

Orijinal makale

Kronik Obsrükatif Akciğer Hastalığında Bakteriyel Kolonizasyon ve Akut Alevlenme Sıklığının İlişkisi

(Relationship between bacterial colonization and frequency of acute exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease)

Talat KILIÇ¹, Zeki YILDIRIM², İbrahim ÖZEROL³, Zeynep ÇİZÇECİ⁴, Rıza DURMAZ⁵

¹ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, MALATYA

² Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

³ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, MALATYA

⁴ Kamu Hastaneler Kurumu Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Bölümü, İSTANBUL

⁵ Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Amaç: Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalar sık akut alevlenme geçirirler. Bakterilerin, KOAH alevlenmesindeki rolüyle ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Bu çalışmada, KOAH akut alevlenmede patojen bakterilerin rolünü, stabil dönemde bakteriyel kolonizasyon olup olmadığını ve bunun akut alevlenme sıklığı ile ilişkisini araştırdık.

Materyal ve Metot: Çalışmaya yaş ortalaması 63±8 olan ve akut alevlenme nedeniyle hastaneye yatırılan 30 KOAH'lı (23 erkek) hasta alındı. Hastaların ortalama FVC:%69,5±21,9, FEV₁:%41,81±6,4, FEV₁/FVC:%46,8±12,4, PO₂:54,7±12,5mmHg, PCO₃:44,3±11,4 mmHg ve SaO₂:83,4±9,6 idi. Hastaların son bir yıldaki alevlenme sayıları hesaplandı. Akut alevlenme ve stabil dönemde balgam kültürü yapıldı.

Bulgular: Hastaların 17'sinde (%56,6) balgam kültürlerinde patojen bakteri tespit edildi. Üreyen bakterilerden 5'i *S. pneumoniae*, 4'ü *P. aeruginosa*, 3'ü *H. influenzae*, 3'ü *K. oxytoca* ve 2'si *M. catarrhalis* idi. Akut alevlenme sırasında patojen bakteri üreyen 17 hastanın 7'sinde stabil dönemdeki balgam kültürlerinde de üreme oldu. Akut alevlenme sırasında *P. aeruginosa* üreyen hastaların tamamında, *S. pneumoniae* üreyenlerin birinde, *K. oxytoca* üreyenlerin birinde ve *M. catarrhalis* üreyenlerin birinde stabil dönemdeki balgam kültüründe de aynı bakteri üredi. Hem akut alevlenme hem de stabil dönemdeki balgam kültürlerinde patojen bakteri üreyen hastaların yıllık ortalama akut alevlenme sayısının, sadece akut alevlenme sırasında üreme olanlara ve balgam kültürlerinde üreme olmayanlara göre belirgin yüksek olduğu tespit edildi (Sırasıyla, 3,8; 2,6; 2,1 p<0,05).

Sonuçlar: Bu çalışmanın bulguları, ağır KOAH'lı hastalarda akut alevlenme sebebinin %56,6 oranında bakteriyel olduğunu ve hava yollarında bakteriyel kolonizasyonun alevlenme sıklığını belirgin olarak artırdığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut alevlenme; bakteriyel kolonizasyon; patojen bakteri; KOAH

ABSTRACT

Background: Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are prone to frequent exacerbations. It has been reported that the role of bacterial pathogens in COPD exacerbation is controversial. This study evaluated the role of bacterial pathogens in COPD exacerbation, whether bacterial colonization was occurred in stable state and relationship between bacterial colonization and frequency of acute exacerbation.

Material and Methods: The study included 30 hospitalized patients with COPD (23 men) of mean age 63±8 years, FVC% predicted 69.5±21.9, FEV₁% predicted 41.8±6.4, FEV₁/FVC 46.8±12.4%, PO₂:54.7±12.5 mmHg, PCO₃:44.3±11.4 mmHg, SaO₂:83.4±9.6. Exacerbation numbers were calculated from diary cards during last year. The bacterial culture was performed at the period of exacerbation and stable state.

Results: Seventeen of 30 patient's sputum (56,6%) yielded a positive culture of one possible pathogen microorganism. Pathogens recovered included *S. pneumoniae* 5/17, *P. aeruginosa* 4/17, *H. influenzae* 3/17, *K. oxytoca* 3/17, *M. catarrhalis* 2/17. The same pathogens were isolated in stable period of patients who had all of *P.aeruginosa*, one of *S. pneumoniae*, one of *K.oxytoca* and one of *M.catarrhalis* at previous acute exacerbations. The patients isolated same bacteria in sputum culture at both acute attack and stable period have significantly higher the annual mean of acute attack number than patients isolated pathogen bacteria in sputum at only acute attack and patients who were not colonized by pathogen bacteria (respectively, 3,8; 2,6; 2,1 p<0.05).

Conclusions: The findings of this study suggested that the cause of acute exacerbation in severe patients with COPD was 56,6% rate of bacterial infection and that the bacterial colonization in airway of the patients increased frequency of acute exacerbation.

Key Words: Acute exacerbation; bacterial colonization; pathogen bacteria; COPD

GİRİŞ

Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) akut alevlenme, 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^{1,2}.

KOAH hastalarında alevlenme oldukça sıktır. Bu hastalar yılda ortalama 1,5-3,5 alevlenme geçirilmektedir³. Hastalığın seyri sırasında gelişen alevlenmeler çok önemli bir morbidite ve mortalite

Yazışma adresi:

Dr. Talat KILIÇ
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya
e-mail: talatkilic2013@gmail.com
Yazının geldiği tarih : 20.03.2014
Yayına kabul tarihi : 21.04.2014

nedenidirler. Alevlenmeler hastanın günlük aktivitesini ve dolayısıyla yaşam kalitesini olumsuz etkilemekte ve hastaneye yatışların en önemli nedenini oluşturmaktadır. Hastalık ilerlediğinde alevlenmeler daha sık ve şiddetli olmakta, alevlenme sıklığı da KOAH'lı hastanın yaşam kalitesinin daha da kötüleşmesi ile sonuçlanmaktadır. Aynı zamanda, alevlenmeler bu hastalara harcanan sağlık giderlerinin de en önemli bölümünü oluşturmaktadır. Bir çalışmada, KOAH'lı hastaların toplam tedavi maliyetini hafif derecedeki hastalarda %40,4, ağır derecedeki hastalarda ise %62,2 oranında hastane yatışlarının oluşturduğu hesaplanmıştır⁴.

KOAH alevlenmelerinde %50-70 trakeobronşiyal enfeksiyonlar (bakteriyel etkenler %40-50, viral etkenler %30-40, atipik bakteriyel etkenler %5-10) sorumlu tutulmaktadır⁵. Özellikle alevlenmelerde kullanılan antibiyotik tedavisinin, ayakta ve yatarak tedavi görenlerde tedavi maliyetini arttırdığı bilinen bir gerçektir. Maliyeti artıran en önemli faktörün hastaneye yatış olduğu görülmektedir⁴. Hastaların hastaneye yatış sayısı azaltılabilirse tedavi maliyeti oldukça düşer. Bu nedenle atağa neden olacak etkenin doğru olarak tespit edilmesi ve bu etkenlere karşı doğru ve yerinde antibiyotik tedavisinin başlanması hastaların hastaneye yatış sayılarının ve antibiyotik tedavi maliyetinin azaltılması son derece önemlidir. Bunun için, söz konusu toplumda alevlenmelere neden olan patojenlerin cins ve sorumluluk derecelerinin bilinmesi çok önemlidir⁶.

Ayrıca hava yolundaki bakteriyel kolonizasyonun, KOAH'da enflamasyonu artırdığı ve lökosit infiltrasyonunu kolaylaştırdığı bilinmektedir⁷. Bu inflamasyon sırasında başlıca nötrofiller olmak üzere inflamatuvar hücrelerden salgılanan serbest oksijen radikallerinin doku hasarına yol açtığı, hava yolu darlığını artıracığı ve alveoler elastik liflerin kaybına neden olabileceği bildirilmektedir⁴.

Bakterilerin KOAH alevlenmesindeki rolü bilinmesine rağmen, halen çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Bu çalışmada, KOAH alevlenmelerinde, patojen bakterilerin rolünü, stabil dönemde bakteriyel kolonizasyon olup olmadığını ve bunun alevlenme sıklığı ile ilişkisini araştırdık.

MATERYAL ve METOT

Eylül 2004–Mart 2005 tarihleri arasında KOAH akut atak nedeni ile İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde yatırılarak tetkik ve tedavisi düzenlenen hastalar çalışmaya alındı. KOAH ve akut alevlenme tanıları GOLD'da tanımlanan kriterlere göre konuldu¹. Anthonisen'in tarif ettiği kriterlere göre alevlenme ağırlık derecesi belirlendi⁸. Son iki hafta içinde antibiyotik kullanımı, son iki ay içinde pnömoni hikâyesi,

belirgin bronşektazi varlığı, üst solunum yolu enfeksiyonu, dekompanse konjestif kalp yetersizliği veya diğer nedenlere (metabolik asidoz, ciddi anemi, nöromuskuler hastalıklar gibi) bağlı olarak gelişmiş olabilecek dispne varlığı, invazif mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği, malignensi veya ağır immünsupresyon bulunan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Ayrıca yatış sırasında çekilen akciğer grafisinde infiltrasyon saptanan hastalar çalışmaya alınmadı. Araştırma için İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alındı (30.04.2004/043). Tüm hastalar çalışma konusunda bilgilendirildi ve yazılı onamı alındı. Hastalara hazırlanmış olan formlardaki sorular yöneltildi. Bu formlarda hastaların cinsiyeti, yaşı, KOAH süresi, balgam miktarı ve karakteri, sigara kullanımı, biyomass öyküsü, komorbidite varlığı, ilaç kullanımı, son bir yıldaki alevlenme ve hospitalizasyon sayıları sorgulandı.

Bütün hastalara kısa etkili beta-2 agonist ve antikolinergik kombine nebül formları (combivent nebül 4x1), teofilin (240 mg IV, 2x1), antibiyotik ve 40 mg sistemik steroid verildi. Hastaların son bir yıldaki atak sayıları dosyalarından hesaplandı. Hastalar akciğer grafisi, solunum fonksiyon testi (SFT), arteriyel kan gazları (AKG) ve mikrobiyoloji sonuçları ile değerlendirildi. SFT için SensorMedics MVmax22 (California, ABD) spirometri cihazı kullanıldı. Dik oturur durumda iken en az 3 spirometri örneği alınarak en iyisi değerlendirmeye alındı. 400 µg salbutamol inhalasyonu ile reversibilite testi yapılarak postbronkodilatör 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV1) değerleri kaydedildi¹.

AKG, oksijensiz olarak heparinli enjektöre alınarak Bayer 555 Date Behring cihazı (Bayer Health Care East Walpole, MA 02032–1597 ABD) kullanılarak ölçüldü.

Balgam örnekleri, alevlenme sırasında ve taburcu olduktan 3 hafta sonraki stabil dönemde olmak üzere 2 ayrı dönemde alındı. Hastalardan, ağız ve larinks bol suyla çalkaladıktan sonra balgam örnekleri vermeleri sağlandı. Her hastadan alınan üçer adet balgam numunesi steril kaplara konularak laboratuara ulaştırıldı. Balgam örneklerinden yapılan Gram boyalı preparatlar mikroskopta incelendiğinde, 100'lük büyütmede her alanda 10'un altında epitel hücresi ve 25'in üzerinde lökosit içeren örnekler, uygun balgam örneği olarak kabul edildi⁹. Uygun olan balgam örnekleri aynı gün EMB (Eosin Metilen Blue) agar ve kanlı agar besiyerlerine ekilerek 37°C'de 18-36 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında sonuçlar değerlendirildi.

Üzerinde durulan kategorik değişkenler, sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Bağımsız iki grubun verilerinin karşılaştırılmasında Student t-test,

ikiden fazla grubun değerlerinin karşılaştırılmasında ise tek yönlü varyans analizi (one-way analysis of variance=ANOVA) kullanıldı. Tüm istatistik analizler SPSS 15 (SPSS Inc, Chicago) paket programında yapıldı. Anlamlılık düzeyi olarak $p<0,05$ alındı.

BULGULAR

KOAH akut alevlenme nedeniyle göğüs hastalıkları servisine yatırılan 50 hasta değerlendirildi. Çalışma kriterlerini taşıyan ve balgam örnekleri değerlendirme için uygun olan 30 hasta (23 erkek) çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastaların ortalama FEV1(%)'leri $41,81\pm6,6$ olup GOLD evrelemesine göre ağır KOAH grubunda bulunuyorlardı (Tablo 1). Hastaların 17'sinde (%56,6) akut alevlenme döneminde alınan balgam kültürlerinde patojen bakteri tespit edildi (Tablo 2). Şekil 1'de görüldüğü gibi üreyen patojen bakterilerden 5'i (%16,6) *Streptococcus pneumoniae* (*S.pneumoniae*), 4'ü (%13,3) *Pseudomonas aeruginosae* (*P. Aeruginosae*), 3'ü (%10) *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), 3'ü (%10) *Klebsiella oxytoca* (*K. oxytoca*) ve 2'si (%6,7) *Moraxella catarrhalis* (*M. Catarrhalis*) idi. Akut alevlenme sırasında patojen bakteri üreyen 17 hastanın 7'sinde stabil dönemdeki balgam kültürlerinde de üreme oldu. Akut alevlenme sırasında *P. aeruginosa* üreyen hastaların tamamında, *S. pneumoniae* üreyenlerin birinde, *K. oxytoca* üreyenlerin birinde ve *M. catarrhalis* üreyenlerin birinde stabil dönemdeki balgam kültüründe de aynı bakteri üredi (Şekil 2)

Şekil 3'de görüldüğü gibi, hem akut alevlenme hem de stabil dönemdeki balgam kültürlerinde patojen bakteri üreyen hastaların yıllık ortalama akut alevlenme sayısının, akut alevlenme sırasında üreme olanlara göre belirgin yüksek olduğu tespit edildi (sırası ile; $3,8\pm0,26$; $2,6\pm0,16$ $p<0,05$). Ayrıca, akut alevlenme sırasında patojen bakteri üreyen gruptaki ortalama atak sayısının balgam kültürlerinde patojen bakteri üremeyen gruba göre yüksek olduğu gözlemlendi (sırası ile, $2,6\pm0,16$; $2,1\pm0,10$ $p<0,05$). Bu arada, balgam kültürlerinde *P.aeruginosa* üreyen hastaların yıllık ortalama akut alevlenme sayısının $4,2\pm0,24$ ve diğer patojen bakteri üreyen hastalara göre belirgin yüksek olduğu gözlemlendi. Aynı şekilde, bu hastaların ortalama FEV1 değerlerinin, patojen bakteri üreyen diğer hastalara göre belirgin düşük olduğu tespit edildi.

Anthonisen'in tarif ettiği kriterlere göre alevlenme ağırlık derecesine göre, çalışmaya alınan hastaların 20'si ağır atak, 10'ü orta atak olarak değerlendirildi. Balgam kültürlerinde patojen bakteri üreyen 17 hastanın hemen hepsi ağır atak grubunda idi.

Tablo 1. Hastaların özellikleri

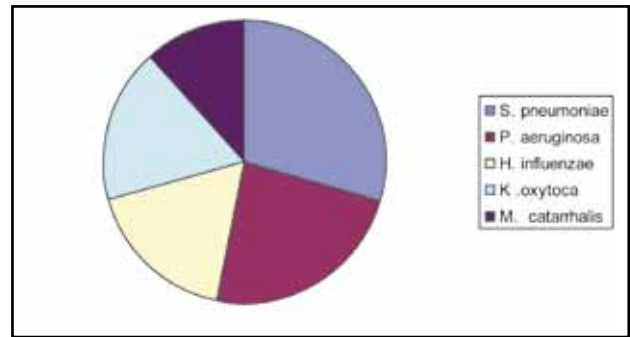
Erkek/Kadın	23/7
Yaş (yıl)	63±8
FVC (%)	69,5±21,9
FEV1 (%)	41,81±6,6
FEV1/FVC	46,8±12,5
P _a O ₂ (mmHg)	54,7±12,3
P _a CO ₃ (mmHg)	44,3±11,4
S _a O ₂	83,4±9,6
Sigara içen/içmeyen (n)	23/7
Sigara (paket-yıl)	38±27

FVC: Zorlu vital kapasite, FEV1: 1.saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm, P_aO₂:Arteriyel parsiyel oksijen basıncı, P_aCO₃: Arteriyel parsiyel karbondioksit basıncı, S_aO₂: Arteriyel oksihemoglobin saturasyonu

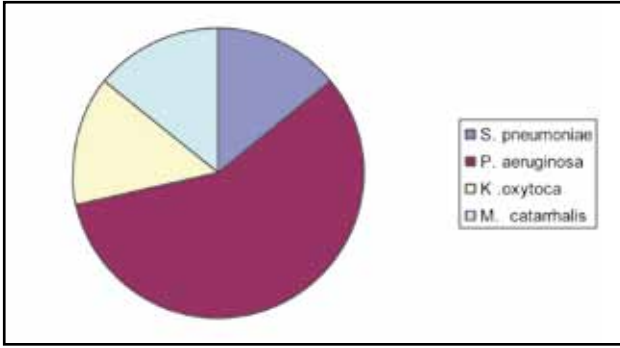
Tablo 2. Otuz Hastanın Akut Alevlenme Sırasında ve Stabil Dönemde Üreyen Bakteriler ve Atak Sayıları

No	YAS	Üreyen bakteri (Akut alevlenme)	Üreyen bakteri (Stabil dönem)
1	5	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>
2	3	<i>H. influenzae</i>	NÜSYF
3	2	<i>S. pneumoniae</i>	Üreme yok
4	4	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>
5	3	<i>K. oxytoca</i>	NÜSYF
6	2	<i>S. pneumoniae</i>	NÜSYF
7	3	<i>H. influenzae</i>	NÜSYF
8	3	<i>K. oxytoca</i>	<i>K. oxytoca</i>
9	2	<i>M. catarrhalis</i>	NÜSYF
10	2	<i>K. oxytoca</i>	Üreme yok
11	4	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>
12	2	<i>S. pneumoniae</i>	NÜSYF
13	4	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>
14	3	<i>H. influenzae</i>	NÜSYF
15	4	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>
16	2	NÜSYF	NÜSYF
17	2	NÜSYF	NÜSYF
18	2	NÜSYF	NÜSYF
19	3	NÜSYF	NÜSYF
20	2	NÜSYF	NÜSYF
21	2	NÜSYF	NÜSYF
22	3	<i>M. catarrhalis</i>	<i>M. catarrhalis</i>
23	1	NÜSYF	NÜSYF
24	2	NÜSYF	NÜSYF
25	2	NÜSYF	NÜSYF
26	2	NÜSYF	NÜSYF
27	2	NÜSYF	NÜSYF
28	2	NÜSYF	NÜSYF
29	3	<i>S. pneumoniae</i>	NÜSYF
30	2	NÜSYF	NÜSYF

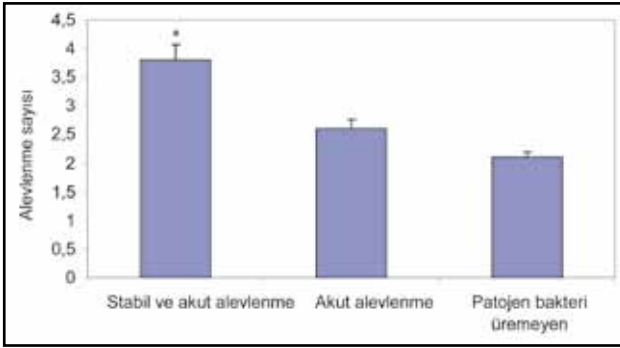
NÜSYF: Normal üst solunum yolu florası,
YAS: Yıllık alevlenme sayısı



Şekil 1. On yedi hastada akut alevlenme sırasında üreyen bakterilerin dağılımı



Şekil 2. Hem alevlenme hem de stabil dönemde aynı bakteri üreyen 7 hastada patojen bakterilerin dağılımı



Şekil 3. Hem stabil hem akut alevlenme, sadece akut alevlenme sırasında balgam kültürlerinde patojen bakteri üreyen ve balgam kültürlerinde patojen bakteri üremeyen hastaların yıllık ortalama KOAH akut alevlenme sayıları arasındaki ilişki. *Diğer gruplara göre istatistiksel olarak farklı bulundu ($p < 0,05$).

TARTIŞMA

KOAH tüm dünyada önemli morbidite ve mortaliteye neden olan yaygın bir hastalıktır. KOAH'daki mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni akut alevlenmelerdir. Akut alevlenmeler birçok faktöre bağlı gelişebilmektedir. Alevlenmelerde bakteriyel enfeksiyonların rolü %40-70 arasında değişmektedir^{5,10,11}. Akut alevlenmedeki hastalardan en çok izole edilen bakteriler *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *M. Catarrhalis*'dir^{10,11}.

Çalışmamızda ise ilk üç sırada *S. pneumoniae*, *P.aeruginosa* ve *H. İnfluenzae*, birinci sırada ise literatüre benzer şekilde *S. pneumoniae* yer almaktaydı.

Göçmen ve ark.¹², KOAH akut alevlenme nedeniyle takip edilen 103 hastanın taraması sonucunda balgam kültürü pozitif olan 37 hastada üreyen mikroorganizmaları belirlemişlerdir. Onu (%27,0) *S. pneumoniae*, 7'si (%18,9) *P. aureginosa*, 6'sı (%16,2) *H. influenzae*, 4'ü (%10,8) *K. Pneumoniae*, 3'ü (%8,1) *Serratia*, 2'si (%5,4) *Stenotrophomonas*, 1'i (%2,8) *E. coli* olup, 4'ü (%10,8) mikts üreme şeklinde bulunmuştur. Ünel ve ark.¹³, KOAH alevlenmelerinde *M. Catarrhalis* insidansını belirlemek için yaptıkları çalışmada, 100 hastanın balgam kültürlerinden 12'sinde (%12)

M. Catarrhalis saptamışlardır. Ayrıca, *H. influenzae* 14, *S. pneumoniae* 6, *Pseudomonas spp.* 4, *Klebsiella spp.* 2, *E.coli* 1 hastada saptamışlardır. Bir başka çalışmada, akut alevlenme dönemindeki balgam kültüründe üreyen patojen mikroorganizmaların 6'sı (%9,7) *M. catarrhalis*, 2'si *Enterobacter* (%3,2), 1'i *Acinetobacter* (%1,6), 1'i *Serratia* (%1,6), 1'i ise *Pseudomonas* (%1,6) olduğu gösterilmiştir¹⁴. Memikoğlu ve ark.¹⁵ da KOAH alevlenmelerinde *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* ve *H. influenzae*'nin sıklığını araştırmışlardır. Balgam kültürlerinde 85 örneğin 35'inde üreme olmuştur. Seksen beş örneğin 14'ünde (%16,5) *S. pneumoniae*, 8'inde (%9,4) *M. Catarrhalis*, 5'inde (%5,8) *H. influenzae*, 4'ünde (%4,7) *E. coli*, 2'sinde (%2,4) *K. pneumoniae*, 1'inde (%1,2) *P. aureginosa*, 1'inde (%1,2) *S. aureus* izole edilmiştir.

Bizim çalışmamızda ise patojen bakteri üreyen hastaların 5'inde (%16,6) *S. pneumoniae*, 4'ünde (%13,3) *P. aureginosa*, 3'ünde (%10) *H. influenzae*, 3'ünde (%10) *K. oxytoca* ve 2'sinde (%6,7) *M. catarrhalis* tespit edildi. Genel olarak bizim çalışmamızın verileri literatür ile uyumlu idi. Bazı çalışmalara göre bizim sonuçlarda, *P.aureginosa* ve *H.influenzae* gibi gram (-) bakterilerin kısmen daha fazla olmaları hastalarımızın ağır KOAH'lı olmalarına bağlandı (Hastalarımızın ortalama FEV1=%41,81 idi). Zira KOAH'lı hastalarda ağırlık derecesi arttıkça gram(-) bakteri oranının arttığı bilinmektedir¹⁰.

Roche ve ark.¹⁶, KOAH alevlenmesi ile gelen 118 hastanın 200 alevlenmesinde patojenleri tespit etmek için kantitatif balgam kültürü yapmışlardır. Yüz sekiz hastanın balgamında üreme olmuştur. En çok *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* tespit edilmiştir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde, balgam kültürlerinde patojen bakteri üreyen hastaların FEV1 değerleri daha düşük bulunmuştur. Çalışmamızda olduğu gibi, akut alevlenme döneminde pozitif balgam kültürüne sahip hastaların hem yıllık alevlenme sayısının hem de hastaneye yatış öykülerinin daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Larsen ve ark.¹⁷, 118 KOAH hastasının solunum yolu örneklerinde (balgam, trakeal aspirat) %50 kültür pozitifliği saptamışlardır. Bu hastaların balgam kültürlerin çoğunda *S. pneumoniae* ve *M. Catarrhalis* ürediği gözlenmiştir. Aynı çalışmada, FEV1'i düşük olan hastalarda *P. aureginosa* sıklığının fazlalığı dikkat çekmiştir. Bu çalışmaya benzer şekilde, bizim çalışmamızda da balgam kültüründe %56,6 oranında patojen bakteri tespit edilmiştir. Larsen ve ark'nın çalışmasındaki benzer şekilde bizim çalışmamızda da, *P. Aureginosa* üreyen hastaların ortalama FEV1 değerinin belirgin düşük olduğu gözlemlendi.

Çoğu KOAH hastalarının, akut alevlenmenin yanı sıra stabil dönemde alt solunum yollarında bakteriyel kolonizasyona sahip olduklarına dair veriler bulunmaktadır. Akut alevlenmelerde en çok izole edilen *H. influenzae*, *S. pneumoniae* ve *M. catarrhalis*'in KOAH'lı hastaların alt solunum yollarında kolonize olmaları mümkündür^{10,18}. Mekanik hava yolu savunma mekanizmaları bozulduğunda orofarengeal mukozadan göç eden mikroorganizmalar distal hava yollarında kolonize olurlar.

Havayolu konakçı savunmasının, başta viral enfeksiyonlar olmak üzere bazı zarar verici etkenlerle daha ileri düzeyde bozulması durumunda, kolonize olan bakteri suşları sayılarını artırarak enfeksiyona neden olabilirler. Bizim çalışmamızda olduğu gibi, başka çalışmalarda da alevlenme dönemindeki bakteriyoloji ile stabil dönemdeki bakteriyolojinin aynı olması bu görüşü desteklemektedir^{10,19}.

Ayrıca, alt solunum yollarının kronik kolonizasyonu, kronik inflamatuvar yanıt ve akciğer hasarına neden olarak KOAH patogenezinin katkıda bulunmakta, hastalığın morbidite ve mortalitesini de artırmaktadır¹⁰.

Monso ve ark'nın²⁰ yaptığı bir çalışmada, 40 stabil ve 29 akut alevlenmedeki KOAH'lıya korumalı fırça uygulanmış. Stabil dönemdeki hastaların %25'inde bakteriyel kolonizasyon, akut alevlenmedeki hastaların ise 15'inde (%51,7) kültürde üreme saptanmıştır. Akut alevlenmede bakteriyel enfeksiyon prevalansının belirgin arttığı görülmüş ve her iki grupta ağırlıklı olarak *H. influenzae* ve *S. pneumoniae*'nin ürettiği gösterilmiştir. Monso ve ark'nın²¹ bir başka çalışmasında 41 stabil kronik bronşitli hastaya örnekleme için korumalı fırça yapılmış, %22 oranında kolonizasyon tespit edilmiş ve en çok *H. influenzae* olmak üzere patojen bakteri üremesi olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda ise, 30 hastanın 7'sinde (%23) stabil dönemdeki balgam kültürlerinde patojen bakteri tespit edildi. Monso ve ark'nın çalışmasında, örnekler korumalı fırça ile alınmış ve en çok üreyen bakterilerin *H. influenzae* ve *S. pneumoniae* olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda ise hastaların balgam kültürü kullanılmış ve ilginç olarak bir önceki çalışmaya benzer oranda (%23) bakteriyel kolonizasyon tespit edilmiştir. Ayrıca, Monso ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak bizim çalışmamızda, stabil dönemde en çok *P. aeruginosa* tespit edildi. Bunun sebebinin bizim hastaların FEV1 değerlerinin daha düşük olmaları ve sık tekrarlayan ağır alevlenme nedeniyle hastaneye yatırılmış olmalarına bağlandı. Zira FEV1 değeri düştükçe hava yollarının *P. aeruginosa* gibi gram (-) bakterilerle kolonize olma riskinin arttığı bilinmektedir.

Havayollarında bakteriyel kolonizasyon tespit edilen hastaların daha fazla akut alevlenme geçirdikleri çalışmalarla gösterilmiştir^{7,22}. Bu çalışmaların birinde, stabil dönemdeki 39 KOAH'lıya bronşiyal lavaj (BL) uygulanmış ve kültürde üreyen bakteri yükü fazla olan hastaların daha sık alevlenme geçirdikleri gösterilmiştir⁷. Aynı çalışmada, kültürde üreme tespit edilen hastaların BL'deki interlökin 8 (önemli bir inflamatuvar belirteç) seviyesinin belirgin yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaya benzer şekilde, bizim çalışmamızda, stabil dönemde balgam kültürlerinde üreme saptanan hastaların daha fazla akut alevlenme geçirdikleri gösterildi. Ancak bir önceki çalışmadan farklı olarak, mevcut çalışmada BL değil, balgam kültürü kullanıldı.

Stabil dönemde bakteriyel kolonizasyona sahip olan hastaların neden daha sık alevlenme geçirdiklerine dair mekanizma çok net olmamakla birlikte, havayolu savunma mekanizmalarının bozulması durumunda buralarda kolonize olan bakterilerin kolaylıkla sayılarını artırmak suretiyle akut alevlenmelere neden oldukları düşünülmektedir.

Çalışmamızın sınırlayıcı yanları; hasta sayısının az olmasının yanında akut alevlenme ve stabil dönemde bakterileri tespit etmek için balgam numunesinin kullanılmış olmasıdır. Bu tür araştırmalarda balgam örneklerinin kullanılması, üst solunum yollarından kontamine olma riski nedeniyle eleştirilmektedir. Ancak, kontaminasyon riski balgam kadar olmasa da BL gibi yöntemlerde de bulunmaktadır. Bu arada, bakteriyel enfeksiyonların tanısında altın standart olan ve klinik pratikte yaygın olarak kullanılan balgam kültür yönteminin kullanılmış olması çalışmamıza üstünlük kattığını düşünüyoruz. Ayrıca, çalışmamızdaki hastalarda olduğu gibi FEV1 düşük, belirgin hipoksemisi olan hastalara BL yapmak klinik pratikte mümkün olmamaktadır. Çünkü bu hastalar bronkoskopiye tolere edememektedirler.

Sonuç olarak; çalışmamızda, bakteriyel enfeksiyonların, ağır KOAH'lı hastalarda önemli bir akut alevlenme nedeni olduğunu, stabil dönemdeki bakteriyel kolonizasyonun alevlenme sıklığını belirgin olarak arttırdığını göstermiş olduk. Bu arada, stabil ve alevlenme dönemlerindeki bakterilerin aynı olmaları nedeni ile alevlenme döneminde kullanılan uygun antibiyotiklerin yeterli sürede kullanılmaları gerektiğini düşünüyoruz.

Ayrıca, bu konuda bakteri suşlarının ve kültür antibiogramlarının da değerlendirildiği daha geniş serili çalışmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Yazarın beyanı: Çıkar çatışması bulunmamaktadır.
(Conflict of interest statement: None declared)

REFERANSLAR

1. Global Intitative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. GOLD updated 2014. www.goldcopd.com.
2. 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.
3. Samurkaşoğlu B. KOAH epidemiyoloji ve risk faktörleri, Güncel Bulgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003:9-21
4. MacNee W, ZuWallack R, Keenan J. Clinical Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2nd edn. New York: Professional Communications, 2007.
5. Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations 2: Aetiology. *Thorax* 2006; 61:250-8.
6. Macfarlane JT, Colville A, Guion A, Macfarlane RM, Rose DH. Prospective study of aetiology and outcome of adult lower respiratory-tract infections in the community. *Lancet*. 1993;341:511-4.
7. Patel IS, Seemungal TAR, Wilks M, Owen SJ, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax* 2002;57:759-64.
8. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of COPD. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
9. Woods GL, Washington JA. The clinical and the microbiology laboratory. In: Mendell GL, Bennett JE, DolinR, (eds). Principles of Infectious Diseases. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1995:169-99.
10. Kaya A. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında atak ve tedavisi. Bilgiç H, Karadağ M (ed).Tanımdan tedaviye kronik obstrüktif akciğer hastalığı. Toraks Kitapları 2008;193-205.
11. Kart L, Demir R, Koç AK ve ark. KOAH akut alevlenmelerinde etkili mikroorganizmaların steril fırça ile değerlendirilmesi. *Solunum Hastalıkları* 2001;2:112-17.
12. Göçmen H, Yıldız A, Çoban H, Ur ve ark. KOAH akut atakta infeksiyon etkenleri ve ampirik antibiyoterapiye direnç profili. *Solunum Hastalıkları* 2007;18:93-9.
13. Ünel N, Oltan N, Ak Ö, Saraç G, Özer S. Kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut alevlenmelerinde M.catarrhalis insidansı. *Klimik* 2000;13: 51-3.
14. Akın B, Tülek B, Arslan U, Sütçü L, Fındık D, Süerdem M. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Alevlenmelerinde Balgamda Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae ve Moraxella catarrhalis'in Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu Tekniği ile Kantitatif Olarak Saptanması. *Solunum Dergisi* 2011;13:32-40.
15. Memikoğlu KO, Azap A, Kurt Ö, Sözen TH, Tekeli ME. Kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut alevlenmesinde Moraxella catarrhalis, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae sıklığı. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2005;58:57-60.
16. Roche N, Kouassi B, Rabbat A, Mounedji A, Lorut C, Huchon G. Yield of sputum microbiological examination in patients hospitalized for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with purulent sputum. *Respiration* 2007;74:19-25.
17. Larsen MV, Janner JH, Nielsen SD, Friis-Møller A, Ringbaek T, Lange P. Bacteriology in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted to hospital. *Scand J Infect Dis* 2009;41:26-32.
18. Metintaş M, Kaya D, Özdemir N ve ark. KOAH akut alevlenmesinde alt solunum yolundaki bakteriyel içerik: steril tıkaçlı iki katlı kateter fırça ile alt solunum yolu mukozasından bakteriyel örneklem. *Tüberküloz ve Toraks* 1994;42:153-60.
19. Tuksavul F, Güçlü SZ, Uslu Ö, Biçmen C, Budak A, Narin A. Kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOAH) akut alevlenmelerinde etkili mikroorganizmaların steril fırça ile değerlendirilmesi. *İzmir Gögüs Hastanesi Dergisi* 2004;18:1-10.
20. Monso E, Ruiz J, Rosell A et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease: A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1316-20.
21. Monso E. Risk factors for lower bacterial colonization in chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1999;13:338-42.
22. Tumkaya M, Atis S, Ozge C, Delialioğlu N, Polat G, Kanik A. Relationship between airway colonization, inflammation and exacerbation frequency in COPD. *Respiratory Medicine* 2007;101:729-37.