

# Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Alevlenme Etkenleri ve Solunum Fonksiyon Parametreleri ile İlişkisi

## *Pathogens in COPD Acute Attack and the Relation Between Pulmonary Function Parameters*

Ebru Erdem<sup>1</sup>, Mehmet Hamdi Muz<sup>1</sup>, Gamze Kırkıl<sup>1</sup>, Teyfik Turgut<sup>1</sup>, Figen Devenci<sup>1</sup>, Handan Akbulut<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, Elazığ

<sup>2</sup> Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji AD, Elazığ

### ÖZET

**Amaç:** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), tam reverzibilite göstermeyen hava akımı kısıtlamasıyla karakterize bir hastalıktır. Alevlenmeler sık hastaneye başvuru ve yatış gerektirmektedir. Bu çalışmada, alevlenme ile hastaneye yatırılan KOAH'lı olgularda viral ve atipik patojenlerin sıklığı ve solunum fonksiyon parametreleri ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza 30 KOAH alevlenme olgusu ve 30 sağlıklı gönüllü alındı. KOAH'lı gruptan, ilki hastaneye yatışın birinci gününde ikincisi de dört hafta sonra olmak üzere iki kez, kontrol grubundan da bir kez 5'er cc venöz kan alındı. Daha sonra bu serumlarda *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, respiratuar sinsityal virüs (RSV), influenza A ve adenovirüs IgM ve IgG antikorları çalışıldı. Tüm olgulara spirometrik inceleme yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 30 KOAH'lı olgunun 30'unda da değişik mikroorganizmalara bağlı IgM antikor düzeyleri pozitif bulundu. Kontrol grubunda IgM pozitifliği saptanmadı. Çalışmaya alınan 30 KOAH'lı olgunun 6'sında (%20) *M. pneumoniae* IgG (+), 26'sında (%86,6) RSV IgG (+), 22'sinde (%73,3) *C. pneumoniae* IgG (+), 28'inde (%93,3) adenovirüs IgG (+), 18'inde (%60) influenza A IgG (+) saptandı. KOAH'lı olguların hiçbirinde *L. pneumophila* IgG (+)'liği saptanmadı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında KOAH grubunda influenza A IgG (+)'liğinin anlamlı oranda fazla olduğu belirlendi ( $\chi^2=5,455$ ,  $p=0,020$ ). Diğer antikor düzeyleri iki grupta benzer bulundu.

**Sonuç:** KOAH'lı olgularda saptanan alevlenme etkenlerinin solunum fonksiyon parametreleri ile ilişkisini araştırdığımızda, gruplar arasında FEV<sub>1</sub> ve FEV<sub>1</sub>/FVC değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Sonuç olarak, KOAH alevlenmelerinde virüslerin ve atipik etkenlerin önemli role sahip olduğu, ancak alevlenme

### ABSTRACT

**Aim:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a disease characterized by the restriction of airflow with no full reversibility. Acute exacerbations often require hospital admissions and hospitalizations. Determining the frequency of viral and atypical pathogens in hospitalized patients with acute exacerbations of COPD and to investigate the relationship between these pathogens and parameters of lung function tests is aimed.

**Material and Methods:** Thirty patients with COPD attack and 30 healthy volunteers were included in the study. Five milliliters of venous blood sample was taken on the first day and fourth week of hospitalization in COPD group, and once in control group. Sera were tested for IgM and IgG antibodies to *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, respiratory syncytial virus (RSV), influenza A, adenovirus. All cases underwent pulmonary function tests.

**Results:** IgM antibody titers of different pathogens were positive in COPD group. IgG antibody titers to *M. pneumoniae* were positive in 6 patients (20%), RSV in 26 (86,6%), *C. pneumoniae* in 22 (73,3%), Adenovirus in 28 (93,3%), influenza A in 18 (60%). There was no IgG antibody positivity to *L. pneumophila* in COPD group. IgG antibody titers to Influenza A were significantly higher in COPD group than controls ( $\chi^2=5,455$ ,  $p=0,020$ ). Antibody titers to other pathogens were similar in both groups. When we investigated the relationship between lung function parameters and pathogens responsible for acute exacerbations of COPD, no statistically significant difference was found in FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC values between groups.

**Conclusion:** In conclusion, viruses and atypical pathogens have important roles for acute exacerbations of COPD, but no

**Alındığı tarih:** 2 Şubat 2010; **Revizyon sonrası alınma:** 28 Nisan 2011; **Kabul tarihi:** 6 Ağustos 2011

**Yazışma adresi (Address for correspondence):** Doç. Dr. Gamze Kırkıl, Fırat Üniversitesi Göğüs Hastalıkları AD Elazığ, Tel: 0 (424) 233 35 55 - 2860; E-posta: gamkirkil@yahoo.com

© 2011 Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD)

Solunum 2011;13(2): 100–106

Solunum Dergisi'ne www.solunum.org.tr adresinden ulaşabilirsiniz.

etkeni ile hava yolu obstrüksiyonu arasında anlamlı ilişki bulunmadığı gözlemlendi.

**Anahtar sözcükler:** atipik patojenler, KOAH alevlenmesi, solunum fonksiyon testi, virüsler

significant relationship was found between pathogens and airway obstruction.

**Keywords:** atypical pathogens, COPD acute exacerbation, lung function test, virus

## GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) bütün dünyada toplum sağlığı sorunlarından biri ve başlıca mortalite ve morbidite nedenlerindedir. KOAH alevlenmesi "KOA"lı hastalarda, hastalığın doğal seyrinde başlangıçtaki dispne, öksürük ve/veya balgam çıkarma düzeyinde normal günlük farklılıkların ötesinde bir değişim" ile karakterizedir. En yaygın alevlenme nedenleri trakeobronşiyal yapının enfeksiyonu ve hava kirliliğidir. Alevlenmeler sırasında hastaların en az %50'sinde alt hava yollarında yüksek konsantrasyonlarda bakteri olduğu gösterilmiştir. Bu bakteri suşlarına karşı özgül bağışıklık yanıtları gelişmesi ve bakteriyel alevlenmelere nötrofil inflamasyonunun eşlik etmesi de alevlenmelerin bir bölümünden bakterilerin sorumlu olabileceği görüşünü desteklemektedir.<sup>1</sup> Alevlenme sırasında en sık izole edilen mikroorganizmalar *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* ve *Haemophilus türleri*dir. Bununla birlikte son yıllarda atipik patojenlerin alevlenmelerin %5-10'undan sorumlu oldukları bildirilmiştir. Viral enfeksiyonların ise alevlenmelerin yaklaşık %30'undan sorumlu olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.<sup>2</sup>

Bu çalışmada, alevlenme nedeniyle hastaneye yatırılan KOAH'lı olgularda viral ve atipik patojenlerin sıklığı ve solunum fonksiyon parametreleri ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Hasta seçimi

Çalışmaya Temmuz 2007-Haziran 2008 tarihleri arasında GOLD kılavuzuna göre<sup>1</sup> KOAH tanısı konulan ve alevlenme ölçütü olarak pürülan balgam, öksürük ve nefes darlığında artma<sup>3</sup> kriterleri ile kliniğe yatırılan 30 KOAH'lı olgu dahil edildi. Bronşektazi, pnömoni, kalp yetmezliği veya diğer nedenlere (metabolik asidoz, ciddi anemi, nöromusküler hastalıklar gibi) bağlı olarak gelişmiş olabilecek dispne varlığı, mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği, malignensi ve ağır immüno-supresyon varlığı bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Kontrol grubu sigara öyküsüne bakılmaksızın, olgu grubuyla benzer yaş aralığında, herhangi bir hastalık öyküsü olmayan 30 sağlıklı erişkinden oluşturuldu.

### Solunum Fonksiyon Testi

Solunum fonksiyon testi için kliniğimizde bulunan "Micro-Medical Super Spiro" cihazı kullanıldı. Oda sıcaklığında,

oturma pozisyonunda, burun mandalı kullanılarak en az üç ölçüm yapıldı. Elde edilen üç kabul edilebilir trase içinden, en iyi iki FVC ve FEV<sub>1</sub> ölçümü arasındaki fark 200 mL'den fazla olmama koşuluyla, en büyük FVC ve FEV<sub>1</sub> değeri sonuç olarak kabul edildi. Elde edilen bu değerlerden FEV<sub>1</sub>/FVC oranı hesaplandı. FEV<sub>1</sub>, FVC ve FEV<sub>1</sub>/FVC değerleri Avrupa Solunum Derneğinin tahmini değerlerine göre yorumlandı.<sup>4</sup>

### Arteriyel Kan Gazı Ölçümü

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

### Serolojik Ölçüm

Hasta grubundan, birincisi hastaneye yatışın ilk gününde, ikincisi dört hafta sonra olmak üzere iki kez, kontrol grubundan bir kez beşer cc venöz kan alındı. Bu kan örnekleri, 3000-5000 devirde 5-10 dakika santrifüj edilerek serumlar ayrıldı. Serum örnekleri -70°C'de saklandı. Daha sonra bu serumlarda *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *C. pneumoniae*, respiratuar sinsiyal virus (*RSV*), influenza A ve adenovirüs IgM ve IgG (VİRCELL, S.L.) antikorları ELISA yöntemiyle, "Tiriturus Automated Elisa System" cihazında çalışıldı.

Test yapılırken, hasta serum örnekleri ve çalışılacak kit içindeki reaktifler çalışmadan bir saat önce oda sıcaklığına getirildi. Her çalışma için 5 µl serum örneği, kit içindeki pozitif kontrol, negatif kontrol, *cut off* kontrol ilgili kuyucuklara pipetlendi. Serum örnekleri kit içindeki serum dilüent ile sulandırıldı. Kırk beş dakika inkübe edildikten sonra yıkama solüsyonuyla beş kez yıkandı. Her kuyucuğa 100 µl konjüгат solüsyonu eklendi; 37±1°C'de 30 dakika inkübe edildi, tekrar yıkama solüsyonuyla beş kere yıkandı. Her kuyucuğa çalışılan testin substrat solüsyonundan 100 µl eklendi. Işıktan korunarak 20 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi. Ardından her kuyucuğa ilgili stop solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu. Cihaz 450/620 nm'de okutuldu. Ticari kit içindeki protokolde belirtilen değerlerin üzerinde antikor titrelerinin saptanması pozitif olarak değerlendirildi.

### İstatistiksel Değerlendirme

Verileri değerlendirmede SPSS 12.0 bilgisayar programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama ± standart deviasyon şeklinde

sunuldu.  $p < 0,05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare, Fisher's Exact Testi kullanıldı. KOAH ve kontrol grubunun yaş, sigara,  $SaO_2$ ,  $FEV_1$  ve  $FEV_1/FVC$  değerlerinin karşılaştırılmasında Independent samples T test, antikor pozitifliği veya negatifliği olan olguların  $FEV_1$  ve  $FEV_1/FVC$  verilerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 30 KOAH'lı olgunun (4 kadın/26 erkek) yaş ortalaması  $65,86 \pm 7,21$  yıl, kontrol grubunun (5 kadın/25 erkek) yaş ortalaması ise  $63,66 \pm 7,65$  yıldır. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Sigara öyküsü ve solunum fonksiyon parametreleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı farklılık izlendi (tümü için  $p < 0,001$ ). Olguların demografik verileri ve solunum fonksiyon testi parametreleri **Tablo I**'de sunulmuştur.

Çalışmaya alınan KOAH'lı olguların tümünde değişik mikroorganizmalara bağlı IgM antikor düzeyleri pozitif olarak saptandı. Hiçbir olguda birden fazla etkenle ait IgM antikor pozitifliği ve *L.pneumophila*'ya bağlı IgM pozitifliği görülmedi. Kontrol grubunda IgM pozitifliği saptanmadı. **Tablo II**'de KOAH'lı olgularda ve kontrol grubunda saptanan etkenlere spesifik IgM ve IgG antikorları ile olgu sayıları sunulmuştur. Hiçbir KOAH'lı olgunun 30 gün sonra alınan ikinci kan örneklerinde etkenlere yönelik IgG titrelerinde ilkinde göre dört kat veya daha fazla artış bulunmadı.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında KOAH grubunda influenza A IgG (+)'liği anlamlı oranda fazlaydı ( $\chi^2=5,455$ ,  $p=0,020$ ). Diğer antikor düzeyleri iki grupta benzerdi.

KOAH'lı olgularda alevlenme etkenlerinin solunum fonksiyon parametreleri ile ilişkisi araştırıldığında, *M. pneumoniae* IgG (+) olan grup ile *M. pneumoniae* IgG (-) olan grup arasında, *RSV* IgG (+) olan grup ile *RSV* IgG (-) olan grup arasında, *RSV* IgM (+) olan grup ile *RSV* IgM (-) olan grup arasında, *C. pneumoniae* IgG (+) olan grup ile *C. pneumoniae* IgG (-) olan grup arasında, *C. pneumoniae* IgM (+) olan grup ile *C. pneumoniae* IgM (-) olan grup arasında, adeno-

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

|                       | KOAH (n=30) | Kontrol (n=30) |
|-----------------------|-------------|----------------|
| Yaş (yıl)             | 65,86±7,21  | 63,66±7,65     |
| Cinsiyet (K/E)        | 4/26        | 5/25           |
| Sigara (paket/yıl)    | 48,33±28,14 | 22,53±15,99    |
| $FEV_1$ (% beklenen ) | 35,80±15,36 | 96,70±11,40    |
| $FEV_1/FVC$           | 59,43±11,90 | 84,26±6,23     |
| $SaO_2$ (%)           | 76,02±16,95 | 95,80±1,09     |

virüs IgG (+) olan grup ile adenovirus IgG (-) olan grup arasında, influenza A IgG (+) olan grup ile Influenza A IgG (-) olan grup arasında  $FEV_1$  ve  $FEV_1/FVC$  değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Respiratuar sinsityal virüs IgM (+) grup ile *C. pneumoniae* IgM (+) olan grup arasında  $FEV_1$  ve  $FEV_1/FVC$  değerleri bakımından fark olup olmadığına bakıldı ancak anlamlı farklılık saptanmadı.

*Mycoplasma pneumoniae* IgM, adenovirus IgM ve influenza A IgM (+)'liği birer hastada tespit edildiği için diğer etkenlere ait IgM(+)'liği olan gruplarla karşılaştırma yapılamadı (**Tablo III**).

KOAH'lı hastalarda sigara yükü ile bakteriyel veya viral Ig (özellikle G) ve M arasında herhangi bir ilişki bulunmadı. Sağlıklılarda IgM pozitifliği yoktu, IgG ile sigara yükü arasında da ilişki yoktu.

## TARTIŞMA

KOAH alevlenmeleri sık hastane başvurusu ve yatış gerektirmektedir. Alevlenmelerdeki inflamatuvar yanıt değişken olup tetikleyici ajana göre fark göstermektedir.<sup>5</sup> KOAH alevlenmelerinin %80'inden infeksiyonlar sorumludur. Bunların %47'sinde bakteriler, %30'unda virüsler, %5-10'unda atipik ajanlar etkindir.<sup>2</sup>

Bazı hastalar sık alevlenmelere daha meyillidir ve bu hastaların hem sağlık durumları daha kötü hem de  $FEV_1$  azalmaları daha hızlıdır.<sup>3</sup> Bu nedenle sık alevlenmeleri azaltacak stratejilere ihtiyaç vardır. Uygun tedavilerin geliştirilmesi alevlenmeler ile ilişkili etyolojik faktörleri anlamaktan geçmektedir. Son yıllarda, atipik etkenler ve virüslerin KOAH alevlenmelerindeki rolüyle ilgili çalışmalar hız kazanmıştır.

**Tablo II.** KOAH'lı olgular ve kontrol grubunda saptanan etkenlere spesifik IgM ve IgG antikorları ve olgu sayıları

|                           | KOAH (n=30) | Kontrol (n=30) |
|---------------------------|-------------|----------------|
| <i>M. pneumoniae</i> IgM  | 1 (%3,3)    | 0              |
| <i>M. pneumoniae</i> IgG  | 6 (%20)     | 11 (%33,3)     |
| <i>RSV</i> IgM            | 14 (%46,6)  | 0              |
| <i>RSV</i> IgG            | 26 (%86,6)  | 30 (%100)      |
| <i>C. pneumoniae</i> IgM  | 13 (%43,3)  | 0              |
| <i>C. pneumoniae</i> IgG  | 22 (%73,3)  | 23 (%76,6)     |
| Adenovirüs IgM            | 1 (%3,3)    | 0              |
| Adenovirüs IgG            | 28 (%93,3)  | 25 (%83,3)     |
| <i>L. pneumophila</i> IgM | 0           | 0              |
| <i>L. pneumophila</i> IgG | 0           | 0              |
| İnfluenza A IgM           | 1 (%3,3)    | 0              |
| İnfluenza A IgG           | 18 (%60)    | 9 (%30)        |

**Tablo III.** KOAH grubunda atak etkenlerine özgü antikor değerleri pozitif ve negatif olan olgu sayıları ile onlara ait FEV<sub>1</sub> ve FEV<sub>1</sub>/FVC değerleri

|                          | Olgu Sayısı | FEV <sub>1</sub> % (beklenen)<br>(ort±SS) | FEV <sub>1</sub> /FVC<br>(ort±SS) |
|--------------------------|-------------|---|-----------------------------------|
| <i>M. pneumoniae</i> IgG |             |   |                                   |
| Pozitif                  | 6           | 30,83±9,06                                | 59,50±15,85                       |
| Negatif                  | 24          | 37,04±16,48                               | 59,41±11,14                       |
| <i>M. pneumoniae</i> IgM |             |   |                                   |
| Pozitif                  | 1           | 17  | 43                                |
| Negatif                  | 29          | 36,10±14,53                               | 59,82±11,52                       |
| RSV IgG                  |             |   |                                   |
| Pozitif                  | 26          | 34,34±13,97                               | 59,15±11,01                       |
| Negatif                  | 4           | 42,75±17,63                               | 60,00±17,83                       |
| RSV IgM                  |             |   |                                   |
| Pozitif                  | 14          | 30,64±8,82                                | 62,14±9,99                        |
| Negatif                  | 16          | 39,68±17,19                               | 56,75±12,84                       |
| <i>C. pneumoniae</i> IgG |             |   |                                   |
| Pozitif                  | 22          | 32,77±12,90                               | 57,90 ±11,55                      |
| Negatif                  | 8           | 42,87±16,75                               | 64,25±12,20                       |
| <i>C. pneumoniae</i> IgM |             |   |                                   |
| Pozitif                  | 13          | 34,46±8,35                                | 56,53±11,86                       |
| Negatif                  | 17          | 35,70±18,16                               | 61,29±11,55                       |
| Adenovirüs IgG           |             |   |                                   |
| Pozitif                  | 28          | 35,21±14,92                               | 59,71±11,91                       |
| Negatif                  | 2           | 30,00±4,24                                | 53,00±8,48                        |
| Adenovirüs IgM           |             |   |                                   |
| Pozitif                  | 1           | 15  | 50                                |
| Negatif                  | 29          | 36,17±14,17                               | 59,58±11,80                       |
| İnfluenza A IgG          |             |   |                                   |
| Pozitif                  | 18          | 33,27±14,70                               | 58,33±11,41                       |
| Negatif                  | 12          | 38,75±14,03                               | 60,66±12,56                       |
| İnfluenza A IgM          |             |   |                                   |
| Pozitif                  | 1           | 68  | 64                                |
| Negatif                  | 29          | 34,34±13,31                               | 59,90±11,90                       |

KOAHA alevlenmelerinde atipik bakteriyel patojenlerin rolü konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır. Konunun aydınlatılması amacıyla birçok çalışma yapılmıştır ama bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar çelişkilidir.

KOAHA alevlenme etkenlerinden biri olan *C. pneumoniae*'nin alevlenmelerin %5-20'si ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>6-11</sup> *C. pneumoniae* akut infeksiyonlardan sonra da hava yollarında bulunabilmekte ve inflamasyonu tetikleyerek hastalığın progresyonuna neden olabilmektedir. Ayrıca siliaların aktivitesini bozarak diğer respiratuar patojenlerin alt hava yollarına geçişini ve kolonizasyonunu kolaylaştırabilmektedir.<sup>12</sup> Rupp ve arkadaşlarının<sup>13</sup> çalışmasında, KOAHA'lı hastaların *C. pneumoniae* infeksiyonundan sonra, proinflatuar immün cevabı dengeleme konusunda

mononükleer hücrelerin kapasitelerinin azaldığı belirtilmiştir. Beaty ve arkadaşları<sup>14</sup> KOAHA alevlenmesinde *C. pneumoniae*'nin rolünü saptamak için hastaneye başvuran 45 alevlenmeli ve 65 stabil KOAHA'lı grup üzerinde yaptıkları bir çalışmada, alevlenme grubunda akut *C. pneumoniae* infeksiyonunu %5 oranında bulmuşlardır. Bununla birlikte KOAHA'lı grubun %77'sinde ve sağlıklı kontrol grubunun %73'ünde geçirilmiş *C. pneumoniae* infeksiyonunu gösteren serolojik bulgulara rastlanılmıştır. Lieberman ve arkadaşları<sup>15</sup> kronik *C. pneumoniae* infeksiyonu olan KOAHA'lı hastaların yüzdesini ve KOAHA alevlenme epizotlarında *C. pneumoniae*'nin rolünü belirlemek için yaptıkları bir çalışmada, KOAHA alevlenmelerinin %14,2'sinde serolojik olarak akut *C. pneumoniae* infeksiyonunu göstermişlerdir. KOAHA'lı

hastalarda kontrol grubuna göre kronik *C. pneumoniae* infeksiyonu prevalansını %33,3 olarak anlamlı derecede yüksek, kontrol grubunda ise %7 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmalardan farklı olarak Shi ve arkadaşları<sup>16</sup> MIF ve PCR yöntemi kullanarak yaptıkları bir çalışmada, *C. pneumoniae* akut infeksiyon sıklığını KOAH'lılarda %26, astumlularda %57, pnömonilerde %35 oranında bulmuşlardır. Duan ve arkadaşlarının<sup>17</sup> KOAH ile *C. pneumoniae* arasındaki ilişkinin incelenmesi için yaptıkları bir çalışmada, KOAH alevlenmeli gruptaki ve stabil KOAH grubundaki *C. pneumoniae* infeksiyon prevalansları sırasıyla %21,3 ve %31,4 olarak tespit edilmiştir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada KOAH alevlenmesinde *C. pneumoniae* seropozitifliği %3 olarak saptanmıştır. Bu düşük oranın nedeni olarak, kronik infekte KOAH olgularında yüksek seyreden antikor titresinin akut infeksiyonlarda bu organizmanın serolojik olarak saptanmasını güçleştirmesi gösterilmiştir.<sup>18</sup>

Mazur ve arkadaşlarının<sup>19</sup> yaptığı bir çalışmada, MIF yöntemi ile KOAH'lı olguların %64,1'inde *C. pneumoniae* ile kronik infeksiyona rastlanırken, sağlıklı kontrol grubunda bu oran %20'lerde saptanmıştır. KOAH'ın şiddetine göre persistan *C. pneumoniae* infeksiyonu, sırasıyla ağır KOAH'ta %68,2, orta KOAH'ta %57,1 ve hafif KOAH'ta %50 olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucunda KOAH'lı olgularda sağlıklı gruba göre kronik *C. pneumoniae* infeksiyonunun daha sık görüldüğü ve ağır KOAH'lılarda hafif ve orta KOAH'lılara göre bu oranın daha fazla olduğu belirtilmiş; sonuçta da persistan *C. pneumoniae* infeksiyonunun solunum yollarında inflamatuvar cevabı başlattığı ya da artırdığı ihtimali üzerinde durulmuştur. Taşbakan ve arkadaşları<sup>20</sup> *C. pneumoniae*'yi KOAH alevlenmesinde %31,4 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda KOAH'lılarda *C. pneumoniae* IgM pozitifliği %43,3, IgG pozitifliği %73,3, kontrol grubunda ise IgG pozitifliği %76,6 olarak bulundu. *C. pneumoniae* IgM pozitifliği oranının diğer çalışmalardan daha yüksek olması ve kontrol grubunda da IgG pozitifliğinin yüksekliği, bölgemizde *C. pneumoniae* infeksiyon sıklığının fazla olabileceğini düşündürmektedir.

KOAH alevlenmelerinde *M. pneumoniae*'nin etken olarak bildirilme sıklığı %3-22 arasında değişmektedir.<sup>8-10,18,20-24</sup> Moğolkoç ve arkadaşları<sup>25</sup> akut alevlenmeli KOAH'lı olguların %16'sında *C. pneumoniae* pozitifliği ve %6'sında *M. pneumoniae* pozitifliği saptamışlardır. Akut *C. pneumoniae* infeksiyon bulgusu gösteren ile göstermeyen hasta grupları arasında, klinik özellikler ve pulmoner fonksiyonlar bakımından anlamlı fark görmemişlerdir. Bizim çalışmamızda *M. pneumoniae* akut infeksiyonu %3,3 olarak tespit edildi.

*Legionella pneumophila*, izole bronşiyal infeksiyona neden olmuyor gibi görünmesine rağmen özellikle yaz aylarında ve KOAH'lı hastalarda alevlenme etkeni olarak düşünülmeli-

dir.<sup>2</sup> KOAH alevlenmeli hastalarda *Legionella spp*'nin etyolojik rolünün araştırıldığı çalışmalarda saptanma sıklığı %3-5 olarak bildirilmiştir.<sup>9,26</sup> Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise KOAH alevlenme etkeni olarak *L. pneumophila* oranı %2,7 olarak bildirilmiştir.<sup>8</sup> Benzer oran (%2,5) Güldaval ve arkadaşlarının<sup>18</sup> çalışmasında da belirtilmiştir. Gah ve arkadaşları<sup>27</sup> yaptıkları bir çalışmada, KOAH alevlenme etkeni olarak *L. pneumophila* oranını diğer çalışmalardan beklenmedik şekilde fazla oranda (%16,1 olarak) bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise KOAH alevlenmesinde *L. pneumophila* akut infeksiyonuna rastlanılmamıştır. Bu sonuç, olgu sayısının az olmasından ileri gelebileceği gibi, IgG pozitifliği de olmaması nedeniyle, bölgemizde *L. pneumophila* infeksiyonunun pek görülmediğini düşündürülebilir.

KOAH alevlenmelerinin ortalama 1/3'ünden virüslerin sorumlu olduğu bilinmektedir.<sup>2</sup> Virüsler daha şiddetli alevlenmeler ve daha yüksek morbidite ile ilişkilidir.<sup>28</sup> Son zamanlarda PCR tekniği kullanılarak yapılan çalışmalarda KOAH alevlenmesi olan olguların %44'ünde solunum yolları virüsleri izole edilmiştir.<sup>29</sup> Yapılan çalışmalarda alevlenme etkeni olarak viral infeksiyonların sıklığı %36-56 oranında bildirilmiştir.<sup>18,23,28,30,31</sup> Wark ve arkadaşları<sup>32</sup> çalışmalarında, KOAH alevlenmesinde viral enfeksiyon oranını %76 olarak bildirmişlerdir. Bu oranın %51'i RSV'ye ait olarak rapor edilmiştir. Diğer çalışmalarda KOAH alevlenmesinde RSV seropozitifliği %12-29 olarak bildirilmiştir.<sup>18,28-30,33-35</sup> Bizim çalışmamızda da KOAH alevlenme etkeni olarak %46,6 oranında RSV IgM pozitifliği saptanmıştır.

*Adenovirüs* infeksiyonları tüm yıl boyunca görülebilmelerine karşılık adenovirüse bağlı respiratuvar hastalık salgınları kış ve bahar aylarında daha siktir. KOAH alevlenmesi olan hastalarında adenovirüs infeksiyonları çeşitli çalışmalarda %1,5-7 aralığında bildirilmiştir.<sup>8,28,29,36</sup> Biz de yaptığımız çalışmada adenovirüs infeksiyon sıklığını KOAH alevlenmesinde %3,3 bulduk. Güldaval ve arkadaşlarının<sup>18</sup> çalışmasında adenovirüs sıklığı %7 olarak bildirilmiş ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Buldukları sonucun beklenenden biraz daha yüksek olmasını mevsimsel farklılığa bağlamışlardır.

Alevlenme etkeni olarak araştırılan influenza A'nın oranları %3-29 arasında değişmektedir.<sup>8,28,30,33,35,37</sup> Bizim çalışmamızda influenza A sıklığı %3,3 olarak belirlenmiştir. Kronik akciğer hastalığı olan hastalara influenza immünizasyonu uygulanmasından dolayı influenzanın KOAH alevlenmelerindeki önemi azalmıştır.

İnfektif KOAH alevlenmelerinde bakteriyolojik etyolojinin FEV<sub>1</sub> düzeyi ve hastalığın şiddeti ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir.<sup>38</sup> Bundan, lokal mukozal immün yanıtın bozulması sorumlu tutulabilir. Blasi ve arkadaşları<sup>39</sup> balgamın *C. pneumoniae* ile kronik kolonizasyonunu, düşük FEV<sub>1</sub> ve yüksek derecede hava yolu bakteriyel kolonizasyonu ile ilişkili bulmuşlardır. Taşbakan ve arkadaşları<sup>20</sup> çalışmalarında atipik bakteriyel etken saptanan hastaların yaş

ortalamalarının daha düşük, hava yolu obstrüksiyonlarının daha hafif düzeyde olduğunu bildirmişlerdir. Yine bu çalışmada, genel olarak tipik bakteriyel etken tespit edilen ve edilmeyen hastalar arasında solunum fonksiyon testleri açısından fark bulunmamıştır. Ancak *H. influenza* dışında gram negatif etken saptanan hastalarda daha ciddi hava yolu obstrüksiyonu olduğu gözlenmiştir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, KOAH alevlenmeli olgularda *C. pneumoniae* IgG seropozitifliği kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş, ancak *C. pneumoniae* IgG seropozitifliği ile ne KOAH alevlenmesinin şiddeti ne de FEV<sub>1</sub> arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.<sup>40</sup> Moğolkoç ve arkadaşları<sup>25</sup> akut alevlenmeli KOAH'lı olgularda akut *C. pneumoniae* infeksiyon bulgusu gösteren ve göstermeyen hasta grubunun klinik özellikleri ve pulmoner fonksiyonları açısından aralarında anlamlı fark tespit etmemişlerdir. Bizim çalışmamızda da *C. pneumoniae* IgG (+) olan grup ile *C. pneumoniae* IgG (-) olan grup arasında, *C. pneumoniae* IgM (+) olan grup ile *C. pneumoniae* IgM (-) olan grup arasında FEV<sub>1</sub> ve FEV<sub>1</sub>/FVC değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Yaptığımız literatür araştırmalarında RSV, İnfluenza A ve adenovirüs infeksiyonu ile solunum fonksiyon parametreleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda RSV IgG (+) olan grup ile RSV IgG (-) olan grup arasında, RSV IgM (+) olan grup ile RSV IgM (-) olan grup arasında, Adenovirus IgG (+) olan grup ile adenovirüs IgG (-) olan grup arasında, influenza A IgG (+) olan grup ile influenza A IgG (-) olan grup arasında da FEV<sub>1</sub> ve FEV<sub>1</sub>/FVC değerleri arasında anlamlı fark saptamadık.

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

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

Sonuç olarak bu çalışmadan elde edilen veriler KOAH alevlenmelerinde virüslerin ve atipik etkenlerin önemli bir role sahip olduğunu bir kez daha göstermiş olup, alevlenme etkeni olarak RSV ve *C. pneumoniae*'nin benzer düzeyde

hava yolu obstrüksiyonuna yol açtığını söyleyebiliriz. Ancak daha fazla olgu üzerinde yapılacak çalışmaların etken çeşitliliğini artıracak dolayısıyla da konuyu daha da aydınlatacağını düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. National Heart Lung and Blood Institute/World Health Organisation (Based on an April 1998 NHLBI/WHO Workshop). Updated 2008: 1-68.
2. Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000;117:380-386.
3. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive lung disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
4. Standardized lung function testing. European Community for Steel and Coal, Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993;6:16-28.
5. Bhowmik A, Seemungal TAR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and physiological changes at COPD exacerbations. *Thorax* 2000;55:114-200.
6. Sethi S, Murphy TF. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease in 2000: a state-of-the review. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:336-363.
7. Schafer H, Ewig S. Acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)-microbial patterns and risk factors. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000;55:415-419.
8. Uzun K, Özbat B, Bozgan T, Zehir İ, Evirgen Ö, Andiç Ş, Sezgi C. KOAH akut atağında *C. pneumoniae*, *M. Pneumoniae*, *Legionella* spp. ve İnfluenza A sıklığı. *Toraks Dergisi* 2002;3:146-150.
9. Torres A, Dorca J, Zalacain R, Belo S, El-Ebiary M, Molinos L, et al. Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a Spanish multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1456-1461.
10. Başoğlu ÖK, Sayiner AA, Zeytinoğlu A, Sayiner A. The role of atypical bacteria in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Turkish Respiratory Journal* 2005;6:22-27.
11. Miyashita N, Niki Y, Nakajima M, Kawane H, Matsushima T. Chlamydia pneumoniae infection in patients with diffuse panbronchiolitis and COPD. *Chest* 1998;114:969-971.
12. Von Hertzen L, Alakarppa H, Koskinen R, Liippo K, Surcel HM, Leinonen M, Saikku P. Chlamydia pneumoniae infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Epidemiol Infect* 1997;118:155-164.
13. Rupp J, Kothe H, Mueller A, Maass M, Dalhoff K. Imbalanced secretion of IL-1beta and IL-1RA in *C. pneumoniae* infected mononuclear cells from COPD patients. *Eur Respir J* 2003;22:274-279.
14. Beaty CD, Grayston JT, Wang S, Kuo C, Catherine SR, Thomas RM. Chlamydia Pneumoniae, Strain TWAR, Infection in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1408-1410.
15. Lieberman D, Ben-Yaakov M, Lazarovich Z, Ohana B, Boldur I. Chlamydia pneumoniae infection in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: analysis of 250 hospitalizations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:698-704.
16. Shi Y, Xia X, Song Y. Clinical study on acute respiratory infection caused by *C. pneumoniae*. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 1998;21:280-283.
17. Duan Z, Liu S, Wang B. Chlamydia pneumoniae infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2001;24:208-211.

18. Güldaval F, Evciller İ, Şenol G, Özacar R. Respiratory viruses and atypical agents in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary diseases in İzmir district, Turkey. *Trakya Universitesi Tıp Dergisi* 2009;26:306-311.
19. Mazur E, Niedzwiaek J, Chmielewska-Badora J, Gryglicka B, Koziol-Montewka M, Milanowski J. Chronic Chlamydia pneumonia infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumonol Alergol Pol* 2000;68:261-264.
20. Taşbakan SM, Sayiner AA, Sayiner A. KOAH infeksiif alevlenmelerinde atipik patojenlerin rolü. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2007;55:336-341.
21. Arora N, Daga MK, Mahajan R, Prakash SK, Gupta N. Microbial pattern of acute infective exacerbation of COPD in a hospital based study. *The Indian J Chest Dis Allied Sci* 2001;43:3-14.
22. Ece T, Tutar A, Yılmaz G, Badur S, Arseven O, Kılıçslan Z, ve ark. KOAH akut ataklarında ve sağlıklı erişkin alt solunum yolu infeksiyonlarında Mycoplasma pneumoniae'nun yeri. *Solumum* 1993;18:76-83.
23. Lieberman D, Ben-Yaakov M, Lazarovich Z. Infectious etiologies in acute exacerbation of COPD. *Diagn Microbial Infect Dis* 2001;40:95-102.
24. Meloni F, Paschetto E, Mangiarotti P, Crepaldi M, Morosini M, Bulgheroni A. Acute Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae infections in community-acquired pneumonia and exacerbations of COPD or asthma: therapeutic considerations. *J Chemother* 2004;16:70-76.
25. Mogulkoç N, Karakurt S, Isalska B. Acute purulent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and Chlamydia pneumoniae infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:349-353.
26. Lieberman D, Shmarkov O, Gelfer Y, Ben-Yaakov M, Lazarovich Z. Serological evidence of Legionella species infection in acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2002;19:392-397.
27. Gah SK, Johan A, Cheang JH, Wang YE. A prospective study of infections with atypical pneumonia organisms in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Ann Acad Med Singapore* 1999;28:476-480.
28. Seemungal TAR, Harper D, Owen R, Bhowemick A. Respiratory viruses, symptoms and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1618-1623.
29. Greenberg SB. Viral respiratory infections in elderly patients and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2002;112:28-32.
30. Rohde G, Wiethage A, Borg I, Kauth M, Bauer TT, Gillissen A. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a case-control study. *Thorax* 2003;58:37-42.
31. Greenberg SB, Allen M, Wilson J, Atmar RL. Respiratory viral infections in adults with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:167-173.
32. Wark PAB, Johnston SL, Moric I. Neutrophil degranulation and cell lysis is associated with clinical severity in virus induced asthma. *Eur Respir J* 2002;19:68-75.
33. Wedzicha JA. Role of viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2004;1:115-120.
34. Carilli A, Gohd R, Gordon W. A virologic study of chronic bronchitis. *N Engl J Med* 1964;170:123-127.
35. Androulaki D, Hadjistavrou K. The role of viral infections in COPD exacerbations. *The Internet Journal of Pulmonary Medicine* ISSN:1531-2984 2009; Volume 10 Number 2.
36. McManus TE, Marley AM, Baxter N, Christie SN, Elborn JS. Acute and latent adenovirus in COPD. *Respir Med* 2007;101:2089-2090.
37. Walsh EE, Falsey AR, Hennessey PA. Respiratory syncytial and other virus infections in persons with chronic cardiopulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:791-795.
38. Eller J, Ede A, Schaberg T. Infective exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 1998;113:1542-1548.
39. Blasi F, Damato S, Cosentini R, Tarsia P, Raccanelli R, Centanni S, Allegra L, and the Chlamydia InterAction with COPD (CIAC) Study Group. C. pneumoniae and chronic bronchitis: association with severity and bacterial clearance following treatment. *Thorax* 2002;57:672-676.
40. Yücel H. KOAH Akut Atakta Chlamydia pneumoniae ve Mycoplasma pneumoniae İnfeksiyonunun Yeri. *Uzmanlık Tezi, İstanbul: Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, 2004.*