonrası 2. haftada yapılan değerlendirmede kontrol grubu bulguları ise şöyle idi; standart yaklaşıma göre antibiyotik önerilen 24 hastanın hiçbirisi atak yaşamadı. 20 hasta başarı ile tedavi edildi. Antibiyotik önerilmeyen 16 hastanın ikisi tekrar alevlenme yaşadı. Bu iki hasta da bu şikayetlerle hastaneye başvurdu. Biri YBÜ'ne yatırıldı ve bu hasta kaybedildi. Standart yaklaşıma göre antibiyotik verilmeden tedavi edilen 16 hastanın 13'ünde klinik başarı sağlandı.

KOAH alevlenme nedeniyle standart yaklaşıma uygun veya CRP rehberliğinde tedavi verdiğimiz hastaların 2 hafta sonra yaptığımız değerlendirmesinde; gruplar arasında tekrar alevlenme, hastaneye başvuru, YBÜ'ne yatış gereksinimi ve klinik başarı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Kontrol ve CRP grubunun 2.hafta kontrol özellikleri.

	Kontrol grubu n (%)	CRP grubu n (%)	p
Atak sayısı	2 (%5)	7 (%17,5)	0,15
Hastane başvurusu	2 (%5)	5 (%12,5)	0,43
YBÜ'nde yatış gereksinimi	1 (%2,5)	-	-
Acil başvurusu	1 (%2,5)	6 (%15)	0,10
Antibiyotik kullanımı	2 (%5)	5 (%12,5)	0,43
Klinik durum (başarılı)	33 (%82,5)	28 (%70)	0,18

KOAH alevlenme sonrası 3. ayda yapılan değerlendirmede; CRP grubunda antibiyotik tedavisi almış olan 28 (%70) hastadan 11'i taburcu olduktan sonra tekrar alevlenme yaşadı. Bu hastalardan hiçbirinin YBÜ'ne yatış gereksinimi olmadı. Tamamına tekrar antibiyotik tedavisi başlandı. CRP rehberliğinde antibiyotik kullanılmış olan 28 hastanın 23'ü başarı ile tedavi edildi.

CRP rehberliğinde hiç antibiyotik tedavisi vermediğimiz 12 hastanın üçü taburcu olduktan sonra tekrar alevlenme yaşadı. Bu hastaların hiçbirinin YBÜ'ne yatış gereksinimi olmadı. Üç hastaya da antibiyotik tedavisi verildi. Sonuç olarak, 12 hastadan 10'u CRP rehberliğinde başarı ile tedavi edildi.

KOAH alevlenme sonrası 3. ayda yapılan değerlendirmede kontrol grubu bulguları ise şöyle idi; standart yaklaşıma göre antibiyotik önerilen 24 hastanın 6'sında atak yaşandı. Altı hastadan sadece birinin YBÜ'ne yatış gereksinimi oldu. İkisine tekrar antibiyotik verildi. 24 hastanın 21'inde klinik başarı sağlandı. Standart yaklaşıma göre antibiyotik önerilmeyen 16 hastadan biri tekrar alevlenme yaşadı. Bu hastaya antibiyotik verilmedi. Standart yaklaşıma göre antibiyotik verilmeden tedavi edilen 16 hastanın 15'inde klinik başarı sağlandı. 3 aylık takip boyunca bir hasta kaybedildi. Bu hasta standart yaklaşıma göre ilk başvuruda antibiyotik tedavisi verilen grupta yer alıyordu.

KOAH alevlenme nedeniyle standart yaklaşıma uygun veya CRP rehberliğinde tedavi verdiğimiz hastaların 3 ay sonra yaptığımız değerlendirmesinde; gruplar arasında tekrar alevlenme, hastaneye başvuru, YBÜ'ne yatış gereksinimi ve klinik başarı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi (Tablo 4.15). Her iki grubun 3 aylık takip süresince gelişen KOAH alevlenme sayıları benzer olmasına karşın, 3. ayda yapılan değerlendirmede antibiyotik kullanan hasta sayısı CRP grubunda daha fazla idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,001$).

Tablo 4.15. Kontrol ve CRP grubunun 3.ay kontrol özellikleri.

	Kontrol grubu n (%)	CRP grubu n (%)	p
Atak sayısı	7 (%17,5)	14 (%35)	0,075
YBÜ'de yatış gereksinimi	1 (%2,5)	-	-
Antibiyotik kullanımı	2 (%5)	14 (%35)	0,001
Klinik durum (başarılı)	36 (%90)	33 (%82,5)	0,33
3 ay içinde ölüm	1 (%2,5)	-	

5. TARTIŞMA

KOAH alevlenmesi ‘hastalığın doğal seyri esnasında, günlük olağan değişimlerin ötesinde, nefes darlığı, öksürük ve (ya) balgamdaki değişikliklerle karakterize olan, tedavide değişiklik gerektirecek kadar belirgin, akut olaylar’ olarak tanımlanmaktadır (45,86). KOAH alevlenme tanımında yer alan bulgular subjektiftir. Alevlenmeyi tespit etmek için kullanılabilecek özgül bir tanı yöntemi yoktur. Alevlenme tanısının tamamen hastanın verdiği subjektif yakınmalara bağlı olması ve doktor tarafından teşhisin objektif olarak ortaya konulamaması, bazen KOAH’taki günlük değişimlerin KOAH alevlenmedeki yakınmalarla karıştırılmasına, bazen de KOAH alevlenmenin günlük semptom değişikliğine benzetilerek tedavi verilmemesine ya da geç tedaviye başlanmasına neden olabilmektedir (3).

Alevlenmelerin objektif olarak tespit edilmesi için biyolojik bir belirtece gereksinim vardır. Artmış semptomlarla başvuran KOAH’lı hastalarda yapılmış bir çalışmada, 36 biyolojik belirteçten, alevlenmeyi günlük semptom değişikliklerinden ayırmaya yarayan en etkili belirtecin CRP olduğu tespit edilmiştir (3). Majör semptom yok iken, CRP tek başına alevlenmeyi tespit etmek için yeterince duyarlı ve özgül değildir. Stabil dönemde de devam etmekte olan düşük düzeydeki inflamasyona bağlı olarak CRP düzeyleri yüksek olabilmektedir. Bu nedenle ancak alevlenmeyi düşündüren subjektif bulgulara ek olarak, artmış CRP düzeyinin tespit edilmesi halinde, güvenilir bir şekilde alevlenme teşhisi konulabilir. Bir major semptom ve CRP yüksekliği varlığında KOAH alevlenme tanısının konulabileceği konusunda otörler de hem fikirler (106). CRP’den KOAH alevlenmeyi günlük semptom değişikliklerinden ayırt etmek için faydalanabildiğimize göre, ‘CRP’nin günlük semptom değişikliklerini gerçek KOAH alevlenmesinden ayırarak, gereksiz alevlenme tedavilerinin önüne geçeceği ve böylelikle KOAH alevlenme tedavi maliyetini azaltabileceği’ öne sürülebilir. Peki CRP kullanılarak, gerçek KOAH alevlenmelerinde antibiyotik ihtiyacı olanlarla olmayanların ayırt edilebilmesi, gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilebilmesi ve böylece KOAH alevlenme tedavi maliyetinin daha da fazla düşürülebilmesi sağlanabilir mi?

CRP dışında bakteriyel-viral enfeksiyon ayırımında kullanılabilecek başka bir biyolojik belirteç ise prokalsitonindir. Genel olarak prokalsitoninin bakteriyel enfeksiyonları tespit etmekte daha sensitif olduğu ileri sürülmektedir (104). Yakın dönemde Johannes ve ark.'ları tarafından yapılmış olan bir çalışmada daha önceden bilinenin tersine, düşük prokalsitonin düzeyine sahip hastaların da antibiyotik tedavisinden fayda gördüğü, CRP'nin KOAH alevlenmelerinde antibiyotik tedavisinden fayda görecektir hastaları tespit etmekte daha değerli bir belirteç olabileceği öne sürülmüştür (105). Diğer taraftan, KOAH nedenli sağlık harcamalarının %25–50'si gibi önemli bir kısmını oluşturan KOAH alevlenmesinde tedavi maliyetini düşürmek için kullanılan yöntemin ucuz ve kolay ulaşılabilir olması gerekir ki prokalsitonin CRP'ye göre daha pahalı ve her yerde bulunmayan bir biyolojik belirteçtir.

Yaklaşık 30 yıldır, KOAH alevlenmede antibiyotikler kullanılmaktadır. Antibiyotik endikasyonunu belirleme açısından en sık referans alınan araştırma, 1987'de yayınlanan Anthonisen'in çalışmasıdır (51). Bu çalışmada hastalar antibiyotik ve plasebo tedavisine randomize edilmiş; antibiyotik tedavisinden en fazla yarar gören Tip 1 (nefes darlığı, balgam miktarında ve pürülansında artış olan hastalar) olmuştur. Tip 3'te (üç ölçütten sadece birini taşıyan hastalar) antibiyotik ve plasebo alanlarda klinik olarak bir fark tespit edilmemiştir. Tip 2'de (üç ölçütten ikisini taşıyan hastalar) ise klinik olarak sınırlı, ancak istatistiksel olarak anlamsız fark olduğu saptanmıştır. Bu çalışmaya dayanarak bugün pek çok rehberde, üç semptomun tümüne sahip hastalara antibiyotik tedavisi başlanması, iki semptomu olanlarda antibiyotik seçeneğinin dikkate alınması, bu iki semptomdan biri balgam pürülansı ise, antibiyotik verilmesi, tek bir semptomu olan ve balgam pürülansı olmayan hastalarda antibiyotik kullanılmaması önerilmektedir. Artmış öksürük ve pürülan balgam ile seyreden KOAH alevlenmelerinde antibiyotiklerin etkinliğini araştırarak çalışmaların derlendiği bir meta-analizde; antibiyotiklerin mortaliteyi %77 ve tedavi başarısızlığı oranını %53 azalttığı, ancak diyare insidansında küçük bir artışa neden olduğu belirlenmiştir (87). Antibiyotikler genel olarak, hava yolu obstrüksiyonunun ve alevlenmenin şiddetli olduğu olgularda daha yararlı olmaktadır (58,89). Tedavi başarısızlığı ve alevlenme nüksü riski yüksek olan olgularda daha yoğun

antibiyotik tedavisi önerilmektedir (68). Antibiyotik kullanımının invaziv bakteriyel enfeksiyonu olanlarda ve ağır alevlenmesi olanlarda özellikle etkili olduğu bilinmektedir. Alevlenme nedeniyle mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda, antibiyotik verilmediğinde mortalitenin arttığı ve hastane kökenli pnömoni gelişme riskinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle, mekanik ventilasyon uygulanan ciddi alevlenmesi olan hastalara da antibiyotik verilmesi önerilmektedir (58). Buna karşın Antonisen klavuzluğunda verilen KOAH alevlenme tedavilerinde, antibiyotik kullanılan ve kullanılmayan grupların klinik başarı açısından benzer oldukları, antibiyotik kullanımının çok küçük bir faydası olduğu pek çok metaanalizde görülmüştür. KOAH alevlenmesi olan hastaların sadece %20'sinin antibiyotiklerden yararlandığını öne süren yayınlar da bulunmaktadır (85). Yapılan metaanalizler doğrultusunda, Antonisen kriterlerinin antibiyotik tedavisinden fayda görecektir hastalar ile fayda görmeyecek hastaları ayırt etmekte yeterince duyarlı olmadığı öne sürülmektedir.

KOAH alevlenmelerinde gereksiz antibiyotik kullanımından ancak bakteriyel enfeksiyon nedenli alevlenmeleri, viral enfeksiyonlar ve enfeksiyon dışı KOAH alevlenme nedenlerinden ayırt edebildiğimiz taktirde kaçınılabiriz. Klinik bulgular bu ayrımı yapmakta yetersiz görünüyor. Daha önce yapılmış 'alt solunum yolu enfeksiyonlarında CRP düzeyi' ile ilgili pek çok çalışmada, bakteriyel enfeksiyonlarda CRP'nin viral enfeksiyonlara göre anlamlı yüksek olduğu görülmüştür. Dev ve ark.'ları bu durumun KOAH alevlenmesinde de geçerli olabileceğini gösteren bir çalışma yapmış ve kanıtlanmış bakteriyel enfeksiyonu olan hastaların CRP düzeylerinin belirgin olarak daha yüksek olduğunu saptamışlardır (95). Peki CRP bize antibiyotik gereken KOAH alevlenmelerini tespit etmekte yardımcı olabilir mi? KOAH alevlenmelerinde gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınmak için CRP'den faydalanabilir miyiz?

Bu amaçla yaptığımız şimdiki çalışmada, çalışmaya aldığımız kontrol grubundaki hastaların yaş ortalamasını 60 ± 12 , CRP grubundaki hastaların yaş ortalamasını ise 59.5 ± 9.5 olarak saptadık. Biliyoruz ki, KOAH hastaları, FEV₁ değeri 1.5 lt'nin altına düşüp egzersiz dispnesi başladıktan sonra tanı alırlar ve tanı anında çoğunlukla 45 yaşın üzerindedirler. Bizim çalışmamızda da hastalarımızın tamamı 45 yaşın üzerindeydi ve bu özelliği ile hastalarımız genel

olarak toplumdaki KOAH'lı hastaları temsil ediyordu. Çalışmamızda yer alan hastaların %77.5'i erkek, %22.5'i kadındı. Erkek sayısı kadın sayısının yaklaşık 3.4 katı idi. Tüm dünyada KOAH'lı kadın sayısı erkeklere oranla daha fazla artmaktadır, ancak hala KOAH'lı erkek sayısı kadın sayısından daha fazladır. KOAH'lı hastalarla ilgili yapılmış pek çok çalışmada da erkek sayısı kadın sayısından fazla olmuştur.

Son bir yıl içinde üçten fazla alevlenme olmasının, KOAH alevlenmelerinde tedavi başarısızlığı ve erken nüks için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Fan ve ark.'ları daha sık alevlenme geçiren, hastanede sık yatan hastaların rehospitalizasyon riskinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (107). KOAH'ta hastalığın süresi arttıkça alevlenmeye bağlı yatışlar da artar. Bizim çalışmamızda, kontrol ve CRP grupları arasında ortalama KOAH süresi, önceki yıl yaşadıkları KOAH alevlenme sayısı ve KOAH alevlenme nedeniyle hastaneye yatış sayıları açısından bir fark yoktu.

Sigara bilinen en önemli KOAH nedenidir. KOAH'lı hastaların birçoğunda eşlik eden başka risk faktörleri de olmakla birlikte, olguların %70-80'inde ön planda sigaranın sorumlu olduğu düşünülmektedir (108). Bizim çalışmamızda da KOAH için ana risk faktörü sigara idi. KOAH'lı 280 olgunun sigara içme özelliklerinin incelendiği bir çalışmada, olguların ortalama sigara tüketiminin 47.9 ± 25.63 paket-yıl olduğu saptanmıştır (109). Bizim çalışmamızda ki hastaların ortalama sigara tüketimi kontrol grubunda 45.3 ± 27.1 paket-yıl, CRP grubunda ise 43.3 ± 25.1 paket-yıl idi ve daha önce yapılmış çalışmalarla benzer olduğu görüldü. Kontrol grubunda sadece 3 (%7.5), CRP grubunda ise 4 (%10) hasta hiç sigara içmemişti. CRP grubunda sigara içmeye devam eden hasta sayısı kontrol grubuna göre anlamlı fazla idi. Sigara maruziyetinin alevlenme nedeniyle hastane yatışlarını arttırdığı bilinmektedir (79). Bizim çalışmamızda, CRP ve kontrol grubu arasında, hem 2. haftada hem de 3. ayda yaptığımız kontrollerde alevlenme nedeniyle hastaneye yatış sayısı açısından anlamlı bir fark yoktu. CRP grubunda daha fazla sayıda hastanın sigara maruziyetinin devam ediyor olmasından dolayı, KOAH alevlenme nedeniyle hastaneye yatışı sayısının daha fazla olması beklenebilirdi.

Hastalık evresi arttıkça, inflamasyon yoğunluğu artmakta ve kardiyovasküler patolojilerin de gelişimi hızlanmaktadır (80). KOAH'da koroner arter hastalığı, inme ve ani ölüm riski artmıştır. KOAH ile koroner arter hastalığı arasında, sigara içimi, sedanter yaşam ve ileri yaş gibi ortak risk faktörleri vardır (81). KOAH'lı olgularda, özellikle hastalığın ileri evrelerinde ve artan yaşla birlikte uyku bozukluklarının görülme sıklığı artar. KOAH ile OSAS birlikteliği (overlap sendrom) KOAH'lı hastalarda en sık görülen uyku bozukluğudur. KOAH ve uyku bozukluklarına kardiyovasküler sistem hastalıklarının da eşlik etmesi, etyolojide sistemik inflamasyonun önemli rol oynadığını düşündürmektedir (82). KOAH'daki sistemik inflamasyon sonucu açığa çıkan proinflamatuvar sitokinler, insülin reseptörlerini bloke ederek insülin direncinin ortaya çıkmasına neden olur. KOAH'lı olgularda diabetes mellitus ve kardiyovasküler sistem hastalığının birlikteliği, metabolik sendrom sıklığını yansıtmaktadır. Hafif KOAH'da bile diabetes mellitusun yaklaşık 1.5 kat arttığı bildirilmektedir (83). Bizim çalışmamızda da KOAH'lı hastalarda görülebilen hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diabetes mellitus, obstrüktif uyku apne sendromu gibi komorbiditeler mevcuttu. Komorbiditelerin (özellikle kalp hastalığı) bulunması, KOAH alevlenmelerinde tedavi başarısızlığı/erken nüks için bir risk faktörüdür. Her iki grupta kalp hastalığı oranı birbirine benzerdi. Çalışmamızda yer alan hastaların diğer komorbiditelerinin çalışmamızı nasıl etkilediğini bilmiyoruz, ancak grupların komorbidite dağılımlarının benzer olmasından dolayı benzer şekilde etkilenmiş olduklarını düşünüyoruz.

Komorbid hastalıklar, KOAH'ın ağırlığını ve prognozunu olumsuz yönde etkiler. Hava yolu obstrüksiyonunun şiddeti arttıkça, komorbiditelerin hastaneye yatış riskini, mortaliteyi ve sağlık harcamalarını da artırdığı bilinmektedir (45). KOAH ve komorbiditeler arasındaki yakın ilişkiyi açıklayan bir görüşe göre, KOAH'lı hastalarda komorbiditeler, akciğerlerde gerçekleşen inflamatuvar sürecin sistemik dolaşıma adeta 'taşması' ile gelişen sistemik etkiler sonucu oluşur. Bizim çalışmamızda, kontrol grubundaki hastaların %40'ında, CRP grubundaki hastaların %45'inde komorbidite vardı. Her iki grup arasında komorbiditeler açısından anlamlı bir fark olmamasına karşın, CRP grubundaki hastaların komorbidite oranlarının daha fazla olması bu gruptaki hastalarda var olan sistemik

inflamasyonun daha fazla olabileceğini, dolayısıyla bu hastaların stabil dönemlerinde bile sistemik inflamasyon belirteci olan CRP düzeylerinin yüksek olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, KOAH'ta stabil dönemde görülen düşük düzeydeki kronik inflamasyonun etkisi ile serum CRP düzeylerinde minör bir artış olur ve genellikle CRP 0,3-1 mg/dl seviyesine kadar yükselir (110). KOAH alevlenmelerde beklenen CRP değerleri ise daha yüksektir. Biz çalışmamızda CRP için cut-off değer olarak 1 mg/dl'yi aldık, böylelikle stabil dönemde bile varolan düşük düzeydeki kronik inflamasyona bağlı gelişen CRP yüksekliklerinin çalışmamızı etkilemesini engellemeyi hedefledik. Çalışmamızda CRP düzeyini ölçmek için turbidimetrik yöntemi kullandık. Hedefimiz minör CRP yüksekliklerini tespit etmek olmadığı için 'yüksek-sensitif CRP (hs-CRP)' testini kullanmadık. Yüksek-sensitif CRP testi düşük düzeydeki inflamasyon sonucu gelişen düşük CRP yüksekliklerini (0,3-1 mg/dl) tespit etmek için kullanılan bir testtir. Alevlenmelerde, düşük düzeydeki inflamasyonun aksine CRP düzeyi oldukça yüksek seviyelere ulaşır. Bu seviyeler için hs-CRP testine ihtiyaç olmadığı ve turbidimetrik yöntem yeterli olduğu için biz çalışmamızda turbidimetrik yöntemi kullanmayı tercih ettik.

Fransa'da KOAH alevlenme ile acil servise başvuran 791 hastanın incelendiği bir çalışmada, dispnede artış %99.2, balgam pürülansında artma %42.6, balgam miktarında artma %59.7 ve öksürük %78.1 oranında görülmüştür (111). Bizim çalışmamızda ise en çok karşılaştığımız semptom nefes darlığında artış (CRP grubunda %40, kontrol grubunda %35) , en az karşılaştığımız semptom ise ateş (CRP grubunda %13, kontrol grubunda %8) idi.

Semptomlar KOAH alevlenme ağırlığını belirlemek için kullanılmaktadır, Antonisen kriterleri semptoma dayalıdır ve balgam pürülansında artış antibiyotik başlanmasını gerektiren bir semptomdur. Kontrol grubunda KOAH alevlenmesi geçiren 121 hastada yapılan bir çalışmada, yeşil-pürülan balgamı olan hastaların %84'ünde, beyaz-mukoid balgamı olan hastaların ise %38'inde balgam bakteri kültürlerinin pozitif olduğu bildirilmiştir. Bu bulgulara dayanarak araştırmacılar, alevlenme döneminde yeşil (pürülan) balgamın bakteriyel bir alevlenmeyi göstermede duyarlılığını %94.4, özgüllüğünü %77 olarak bildirmişlerdir (112). Çalışmamızda CRP grubunda 20 (%50), kontrol grubunda 24 (%60) hastanın

balgam pürülansında artış semptomu vardı. CRP grubunda antibiyotik kullanım oranı %70 idi. Bu hastalara Antonisen kriterlerine göre antibiyotik verilmiş olsaydı bu oran %50 olacaktı.

KOAH hafif alevlenmelerde balgam kültüründe %30 oranında üreme saptanırken, solunum desteği gereken alevlenmelerde %70 oranında üreme saptanabilmektedir (34-36). KOAH'ta atakların %40-60'ında balgamda bakteriler izole edilmektedir. En sık görülen üç bakteri sıklık sırasına göre *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ve *S. pneumoniae*'dir. 1983-1996 yılları arasında yapılan bir meta-analizde, *M. catarrhalis* enfeksiyon riskinin arttığı, ikinci en sık neden haline geldiği, *S. pneumoniae* insidansının yaygın kullanılan aşısına bağlı olarak azaldığı belirlenmiştir. *H. influenza* alevlenmelerin %30-70'inden sorumludur (110). Daha az sıklıkla fakat özellikle $FEV_1 < \%50$ hastalarda ve ağır ataklarda *P. aureginosa* da görülebilmektedir (113). Soler ve arkadaşları 50 KOAH'lı yoğun bakım hastasının %42'sinde bakteriyel enfeksiyon tespit etmişler, bunların da %28'inde *P. aureginosa* olduğunu saptamışlardır (114). $FEV_1 < 35$ olan hastalarda %63 oranında gram-negatif bakteri bulunmuştur (115). Yine sigara içmeye devam eden ve $FEV_1 < \%50$ olgularda *H. influenzae* sıklığı fazladır (116). Bizim çalışmamızda, CRP grubunda %12.5, kontrol grubunda ise %2.5 üreme oldu. Bu oranlar beklenen üreme oranlarına göre oldukça düşüktür. Bu durum bizim balgam örneği alma ve laboratuvara ulaştırma koşullarımızdan kaynaklanmış olabilir.

Daha önce yapılan pek çok çalışmada, KOAH alevlenmelerinde CRP değerlerinin çok farklı düzeylerde olabildiği görüldü. Hurst ve ark.'ları KOAH alevlenme tespitinde duyarlılık ve özgüllüğünün optimum olabilmesi için farklı CRP cut-off değerlerinin kullanılabileceğini ileri sürmüşler (112). CRP cut-off değerinin 27.6 mg/L olması halinde özgüllüğü %90'a ulaşırken, duyarlılığı %40'a düşmüştür (3). Bircan ve ark.'ları daha yakın bir zamanda KOAH alevlenmeyi tespit etmek için CRP cut-off değeri olarak 10 mg/L almışlar ve duyarlılığı %72.5, özgüllüğü %100 saptamışlar (100). Stolz ve ark.'ları ise, alt solunum yolu enfeksiyonu ile başvuran ve antibiyotik gereksinimi olan 243 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, bakteriyel enfeksiyonu tespit etmek için CRP cut-off değerinin 50 mg/L alınması halinde duyarlılığının %93.8 olduğunu

göstermişlerdir (94). Weis ve Almdal'ın yaptıkları çalışmada, KOAH alevlenmesi olan 166 hastanın %30'unun CRP değerleri normal, artmış balgam pürülansı olan 51 hastanın ortalama CRP değeri 45 mg/L, eşlik eden infiltrasyonu bulunan 51 hastanın ise ortalama CRP değeri 97 mg/L olarak tespit edilmiş (4). Viral alt solunum yolu enfeksiyonlarında CRP'nin her zaman 8 mg/L'yi geçmediği, pik değerlerinin sıklıkla 10-50 mg/L olduğu, influenza ve adenovirus enfeksiyonlarında daha yüksek seviyelerde olabileceği, çok nadiren 100 mg/L'yi geçebileceği, hastalığın 4. gününde CRP değerinin genellikle hızla düştüğü, 10. gününde sıklıkla <10 mg/L olduğu, yüksek CRP değerlerinin (>100 mg/L) ciddi bakteriyel enfeksiyonu gösterdiği bildirilmiştir (96). Alt solunum yolu enfeksiyonlarında CRP <10 mg/L olduğunda genellikle antibiyotik tedavisinden kaçınılmaktadır. Bazı klavuzlarda hafif yüksek CRP değerlerinin (20-39 mg/L) genellikle viral enfeksiyonlarla ilişkili olduğu ancak bunun kesin olmadığı, belirgin yüksek CRP değerlerinin (40-99 mg/L) genellikle bakteriyel enfeksiyonlara, çok yüksek CRP değerlerinin (>100 mg/L) ise hemen her zaman bakteriyel enfeksiyonlara bağlı olduğu belirtilmektedir. CRP <1 mg/dl olması viral enfeksiyon lehine iken, >1 olması her zaman bakteriyel enfeksiyon lehine değildir (78). Biz çalışmamızda, CRP için cut-off değer olarak 1mg/dl'yi aldık ve CRP >1 mg/dl olduğunda antibiyotik tedavisi başladık. Oysa ki bakteriyel enfeksiyonu öngörmek için CRP $\geq$ 5 mg/dl kabul etmiş olsaydık, muhtemelen daha az sayıda viral nedenli KOAH alevlenme için antibiyotik tedavisi vermiş olacaktık. Diğer taraftan bazı bakteriyel nedenli alevlenmeleri de atlamış olacaktık.

KOAH alevlenme sırasındaki CRP değişiklikleri ve tedavi ile ilişkisi pek çok çalışmada değerlendirilmiştir. Spruit ve ark.'ları KOAH alevlenme ile başvuran hastalarda bir ve üç gün arasında ve üç ile sekiz gün arasında CRP düzeyinde anlamlı düşüş tespit etmişler (97). Daha yakın zamanda, Stolz ve ark.'ları CRP düzeylerinin, KOAH alevlenme sırasında belirgin arttığını, takipte adım adım düştüğünü, 14. gün ve 6 ay sonra stabil dönemdeki düzeylere ulaştığını tespit etmişler (94). Diğer taraftan kortikosteroidlerin CRP düşüşü üzerine etkisi hala net değildir. Bazı araştırmacılar inhale kortikosteroidlerle tedavi edilen hastaların CRP düzeylerinin daha düşük olduğunu raporlarken, Torres ve ark.'ları

bu hastaların CRP düzeylerinde bir fark olmadığını belirtmişlerdir (101). Benzer tartışma sistemik steroid için de geçerlidir. Noguera ve ark.'ları KOAH alevlenme nedeniyle intravenöz kortikosteroid tedavisi almış olan hastaların iyileşme dönemlerinde CRP düzeylerinde anlamlı bir fark bulmazken (102), Sin ve ark.'ları oral steroid alanlarda CRP düzeyinde %63 azalma tespit etmişlerdir (103). Yaptığımız çalışmada biz de tedavi ile birlikte CRP değerlerinde düşme tespit ettik. Başvuru anında ortalama CRP değeri $4,46 \pm 6,26$ mg/dl iken, 3. gün bu değer $1,89 \pm 2,50$ mg/dl'ye kadar geriledi. Bu azalma 5. gün ve 7. gün de devam etti. Çalışmamızda yer alan kontrol ve CRP grubundaki tüm hastalara 10 gün süre ile sistemik steroid tedavisi verdik. Sistemik steroid CRP düzeyini etkilemiş olsa bile bu etkinin her iki grupta benzer olduğunu ve çalışmamızda bir yanlılık yaratmadığını söyleyebiliriz.

Çalışmamızın, KOAH alevlenmesinde antibiyotik tedavisinin CRP rehberliğinde verildiği ilk çalışma olduğu söylenebilir. Daha önce solunum yolu enfeksiyonlarında antibiyotik tedavisi ile ilgili yapılmış pek çok çalışmada antibiyotik tedavisine başlayıp başlamama konusunda CRP'den faydalanılmıştır. Biz çalışmamızda, KOAH alevlenmelerinde hem antibiyotik tedavisine başlamak, hem de kesmek için CRP'den faydalandık. Standart yaklaşıma göre hastalara 3 ile 7 gün süre ile antibiyotik tedavisi verdik. Antibiyotik tedavisini klinik düzelmeye göre sonlandırdık, klinik yanıt olarak en önemli bulgu olarak balgam renginin açılmasını kabul ettik. CRP grubunda ise başvuru anında $CRP > 1$ mg/dl ise antibiyotik tedavisine başladık. 3, 5 ve 7. gün yaptığımız kontrollerde $CRP \leq 1$ mg/dl olduğu an antibiyotik tedavisini kestik. CRP rehberliğinde verilen tedavinin standart yaklaşım kadar başarılı olduğunu gördük.

Aktif sigara kullanımı, KOAH'lı hastalarda alevlenme riskini arttıran, değiştirilebilir faktörlerin başında gelmektedir. Bu durum, CRP grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla sayıda hastanın sigara içmeye devam etmesinden kaynaklanıyor olabilir. Fareler üzerinde yeni yapılmış bir çalışmada, sigaranın en sık KOAH alevlenme sebebi olan bakterilere karşı immün yanıtı değiştirdiği, sigara içmeye devam eden KOAH'lı hastaların bakteriyel invazyona karşı daha hassas olabilecekleri ve bu nedenle daha fazla alevlenme yaşayabilecekleri öne sürülmüştür (106). Kanner ve ark.'ları yaptıkları çalışmada,

sigaranın bırakılmasının alevlenme sıklığı üzerine olan olumlu etkilerinden bahsetmişlerdir (117). İspanya’da yapılmış başka bir çalışmada, alevlenme ile sigara kullanımı arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır (118). Çalışmamızda, grupların aktif sigara kullanımını kontrol etmiş olsaydık, sonuçlar daha farklı olabilirdi.

Diğer taraftan, CRP yüksekliğine yol açabilecek pek çok nedenin olması CRP’nin günlük pratikte kullanımını kısıtlayabilir. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, otoimmün hastalıklar, kollojen doku hastalıkları, pulmoner tromboemboli, bronşiektazi gibi hastalıklar CRP yüksekliğine yol açabilirler. KOAH alevlenme ile başvuran hastada bu hastalıklardan herhangi birinin bulunması halinde, alevlenme tedavisinin CRP rehberliğinde verilmesi mümkün olamayacaktır. Çalışmamızda, ağır KOAH alevlenmesi olan hastaları çalışma dışı bıraktık. Ağır KOAH alevlenmesi ile başvuran hasta sayısının çok olması CRP’nin pratikte kullanımı sınırlandıracak bir faktör gibi görünüyor.

Çalışmamız KOAH alevlenmelerinde CRP rehberliğinde antibiyotik tedavisi verilen ilk çalışmadır. Bu çalışmada, CRP rehberliğinde antibiyotik tedavisi alan hastaların hastanedeki yatış süresi, 3 aylık takipteki atak sayısı, hastane başvurusu, YBÜ’nde yatış gereksinimi, acil başvurusu ve klinik başarı açısından sonuçları standart yaklaşımdan farklı bulunmadı. CRP’nin farklı cut-off değerlerinde standart yaklaşımdan daha iyi olup olmadığını değerlendirmek için daha geniş hasta sayıları ile yapılacak, randomize, kontrollü yeni çalışmalara gereksinim vardır. Böylece CRP’nin KOAH alevlenme tedavisini yönlendirmede faydalı bir biyolojik belirteç olup olmadığını ortaya koymak mümkün olabilecektir.

6. SONUÇLAR

Standart yaklaşım ve CRP rehberliğinde verdiğimiz alevlenme tedavisi sonrası, 2. hafta ve 3. ay yaptığımız değerlendirmede, gruplar arasında tekrar alevlenme, hastaneye başvuru, YBÜ'ne yatış gereksinimi ve klinik başarı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını saptadık. KOAH alevlenmesinde CRP rehberliğinde verdiğimiz antibiyotik tedavisinin sonuçlarının standart yaklaşım kadar iyi olduğunu gördük. Çalışmamızda kullandığımız CRP cut-off (1 mg/dl) değer bakteriyel viral ayrımını yapmak için düşük bir cut-off değer olabilir. Daha yüksek cut-off değerlerde CRP'nin bakteriyel viral enfeksiyon ayrımı yapmaktaki gücü arttığı için sonuçların CRP lehine daha iyi olacağını düşünmekteyiz. Diğer taraftan, CRP yüksekliğine yol açabilecek pek çok neden bulunması CRP'nin günlük pratikte kullanımını kısıtlayabilecek bir faktör gibi görünmektedir.

7. ÖZET

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), stabil bir hastada nefes darlığında artış, günlük performansta azalma, balgam miktarında ve renginde değişiklik, öksürükte şiddetlenme, yüksek ateş, mental durumda bozulma ile karakterize alevlenmelerle seyreden progresif, yavaş seyirli bir hastalıktır. KOAH alevlenmelerinde antibiyotik kullanımı oldukça yaygındır. Maliyeti azaltmak ve antibiyotik direncinin önüne geçmek için KOAH alevlenmelerinde gereksiz antibiyotik kullanımına son verecek yeni stratejilerin bulunması zorunludur.

C-reaktif protein (CRP), klasik bir akut faz reaktandır ve inflamatuvar süreçlerde genellikle dramatik olarak yükselir. Daha önce yapılmış ‘alt solunum yolu enfeksiyonlarında CRP düzeyi’ ile ilgili pek çok çalışmada, bakteriyel enfeksiyonlarda CRP’nin viral enfeksiyonlara göre anlamlı yüksek olduğu görülmüştür. Alt solunum yolu enfeksiyonlarında CRP <1 mg/dL olduğunda genellikle antibiyotik tedavisinden kaçınılması önerilmektedir.

KOAH alevlenmelerinde gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçmek için yaptığımız bu çalışmada biz de CRP cut-off değeri olarak 1 mg/dL’yi kullandık. Yaptığımız çalışmada, CRP rehberliğinde verdiğimiz tedavinin sonuçlarının (klinik başarı, erken ve geç dönem alevlenme nüksü) standart yaklaşım kadar iyi olduğunu gördük. Üç aylık takip sonunda gelişen nükslere bağlı olarak CRP grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha fazla antibiyotik kullandık. Daha fazla antibiyotik kullanma sebebimiz CRP grubunda daha fazla alevlenme yaşanmış olması olabilir. CRP grubunda daha fazla alevlenme yaşanmasının sebebi ise CRP grubunda istatistiksel olarak anlamlı daha fazla sayıda hastanın aktif sigara kullanımının devam ediyor olması olabilir. Farklı CRP cut-off değerlerinde ve grupların aktif sigara kullanımının kontrol edilebildiği yeni çalışmalarda, sonuçların CRP lehine daha iyi olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: KOAH alevlenme, antibiyotik, CRP.

8. ABSTRACT

CRP Guided Antibiotic Therapy in COPD Exacerbation

Chronic obstructive airway disease (COPD) is a progressive disease, that is characterised by exacerbations described by increase in dyspnea, decrease in daily activity, increase in the amount of sputum or change in the color of sputum, cough, fever and change in mental status. Antibiotics are commonly used in COPD exacerbations. To decrease the cost and to stop the increase in the antibiotic resistance, new strategies should be found.

C-reactive protein (CRP), is a classical acute phase reactant and it increases dramatically during inflammations. In the studies about CRP level in the lower airway disease, it was seen that, CRP is significantly higher in the bacterial infections than viral ones. It is recommended to avoid to use antibiotics when CRP is <1 mg/dL.

In our study that is done in order to avoid unnecessary antibiotic use in COP exacerbations, we used CRP cut-off level as 1 mg/dL during the study. In our study, CRP guided treatment results (clinical success, early and late relaps) were as good as standard group. At the end of 3 month follow, we used significantly higher antibiotic in the CRP group. This result may be due to more exacerbation occurred in the CRP group. Reason for why more exacerbation occurred in the CRP group, may be ongoing cigarette smoking that is statistically higher in the CRP group. We suppose that at the different CRP cut-off values and in the study design that active cigarette smoking is controllable, results will be better in favour CRP.

Key words: COPD exacerbation, antibiotic, CRP

9. KAYNAKLAR

1. Detournay B, Pribil C, Fournier M. The SCOPE study: health-care consumption related to patients with chronic obstructive pulmonary disease in France. *Value Health* 2004; 7:168–74.
2. Sethi S, Evans N, Grant BJ, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 465-71.
3. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, Wilkinson TMA. Use of Plasma Biomarkers at Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Diseases. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2006; 174: 867-74.
4. Weis N, Almdal T. C-reactive protein: can it be used as a marker of infection in patient with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? *Eur J Int Med* 2006; 17: 88–91.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2006 (www.goldcopd.org).
6. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav A, Buist AS, Manino DM. Global burden of COPD: systemic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28: 523-32.
7. Menezes AMB, Parez-Padilla R, Jardim JRB. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (The PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366: 1875-81.
8. Buist AS, Vollmer WM, Sullivan SD. The Burden of Obstructive Lung Disease Initiative (BOLD): Rationale and Design. *COPD* 2005; 2: 227-83.
9. Baykal Y. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı üzerinde epidemiyolojik bir araştırma. *Tüberküloz ve Toraks* 1976; 24: 3-18.
10. Çetinkaya F, Gülmez İ, Aydın T, Öztürk Y, Özesmi M, Demir R. Prevalance of chronic bronchitis and associated risk factors in a rural area of Kayseri, Central Anatolia. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000; 55: 189-93.

11. Kocabaş A, Hancioğlu A, Turkyılmaz S. Prevalence of COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study). Proceedings of the American Thoracic Society 2006; 3 (Abstract Issue): A543.
12. Buist AS, McBurnia MA, Vollmer WM. BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): A population-based prevalence study. Lancet 2007; 370: 741-50.
13. World Health Organization. World Health Report 2004; Changing History. Geneva, World Health Organization, 2004.
14. European Respiratory Society. European Lung White Book. Huddersfield, European Respiratory Society Journals, Ltd; 2003.
15. National Heart, Lung, and Blood Institute. 2004 NHLBI morbidity and mortality charbook on cardiovascular, lung and blood diseases (<http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/cht-book.htm>)
16. Kocabas A. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı: epidemiyoloji ve doğal gelişim. In: Umut S, Erdinç E (edit): Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Derneği Toraks Kitapları Serisi No: 2, Ankara 2000; 8-25.
17. Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O. Prevalence of COPD: first epidemiological study of a large region in Turkey. Eur J Intern Med 2008; 19: 499-504.
18. Laurell CB, Ericsson A. The electrophoretic alpha 1-globulin pattern of serum in alpha-1 antitrypsin deficiency. Scand J Clin Lab Invest 1963; 15: 132-40.
19. Molino NA. Genetics of COPD. Chest 2004; 125: 1929-40.
20. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance – United States, 1971-2000. MMWR Surveill Summ 2002; 51: 1-16.
21. Ekici A, Ekici M, Kurtipek E. Obstructive airway diseases in women exposed to biomass smoke. Environ Res 2005; 99: 93-8.
22. Kiraz K, Kart L, Demir R. Chronic pulmonary disease in rural women exposed to biomass fumes. Clin Invest Med 2003; 26: 243-8.

23. Regional COPD Working Group. COPD prevalence in 12-Asia-Pacific countries and regions: projections based on the COPD prevalence estimation model. *Respirology* 2003; 8: 192-8.
24. Pride N. Smoking, allergy and airways obstruction: revival of the “Dutch hypothesis”. *Clin Allergy* 1986; 16: 3-6.
25. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004; 126: 59-65.
26. Barnes PJ. Immunology of Asthma and Chronic Obstructive Lung Disease. *Nature Reviews* 2008; 8: 183-92.
27. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003; 22: 672-88.
28. Turato G, Zuin R, Saetta M. Pathogenesis and pathology of COPD. *Respiration* 2001; 68: 117-28.
29. Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1277-85.
30. MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 50-60.
31. Stockley R. Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999; 160: 549-552
32. Shapiro SD, Snider GL. Obstructive diseases. *In: Nadel JA, Murray JF. Textbook of Respiratory Medicine*. 4. Ed., Philadelphia: Curtis Center, 2005; 1115-53.
33. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Updated 2008; 4: 24-30.
34. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977; 1: 1645-8.
35. Badgett RG, Tanaka DJ, Hunt DK. Can moderate chronic obstructive pulmonary disease be diagnosed by historical and physical findings alone? *Am J Med* 1993; 94: 188-96.

36. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. JAMA 1994; 272: 1497-505.
37. Buist AS, Sexton GJ, Nagy JM, Ross BB. The effect of smoking cessation and modification on lung function. Am Rev Respir Dis 1976; 114: 115-22.
38. Aytemur Solak Z, Kaçmaz Başoğlu Ö, Erdinç E. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Olgularında Sigarayı Bırakma Başarısı. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2006; 54: 43-50.
39. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM. Efficacy of salmeterol/ fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. Respir Res 2009; 10: 59-68.
40. Appleton S, Jones T, Poole P. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2006, Issue 3. Art No.: CD006101.
41. Umut S, Gemicioglu B, Yildirim N, Barlas, Ozuner Z. Effect of theophylline in chronic obstructive lung disease. International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutic Toxicology 1992; 30: 149-52.
42. Kongragunta VR, Druz WS, Sharp JT. Dyspnea and diaphragmatic fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1988; 137: 662-7.
43. Zhou Y, Wang X, Zeng X. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. Respirology 2006; 11: 603-10.
44. Barnes PJ. Theophylline in chronic obstructive pulmonary disease: new horizons. Proc Am Thorac Soc 2005; 2: 334-9.
45. GOLD. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop report. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2009. www.goldcopd.com.

46. Afessa B, Morales IJ, Scanlon PD, Peters SG. Prognostic factors, clinical course, and hospital outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease admitted to an intensive care unit for acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2002; 30: 1610-5.
47. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003; 124: 459-67.
48. Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations 2: Aetiology. *Thorax* 2006; 61: 250-8.
49. Siddiqi A, Sethi S. Optimizing antibiotic selection in treating COPD exacerbations. *International J COPD* 2008; 3: 31-44.
50. Vestbo J. Clinical assessment, staging, and epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 252-6.
51. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204.
52. NICE. Chronic obstructive pulmonary disease Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. NICE website 2004. www.nice.org.uk/CG012NICEguideline.
53. Calverley PMA. Respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22: 26-30.
54. Roisin RR. COPD exacerbations 5: Management. *Thorax* 2006; 61: 535-44.
55. Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O. The role of nebulised budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2007; 29: 660-7.
56. Sethi S. Bacteria in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Phenomenon or Epiphenomenon? *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: 109-14.
57. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117: 1638-45.

58. Sayiner A, Polatlı M, Çöplü L. Türk Toraks Derneği Akut Bronşit ve KOAH ve Bronşektazi Alevlenmelerinde Antibiyotik Tedavisi Uzlaş Raporu. Türk Toraks Dergisi 2009; 10: 3-7.
59. Incalzi RA, Corsonella A, Pedone J. Use of antibiotics in elderly patients with exacerbated COPD: The OLDChronic Obstructive Pulmonary Disease Study. J Am Geriatr Soc 2006; 54: 642-7.
60. Diederer BMW, van der Valk PDLPM, Kluytmans JAWJ. The role of atypical respiratory pathogens in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2007; 30: 240-4.
61. Başoğlu ÖK, Sayiner AA, Zeytinoğlu A, Sayiner A. The role of atypical bacteria in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. TRJ 2005; 6: 22-7.
62. Wedzicha JA. Role of viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc 2004; 1: 115-20.
63. Rohde G, Wiethege A, Borg I. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalization: a case-controlled study. Thorax 2003; 58: 37-42.
64. Miravittles M. Do we need antibiotics for treating exacerbations of COPD? Ther Adv Respir Dis 2007; 1: 61-76.
65. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ram FSF, Rodriguez-Roisin R, Granados- Navarrete A, Garcia-Aymrich J, Barnes NC. Art. No: CD004403. pub2, 2006, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cilt Issue 2, s. OI: 10.1002/ 14651858.CD.
66. Adams SG, Melo J, Luther M, Anzueto A. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. Chest 2000; 117: 1345-52.
67. Johnson MK, Stevenson RD. Management of an acute exacerbation of COPD: are we ignoring the evidence? Thorax 2002; 57, Suppl II: ii15-ii23.
68. Sethi S. Moxifloxacin for the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Clin Infect Dis 2005; 41: 177-85.

69. Balter MS, La Forge J, Low DE. Canadian guideline for the management of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Can Respir J* 2003; 10 (Suppl B): 3B-32B.
70. Wilson R, Schentag JJ, Ball P, Mandell L. A comparison of gemifloxacin and clarithromycin in acute exacerbations of chronic bronchitis and long-term clinical outcomes. *Clin Ther* 2002; 24: 639-52.
71. Wilson R, Allegra L, Huchon G. Short-term and longterm outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2004; 125: 953-64.
72. Miravittles M, Llor C, Naberan K, for the EFEMAP study group. Variables associated with recovery from acute exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2005; 99: 955-65.
73. Niederman MS, Anzueto A, Sethi S. Eradication of *H. influenzae* in AECB: A pooled analysis of moxifloxacin phase III trials compared with macrolide agents. *Respir Med* 2006; 100: 1781-90.
74. Wilson R, Jones P, Schaberg T, for the MOSAIC Study Group. Antibiotic treatment and factors influencing short and long term outcomes of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax* 2006; 61: 337-42.
75. Martinez FJ, Grossman RF, Zadeikis N. Patient stratification in the management of acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis: the role of levofloxacin 750 mg. *Eur Respir J* 2005; 25: 1001-10.
76. Woodhead M, Blasi F, Ewig S. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005; 26: 1138-80.
77. Adams SG, Melo J, Luther M, Anzueto A. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117: 1345-52.
78. Hjortdahl P, Landaas S, Urdal P, Steinbakk M, Fuglerud P, Nygaard B. C-reactive protein: a new rapid assay for managing infectious disease in primary health care. *Scand J Prim Health Care* 1991; 9: 3_/10.
79. Lopez AD, Mathers CD, Ezatti M. Global burden of disease and risk factors. Washington, DC: World Bank, 2006.

80. Gürgün A, Gürgün C. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ve Kardiyovasküler Sistem. *Tuberk Toraks* 2008; 56: 464-71.
81. Dourado VZ, Tanni SE, Vale SA. Systemic manifestations in chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol* 2006; 32: 161-71.
82. McNicholas, WT. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: overlaps in pathophysiology, systemic inflammation, and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 15: 180: 692-700.
83. Poulain M, Douchet M, Drapeau V. Metabolic and inflammatory profile in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis* 2008; 5: 35-41.
84. Detournay B, Pribil C, Fournier M. The SCOPE study: health-care consumption related to patients with chronic obstructive pulmonary disease in France. *Value Health* 2004; 7: 168-74.
85. Andersson F, Borg S, Jansson SA. The costs of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med* 2002; 96: 700-8.
86. Celli BR, MacNee W. ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and care of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-46.
87. Ram FSF, Rodriguez-Roisin R, Granados- Navarrete A, Garcia-Aymrich J, Barnes NC. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Cilt Issue 2, s. DOI: 10.1002/ 14651858.CD.
88. Adams SG, Melo J, Luther M, Anzueto A. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117: 1345-52.
89. Johnson MK, Stevenson RD. Management of an acute exacerbation of COPD: are we ignoring the evidence? *Thorax* 2002; 57, Suppl II: ii15-ii23.
90. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymerich J, Barnes NC. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 19(2): CD004403.

91. McCrory DC, Brown C, Gelfand SE, Bach PB. Management of acute exacerbations of COPD: a summary and appraisal of published evidence. *Chest*. 2001; 119(4): 1190-209.
92. Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *JAMA*. 1995; 273(12): 957-60.
93. World Health Organization (WHO). WHO Report on Infectious Disease: Overcoming Antimicrobial Resistance. Geneva, Switzerland: WHO; 2000.
94. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler N. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest* 2007; 131: 1058–67.
95. Dev D, Wallace E, Sankaran R. Value of C-reactive protein measurements in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1998; 92: 664–7.
96. Melbye H. Community pneumonia: more help is needed to diagnose and assess severity. *Br J Gen Pract* 2002; 52: 886-8.
97. Spruit MA, Gosselink R, Troosters T, Kasran A. Muscle force during an acute exacerbation in hospitalized patients with COPD and its relationship with CXCL8 and IGF-1. *Thorax* 2003; 58: 752–6.
98. Macfarlane J, Holmes W, Gard P, Macfarlane R, Rose D, Weston V. Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. *Thorax* 2001; 56: 109-14.
99. Heiskanen-Kosma T, Korppi M. Serum C-reactive protein cannot differentiate bacterial and viral aetiology of community- acquired pneumonia in children in primary healthcare settings. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 399-402.
100. Bircan A, Gokirmak M, Kilic O. C-reactive protein in patients with chronic obstructive pulmonary disease: role of infection. *Med Princ Pract* 2008; 17: 202–8.
101. de Torres JP, Cordoba-Lanus E, Lopez-Aguillar C. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur Respir J* 2006; 27: 902–7.

102. Noguera A, Malo O, Sauleda J. Systemic inflammation during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [in Spanish]. *Arch Bronconeumol* 2002; 38: 172–6.
103. Sin D, Lacy P, York E, Man SF. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 760–5.
104. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systemic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39(2): 206-17.
105. Johannes MAD, Marianne S, Dominic S. Procalcitonin vs C-Reactive Protein as Predictive Markers of Response to Antibiotic Therapy in Acute Exacerbations of COPD. *Chest* 2010; 138(5): 1108-15.
106. Dr. Stämpfli and colleagues. Cigarette smoke may alter immune response in COPD exacerbations *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. PHYSorg.com. 7 Apr 2009. [ttp://www.physorg.com/news/158303753.html](http://www.physorg.com/news/158303753.html)
107. Fan VS, Ramsey SD, Make BJ, Martinez FJ. Physiologic variables and functional status independently predict COPD hospitalizations and emergency department visits in patients with severe COPD. *COPD* 2007; 4: 29-39.
108. Stoller JK. Clinical practice. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002; 346(13): 988–94.
109. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; 29: 1224–38.
110. Peltola H, Jaakola M. Serious bacterial infections. C-reactive protein as a serial index of severity. *Clinical Pediatrics* 1988; 27: 532-7.
111. Roche N, Zureik M, Soussan D, et al. Predictors of outcomes in COPD exacerbation cases presenting to the emergency department. *Eur Respir J* 2008; 32: 953–61.
112. Miravittles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E. Relation between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 1999; 116: 40-6.

113. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1418–22.
114. Soler N, Agustí C, Angrill J. Bronchoscopic validation of the significance of sputum purulence in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007; 62(1): 29e35.
115. Stockly RA, O'Brien C, Pye A, et al. Relation of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117: 1638–45.
116. Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000; 117: 380S– 385S.
117. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE, Lung Health Study Research Group. Lower respiratory illnesses promote FEV1 decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:358-64.
118. Garcia-Aymerich J, Berreiro E, Ferrero E. Patients hospitalized for COPD have a high prevalence of modifiable risk factors for exacerbation (EFRAM study). *Eur Respir J* 2000; 16: 1037-42.