

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOAİ) AKUT ALEVLENMELERİNDE ETKİLİ MİKROORGANİZMALARIN STERİL FIRÇA İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF MICROORGANISMS WITH STERILE BRUSH CATHETER IN ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DİSEASE (COPD)

Fevziye TUKSAVUL¹ Salih Zeki GÜÇLÜ¹ Özgür USLU¹
Can BİÇMEN² Ahmet BUDAK¹ Ayşegül NARİN¹

Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

¹ Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniği

² Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Anahtar sözcükler: KOAH, akut alevlenme, infeksiyon

Key words: COPD, acute exacerbations, infection

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, KOAH akut alevlenmelerinde infeksiyonların rolünü araştırmaktır. KOAH akut alevlenme kliniği ile başvuran 32 hasta çalışmaya alındı. Hastaların steril fırçalama, bronş lavajı ve balgam örnekleri alınarak laboratuvara gönderildi. 32 steril fırça örneğinin 11'inde (%34.37) üreme oldu. Steril fırça örneklerinde *S. pneumoniae* %36.36, *H. influenzae* %27.27, *M. catarrhalis* %9.09, A grubu β hemolitik streptokok %9.09, *Acinetobacter* %9.09 üredi. Sonuç olarak bu çalışmada KOAH akut alevlenmelerden sorumlu majör patojenler *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* olarak bulunmuştur.

GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ) morbidite ve mortalitesi gittikçe artan, önemli bir sağlık sorunudur. Dünya üzerindeki 600

SUMMARY

The purpose of this study is to search the role of infections in acute exacerbation of COPD, to find out the most common microorganisms causing the exacerbations. Thirty-two patients with COPD showing acute exacerbation comprised the study group. Sterile brush specimen, bronchial lavage fluid and sputum samples have been taken and sent to laboratory. We have isolated microorganisms in eleven of sterile brush samples (34.37%). By sterile brush samples isolated were *S.pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, A group β hemolytic streptococcus, *Acinetobacter*; 36.36%, 27.27%, 9.09%, 9.09%, 9.09% respectively. As a result of this study *S. pneumoniae* and *H. Influenzae* have been found as the major pathogens in exacerbations.

milyon KOAH'lı hastanın her yıl 2.5 milyonu ölmekte ve bu sayının önümüzdeki yıllarda daha da artması beklenmektedir (1,2).

Kronik obstrüktif akciğer hastaları özellikle kış aylarında olmak üzere, yılda ortalama 1-4 kez akut alevlenme geçirmektedir. Öksürük ve nefes darlığında artma, balgamda renk, miktar ve viskozite değişiklikleri, hırıltılı solunum, göğüste sıkışma, yorgunluk ve bazen ateş bu dönemde görülen başlıca semptomlardır. KOAH akut alevlenmelerinin en büyük nedeni bronşiyal infeksiyonlardır ve bu pürülan alevlenmeler sırasında antibiyotik kullanımı oldukça yaygındır. Bakteriyel etkenler akut alevlenme patogenezinde primer olarak ya da virus veya mikoplazma infeksiyonlarına sekonder olarak rol oynarlar. Ampirik antibiyotik kullanımı için pürülan ataklara neden olan etkenlerin cins ve sorumluluk derecelerinin bilinmesi ucuz ve etkili antibiyotik seçimini kolaylaştırmaktadır (3,4).

Bu çalışmanın amacı; KOAH akut alevlenmelerinde bronkoskopi eşliğinde uygulanan steril fırça kullanarak bakteriyel infeksiyonların rolünü araştırmak, etken mikroorganizmaların hangi antibiyotiklere duyarlı olduğunu belirlemek ve böylece ampirik antibiyotik seçimine katkıda bulunmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Kasım 2001 ile Ocak 2003 tarihleri arasında, İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi polikliniğine Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi kriterlerine göre KOAH tanısı almış; akut alevlenme kliniği ile başvuran ve yatarak tedavi gören 32 hasta üzerinde yapıldı. Çalışma hastanemiz etik kurulundan izin alınarak ve Helsinki deklarasyonuna uyularak gerçekleştirildi. Hastaların hepsi erkekti ve ortalama yaş 64 (yaş aralığı 44 - 90) idi.

Çalışmaya alınan tüm hastalar anamnez, fizik muayene, akciğer radyogramı, elektrokardiografi, hemogram, rutin biyokimya tetkikleri, arteriyel kan gazları ve solunum fonksiyon testleriyle değerlendirildi.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- Başka bir sistemik hastalığı olmaması
- Akciğer radyogramında KOAH dışı hastalığa ait olabilecek bulgu olmaması
- Son 10 gün içinde hastanede yatmamış olması
- Son 10 gün içinde KOAH veya başka bir nedenden dolayı antibiyotik kullanımı olmaması
- FEV₁ değerinin %80'in altında olması
- PaO₂'nin 50mmHg altında, PaCO₂'nin 60 mmHg üzerinde olmaması
- Bronkoskopi öncesi hastaların sözlü izninin alınması

Uygun kriterleri taşıyan hastalara atropin (0.5 mg) ve diazepam (10 mg) ile premedikasyon, %2'lik lidokain ile topikal anestezi yapıldıktan sonra hastaların 1 lt/dk nazal oksijen alması sağlanarak Olympus BF type IT30 tipi fiberoptik bronkoskop (FOB) ile göğüs hastalıkları uzmanlarınca bronkoskopi uygulandı. Bronkoskop proksimal segment orifisine konduğunda Olympus disposable steril fırça (BC-202D-2010) periferik olarak subsegmentlere doğru ilerletildi ve yavaşça döndürülerek fırçalandı. Daha sonra fırça içeri çekilerek çıkarıldı. Kateterin distal kısmı %70 alkolle temizlendikten sonra fırça 1cc beyin-kalp sıvı besiyeri içine kesildi. Ayrıca hastalara bronş lavajı yapıldı ve bronkoskopi sonrası balgam alındı. Bu şekilde alınan örnekler hemen mikrobiyoloji laboratuvarına götürüldü.

Steril fırçalar 1 ml. steril serum fizyolojik içerisinde 1 dakika vorteksenerek homojenize edildi. Bu süspansiyondan herbiri 10 mikrolitre olacak şekilde kanlı, çukulatamsı ve EMB (eozin metilen blue) agar plaklarına kantitatif ekimleri yapıldı (24,25). Haemophilus izolatlarının identifikasyonunda *H. influenzae* ayrımı için X, V, X+V diskleri kullanılarak, X+V diski çevresinde üreme gösteren suşlar *H. influenzae* olarak değerlendirildi.

İdentifikasyon için aynı zamanda yarı otomatize bakteri identifikasyon kiti (BBL® Crystal™ ID System, Becton Dickinson, Sparks, USA) kullanıldı. Aynı şekilde bronş aspirasyonu ve balgam örneklerinin 1/10, 1/100 dilüsyonları yapıldıktan sonra sözü geçen besiyerlerine ekimleri yapılarak %5-10 CO₂'li ortamda 37 derecede enkübe edildi. Aynı zamanda örnekler, Saboraud dekstroz agar'a ekimleri yapılarak mikotik yönden incelendi. Bronkoskopik steril fırça ve aspirasyon örneklerinden ayrıca kanlı ve EMB agar plaklarına ekim yapılarak 5 gün süreyle anaerob ortamda inkübe edildi. Bronş aspirasyonu ve balgam yayma örneklerine mikroskopik inceleme için Gram boyama ve asidorezistan bakteri yönünden Ziehl-Nielsen boyama yapıldı.

Enkübe edilen besiyerleri 24 ve 48. saatlerde incelendi. Pozitif kültürler cfu/ml (coloni forming unit/ml) olarak değerlendirildi. Patojenite kriteri olarak steril fırça için 10³, bronş aspirasyonu için 10⁴ ve daha fazla üremeler anlamlı üreme olarak değerlendirildi (26,27,28). Balgam kültür sonuçları flora dışı patojen ve/veya predominant mikroorganizma üremesi değerlendirilerek yorumlandı. Etken mikroorganizmalar geleneksel bakteriyolojik yöntemlerle identifiye edildi.

Antibiyotik duyarlılıkları NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) standartlarına göre Mueller-Hinton agar'da disk difüzyon yöntemiyle incelendi (29,30). Ayrıca pnömokok izolatları ve pnömokok dışı

streptokoklar için penisilin direnci E test (Bio-test, Solna, Sweden) yöntemiyle MİK (minimal inhibisyon konsantrasyonu) olarak saptandı. MİK değeri ≤0.12 mikrogram/ml olan suşlar duyarlı olarak kabul edildi. *Moraxella*, *Haemophilus*, *Staphylococcus* suşlarında beta laktamaz prodüksiyonu Nitrosefin emdirilmiş hazır çubuklarla (Oxoid Ltd, England) araştırıldı. *Haemophilus* için antibiyotik duyarlılığı HTM (Haemophilus Test Medium) besiyerinde disk difüzyon yöntemiyle incelendi.

Elde edilen sonuçların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde ise, üreme olan ve olmayan grupların karşılaştırmasında tek yönlü varyans analizi, FEV₁ değeri ile üreyen bakteri cinsi arasındaki anlamlılık değerlendirilmesinde Fisher's exact ki-kare test istatistiği kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya aldığımız 32 hastanın yaşları 44 ile 90 arasında değişmekte olup yaş ortalamaları 64.81±10.58 idi. Hastaların 5 tanesi (%15.6) hiç sigara içmemiş, 19 hasta (%59.4) daha önce sigara içmiş ve bırakmış, 8 hasta (%25) ise halen içmekte idi. Çalışmaya alınan hastaların betimleyici istatistik verileri aşağıda Tablo 1'de verilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların steril fırça, bronş aspirasyonu sıvısı ve balgamda izole edilen mikroorganizmalar Tablo 2'de verilmiştir.

Steril fırça ve balgamda izole edilen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 1. Hastaların istatistik verileri

	Ortalama	Std. Sapma	Min.	Max.	Hasta sayısı(n)
Yaş	64.81	10.58	44	90	32
Sigara (p/yıl)	39.78	18.73	15	100	27
KOAH süresi	8.44	5.80	1	20	32
FEV ₁ (%)	42.66	16.55	18	71	32
PaO ₂ (mmHg)	58.62	8.07	41	74	32
PaCO ₂ (mmHg)	45.18	8.66	34.1	63.5	32

Tablo 2. Steril fırça, bronş aspirasyon sıvısı ve balgam örneklerinden bakteri izolasyonu

	Steril Fırça	Bronş Aspirasyon Sıvısı	Balgam
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4	0	4
<i>Haemophilus influenzae</i>	3	0	1
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	0	0
Pnömonokok dışı β-hemolitik <i>Streptococcus</i> spp.	1	0	0
A grubu β-hemolitik streptococcus	1	0	0
<i>Acinetobacter</i>	1	0	0
Gr (-) nonfermentatif basil	0	0	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1*	0	0
<i>Bacillus</i> spp.	1**	0	0
<i>Staphylococcus epidermitis</i>	1**	0	0
Toplam	14	0	6

* Kolonizasyon, **Kontaminasyon

Çalışmaya alınan hastaların 11 tanesinin steril fırça örneğinde (%34.37), 6 hastanın balgam örneğinde (%18.75) etken saptandı. Hiçbir hastanın (%0) bronş aspirasyon örneğinde üreme olmadı. 3 hastada (%9.37) hem balgam hem de steril fırça örneğinde üreme tesbit ettik. Steril fırça örneklerinde 6, balgam örneklerinde ise 3 değişik mikroorganizma üredi. 1 hastada ise birden fazla mikroorganizma üredi.

Steril fırça örnekleri tek başına değerlendirildiğinde en fazla *S. pneumoniae* (%36.36), ikinci sırada *H. influenzae* (%27.27) üredi. *M. catarrhalis*, *Acinetobacter*, *A grubu beta hemolitik streptokok* ve pnömonokok dışı *alfa hemolitik streptokok* spp. üremesi aynı oranda ve %9.09 idi.

Steril fırça'da 1 hastada *Bacillus* spp. ve 1 hastada da *S. epidermitis* üremesi olup bu olgularda kontaminasyon düşünüldü. 1 hastada kolonizasyon olarak kabul edilen *Staphylococcus aureus* (10^2 cfu/ml) tesbit edildi.

Balgam örneklerinin değerlendirilmesinde ise birinci sırada *S. pneumoniae* (% 66.66) izlendi. *H. influenzae* ve gr (-) nonfermentatif basil üremesi aynı oranda (%16.66) tesbit edildi.

8 olguda yalnızca steril fırça ile üreme olurken (%25), 3 olguda sadece balgamda üreme oldu (%9.37). 2 olguda steril fırça ve balgamda aynı mikroorganizma ürerken (%6.25), 1 olguda fırça ve balgamda farklı mikroorganizma üredi (%3.12).

Moraxella, *Haemophilus* ve *Staphylococcus* suşlarında beta laktamaz oluşumu saptanmadı. Bir steril fırça örneğinde olan *Grup A beta hemolitik streptococcus* için penisilin duyarlılığı disk difüzyon ve E test ile MİK $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ değerlere bakılarak duyarlı olarak saptanmıştır. Penisilin ve tüm beta laktam türevi antibiyotiklere duyarlı kabul edilmiştir.

Steril fırça ve balgam örneklerinde 10^3 cfu/ml altında üreme olup, kolonizasyon olarak değerlendirilen olgu sayısı 1(%3.12) idi. 10^3 cfu/ml üzerindeki üremeler ise kantitatif olarak değerlendirilmedi ve üreme izlenen tüm örneklerdeki değerler 10^3 cfu/ml üzerinde idi.

Steril fırça örneğinde üreme olan ve olmayan grupların FEV₁ değeri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Tablo 3. İzole edilen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları*

	<i>Streptococcus pneumoniae</i>		<i>Haemophilus influenzae</i>		<i>Moraxella catarrhalis</i>			<i>Prömokok dışı α- hemolitik streptococcus spp.</i>		<i>Acinetobacter spp.</i>		<i>Gram(-) nonfermentatif basil</i>			<i>Staphylococcus aureus</i>	
	S	R	S	R	S	I	R	S	R	S	R	S	I	R	S	R
Pen G**	6	0	-	-	-	-	-	1	0	-	-	-	-	-	0	1
Ampicilin	6	0	4	0	1	0	0	-	-	-	-	-	-	-	0	1
Oksasilin	6	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0
SAM	-	-	4	0	1	0	0	-	-	-	-	-	-	-	1	0
AMC	-	-	4	0	1	0	0	-	-	-	-	-	-	-	1	0
Eritromisin	6	0	-	-	-	-	-	1	0	-	-	-	-	-	1	0
Azitromisin	6	0	4	0	-	-	-	1	0	-	-	-	-	-	1	0
Klaritromisin	6	0	4	0	-	-	-	1	0	-	-	-	-	-	1	0
SXT	6	0	3	1	0	1	0	-	-	1	0	0	0	1	1	0
Tetrasiklin	6	0	3	1	1	0	0	1	0	-	-	-	-	-	1	0
Kloramfenikol	6	0	4	0	-	-	-	1	0	-	-	-	-	-	1	0
Klindamisin	6	0	-	-	-	-	-	1	0	-	-	-	-	-	-	-
Vankomisin	6	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0
Siprofloksasin	-	-	4	0	1	0	0	-	-	1	0	1	0	0	1	0
Levofloksasin	6	0	4	0	1	0	0	1	0	-	-	-	-	-	1	0
Gentamisin	-	-	-	-	1	0	0	-	-	1	0	1	0	0	1	0
Amikasin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	1	0	0	-	-
Sefazolin	-	-	3	1	1	0	0	-	-	0	1	0	0	1	1	0
Sefuroksim	-	-	4	0	1	0	0	-	-	0	1	0	0	1	1	0
Seftriakson	-	-	4	0	1	0	0	-	-	-	-	-	-	-	1	0
Seftazidim	-	-	4	0	1	0	0	-	-	1	0	1	0	0	1	0
Sefepim	-	-	4	0	1	0	0	-	-	1	0	1	0	0	1	0
SULB/CFP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	1	0	0	-	-
Aztreonam	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	1	0	0	-	-
Piperasilin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	1	0	0	-	-
TZP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	1	0	0	-	-
İmipenem	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	1	0	0	-	-
Meropenem	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	1	0	0	-	-

* Her mikroorganizma için test edilen antibiyotikler NCCLS'e göre düzenlenmiştir.

** *Streptococcus pneumoniae* ve *Streptococcus spp.* için MİK ≤0.12 µg/ml duyarlı olarak kabul edildi.

S: duyarlı

I: orta derece duyarlı

R: dirençli

SAM: Sulbaktam-Ampicilin

AMC: Amoksisilin-Klavulonik asit

SXT: Sülfametoksazol-Trimetoprim

TZP: Piperasilin-Tazobaktam

TIM: Tikarsilin-Klavulonat

SULB/CFP: Sulbaktam/Sefaperazon

Tablo 4. FEV₁'e göre etken üreme oranı ve üreyen etkenler

	FEV ₁ >50	FEV ₁ :50-35	FEV ₁ <35	TOPLAM
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 (%50)	1 (%25)	1 (%25)	4
<i>Haemophilus influenzae</i>	1 (%33)	1 (%33)	1 (%33)	3
<i>Moraxella catarrhalis</i>	-	1 (%100)	-	1
Pnömonokok dışı α-hemolitik	-	-	1 (%100)	1
<i>Streptococcus spp.</i>				
Agrubu β-hemolitik streptococcus	-	-	1 (%100)	1
<i>Acinetobacter</i>	-	-	1 (%100)	1
Toplam	3 (%27)	3 (%27)	5 (%46)	11
Üreme Oranı	3/11 (%27)	3/10 (%33)	5/11 (%46)	32/11(%34)

Hastaların FEV₁ değerleri dikkate alındığında FEV₁ değeri %50'nin altında olan hasta sayısı 21 (%65.6), %35'in altında olan hasta sayısı 11 (%34.4) ve %50 ve üzerinde olan hasta sayısı ise 11 (%34.4) idi (Tablo 4).

FEV₁ değeri %50 üzerinde olanlarda 2 olguda *S. pneumoniae* (%6.25), 1 olguda *H. influenzae* üredi (%3.12).

FEV₁ değeri %50 üzerinde olan hastalarda *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* üremesi FEV₁ değeri %50'nin altında olan gruplarla karşılaştırmış ve örneklemenin dağılımı açısından iki grup arasında istatistiksel farklılık elde edilememiştir (p>0.05).

FEV₁ değeri %35'in altında olan hastalar içinde üreme olan hasta sayısı 5 (%45.45) olup aynı zamanda gram (-) bakteri üreyen hasta sayısı 1 (%9.09) olarak tesbit edildi.

FEV₁ değeri %35'in altında olanlarda gr (-) bakteri üremesi, FEV₁ değeri %35'in üzerinde olanlarla karşılaştırılması sonucunda örneklemenin dağılımı açısından istatistiksel farklılık elde edilememiştir (p>0.05).

TARTIŞMA

KOAH'da akut alevlenme birçok faktöre bağlı olarak gelişebilmektedir. Burada bakteriyel enfeksiyonların rolü %40-60 arasında değiş-

mektedir (4-8). KOAH akut alevlenme kliniğiyle başvuran ve bakteriyel ajan tesbit edilen hastalarda en fazla karşımıza çıkan mikroorganizmalar *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *M. catarrhalis*'dir (4,7). Yaptığımız çalışmada steril fırça örneklerinde 11 hastada (%34.37) bakteriyel etken saptadık. Bakteriyel ajan olarak en fazla *S. pneumoniae* ve 2. sıklıkta *H. influenzae* tesbit ettik. Türkiye'de yapılan benzer bir çalışmada ise olguların % 42.5'de bakteriyel ajan tespit edilirken, en çok *H. influenzae* izole edilmiştir (8).

H. influenzae ve *S. pneumoniae* KOAH akut ataktaki hastaların %80'den fazlasında trans-trakeal aspirasyonda saptanmakla birlikte KOAH akut ataklı olgularda normalde de olabilir. Bunların gerçek enfeksiyon ajanı mı yoksa basit kolonizasyon mu olduğunun ayırımı çok güçtür. KOAH'lı hastalarda, trakeo-bronşial ağaç potansiyel respiratuar patojenlerle (özellikle *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*) kronik olarak kolonizedir. KOAH'lı olgularda hiperkapni, asidemi, glottis dilatasyonu, larenks-farenks disfonksiyonu nedenleriyle bu üst solunum yolu florasındaki etkenler trakea ve bronşlara ilerlemektedir (9). Balgam ve korumalı fırçalarla alınan materyallerde yapılan çalışmalar önemli sayıda stabil KOAH'lı hastanın alt solunum yollarında bakteri bulunduğunu ve aynı türün değişik suşlarının bu hastaların

hava yollarında saptanabildiğini göstermektedir.

Stabil KOAH'lı hastaların yaklaşık %30'unda alt solunum yollarında bakteriyel kolonizasyon saptanmaktadır. Bu hastaların alt solunum yollarında bakteriyel kolonizasyonun varlığı, konakçı savunmasının belirli oranda bozulduğunu ve bu nedenle bakterileri eradike edemediğini, fakat onların sayısını sınırlandırabildiğini gösterebilir. Hava yolu konakçı savunmasının bir viral infeksiyon veya diğer bazı zararlılarla daha ileri bozulması durumunda, kolonize olan bakteri suşları sayılarını artırarak infeksiyona neden olabilirler. Yapılan çalışmalarda alevlenme dönemindeki bakteriyoloji ile stabil dönemdeki bakteriyolojinin aynı olduğu bildirilmiştir. Alt solunum yollarının kronik kolonizasyonu, kronik inflamatuvar yanıt ve akciğer hasarına neden olarak KOAH patogeneze katkıda bulunma yanında hastalığın morbidite ve mortalitesini de artırmaktadır (10). KOAH akut atakta bakterilerin rolünü anlamadaki önemli yaklaşımlardan birisi distal hava yollarından BAL ya da PSB ile kantitatif kültür için örnekleme yapmaktır. Bu konuyla ilgili yapılan çalışmalarda yaklaşık %50 hastada bakteriyel infeksiyon saptanmıştır (7).

Asemptomatik KOAH'lılarda dahi bakteri kolonizasyonu olabilir. Bununla birlikte stabil ve akut ataktaki KOAH'da bakterilerin rolü iyi tanımlanamamıştır. Monso ve ark'nın (11) yaptığı bir çalışmada 40 stabil, 29 akut ataktaki KOAH'lıya PSB uygulanmış, stabil olan 10 hastada (%25) kültürde üreme olmuş ($>10^3$ cfu/ml), 2 hastada üreme 10^4 cfu/ml üzeri çıkmış. Akut ataktaki hastaların 15'inde (%51.7) kültür pozitif bulunmuş ve bunların 7'sinde (%24.1) üreme 10^4 cfu/ml üzeri çıkmış. Akut atakta infeksiyon prevalansının belirgin arttığı görülmüş ve her iki grupta da üreme görülen ajanlar ağırlıklı olarak *H. influenzae* ve *S. pneumoniae* bulunmuştur.

Monso ve ark'nın (12) bir başka çalışmasında 41 stabil kronik bronşitli hastaya bakteriyel örnekleme için PSB yapılmış ve 10^3 cfu/ml üzeri pozitif kabul edilmiştir. %22 oranında kolonizasyon ve %22 oranında da çoğunlukla *H. influenzae* olmak üzere bakteri üremesi olduğunu tesbit etmişler. Yine bu çalışmada düşük FVC ve sigara içiminin kolonizasyon için önemli risk faktörü olduğu da saptanmış. Martinez ve ark'nın (13) yapmış olduğu çalışmada KOAH ciddi akut atakta 20 hastanın 15'inde (%75) korumalı fırça ile $>10^3$ cfu/ml bakteri konsantrasyonu saptanmıştır.

Korumalı fırça ile 10^3 cfu/ml'den büyük sayılara ulaşan mikroorganizma üremesi olduğunda infeksiyon tanısı konabilir. Ancak $<10^3$ cfu/ml sayılarında kolonizasyon olabilir. 10^3 cfu/ml doğru bir eşik gibi gözükmemektedir (14). Biz de çalışmamızda $>10^3$ cfu/ml üzerindeki üremeyi pozitif olarak değerlendirdik. 10^3 üzerindeki üremeleri kantitatif olarak değerlendirmedik. 10^3 cfu/ml altında olan ve kolonizasyon olarak kabul edeceğimiz 1 (%3.12) üreme tesbit ettik.

M. catarrhalis KOAH akut atakta giderek artan sıklıkta infeksiyon ajanı olarak tesbit edilmektedir. Davies (15) yaptığı çalışmada Hollanda'da *M. catarrhalis*'in 1977'de %5 iken 1986 da %26 oranında KOAH'ta akut alevlenmeye neden olan infeksiyon ajanı olarak olduğunu tesbit etmiş. Çalışmamızda yalnızca 1 olguda (%3.12) *M. catarrhalis* tesbit ettik.

Şiddetli KOAH'a sahip hastalarda ve sigara içmeye devam eden hastalarda daha yüksek oranlarda bakteri izole edilmektedir. Ayrıca şiddetli KOAH'a sahip hastalarda oluşan alevlenmelerde veya mekanik ventilasyona gereksinim gösteren alevlenmelerde balgam ve korumalı fırça örneklerinde normalde solunum florasında bulunmayan Gram negatif bakterilerin sıklıkla üretildiği bildiril-

miştir. Yapılan bir çalışmada FEV₁ değeri <%35 (beklenenin) olan hastaların %63'ünde bu organizmaların bulunduğu gösterilmiştir (10). Eller ve ark. (16) yaptıkları çalışmada, infektif KOAH ataklarında izole edilen mikroorganizmaların dağılımının akciğer fonksiyonlarındaki bozukluk derecesi ile değişebileceğini düşünmüşler ve FEV₁ değeri beklenen değerin %50'sinden fazla olan hastalarda izole edilen mikroorganizmaların çoğunu *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *M. catarrhalis*'in oluşturduğunu, oysa FEV₁ değeri beklenen değerin %35'inden düşük olan ileri evre KOAH olgularında *Enterobacteriaceae* ve *Pseudomonas spp.* gibi gram negatif mikroorganizmaların daha yoğun olduğunu görmüşler. Miravittles ve ark.'nın (17) çalışmasında çoğunu FEV₁ <%50 olan KOAH'lı hastalarda *pseudomonas* ve *H. influenzae*'yi anlamlı olarak daha çok izole etmişler, *pseudomonas* üreyen tüm hastaların FEV₁ değeri 1700 ml'nin altında bulunmuştur. Çalışmamızda 1 olguda (%3.12) gram negatif bakteri üremesi olmuş olup bu hastanın FEV₁ değeri beklenenin %26'sıydı.

Bronş aspirasyon sıvıları incelendiğinde oldukça kaliteli aspirasyonlar olduğu, bol polimorfonükleer lökosit içerdiği görüldü. Direk bakıda bakteri izlenmesine rağmen kolonizasyon düzeyinde dahi üreme olmamasını bronkoskopinin sterilizasyonunda kullanılan dezenfektan maddelerin etkisine ve bronkoskopi sırasında kullanılan Lidokain'e bağladık.

Son 50 yılda KOAH alevlenmelerinde antibiyotiklerin etkinliğini araştırmayı hedefleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır. Saint ve ark. (18) 1955-1994 yılları arasında yapılan 239 çalışmadan, yeterli hasta sayısı, rastgele yöntemli ve plasebo kontrollü gibi özelliklere sahip 9 çalışmaya dayanarak yaptıkları meta-analizde KOAH alevlenmelerinde antibiyotiklerin yararlılığını incelemişlerdir. 9 çalışmanın

3'ünde klinik yarar saptanmış, 4'ünde istatistiki olarak anlamlı boyutta olmayan bir yarar olduğu bildirilmiş, 2 çalışmada ise yararlılık görülmemiştir. Anthonisen ve ark.'nın (3) 1981-1984 yılları arasında Kanada'da 173 KOAH'lı hastaya, geçirdikleri 362 alevlenmede rastgele yöntemle ya antibiyotik (trimetoprim-sülfametoksazol veya amoksisilin veya doksisisiklin) veya plasebo verilmiş ve hastalar 21 gün süreyle semptomlar ve PEF değerleriyle izlenmişlerdir. Antibiyotik alan hastaların %68'inde, plasebo alan hastaların ise %55'inde klinik düzelme görülmüş ve bu farklılık istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur.

Antibiyotiklere karşı ilaç rezistansı gittikçe artış göstermektedir. Batı ülkelerinde yapılan değişik çalışmalarda, KOAH alevlenmelerinden sorumlu tutulan mikroorganizmaların antibiyotik direncinde son 30 yılda belirgin artış olduğu bildirilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada *S. Pneumoniae* suşlarında genel penisilin direncinin %43.8 olduğu raporlanmıştır. Türkiye'de ise toplam penisilin direncinin %31 olduğu bildirilmiştir. Suşların %27'si penisiline orta düzey dirençli iken %4'ü yüksek düzey dirençlidir. Penisiline dirençli *S. pneumoniae*'lerde makrolidlere, sefalosporinlere, tetrasiklinlere ve trimetoprim-sülfametoksazole de duyarlılık kaybı bulunmaktadır. Diğer çalışmalarda da *H. Influenzae* suşlarının %33.4'ünün, *M. catarrhalis* suşlarının ise %95'inin beta-laktamaz ürettikleri gösterilmiştir. Son zamanlarda *S. pneumoniae* suşlarında florokinolonlara karşı da duyarlılık kaybı izlenmektedir (8,10).

Çalışmamızda *S. pneumoniae* ve pnömonok dışı streptokoklar penisiline hassas bulunmuştur. *Haemophilus* grubu bakterilerde cefazolin, sülfametoksazol-trimetoprim ve tetrasikline rezistan suşlar olduğu ve *M. catarrhalis*'in sülfametoksazol-trimetoprim'e

az hassas olduğu tesbit edilmiştir. KOAH akut alevlenmede en çok izole edilen bakteriler Ampisilin, Sulbaktam-Ampisilin ve Amoksisilin-Klavulonik asite hassas bulundu. Bir fırça örneğinde üreyen *A grubu beta hemolitik streptokok* için antibiyotik duyarlılık testi yapılmamıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri NCCLS standartlarına göre yapılmış ve değerlendirilmiştir (19,20). Olgu sayımızın azlığı nedeniyle empirik antibiotik önerisi yapamaktayız. Bunun için daha fazla olguyu içeren çalışmalara gereksinim vardır.

Balgamda 3 hastada bakteri üremesi olan ve steril fırça örneğinde üreme olmayan hastaların klinik değerlendirmesi yapıldığında infeksiyon bulguları izlendi ve tedavisi buna göre düzenlenen hastalarda başarı elde edildi. Balgamda üreyen mikroorganizmanın oral floraya ait olabileceğini de göz önüne alarak, hastanın bu ajanlarla enfekte olduğu ancak bunun steril fırça örneğinde gösterilemediği sonucuna vardık. Bunun nedenleri olarak üzerinde durduğumuz olasılıklar ise;

- Fırçaya düşen bakteri adedinin yetersiz olabileceği ve üreme için yeterli indüklemeye olmadığı,
- Fırçalama işleminin yapıldığı alanda bakteri olmaması idi.

Sonuç olarak mevcut bilgiler, KOAH alevlenmesinde bakterilerin rolü ve bu alevlenmelerde antibiyotik tedavisinin etkinliği konusunda kesin hükümler vermemize yetecek boyutlarda görünmemektedir. KOAH alevlenmelerinde, patogenezinde ve doğal gelişiminde bakterilerin rolünü gösterecek yeni araştırmalara gereksinim vardır. Bu araştırmaların ayrıntılı mikrobiyolojik incelemeleri içeren ve hastaları altta yatan hastalık ve alevlenmenin şiddetine göre gruplandırarak değerlendiren prospektif çalışmalar olması önerilmektedir. Ampirik antibiyotik seçiminde maliyet, düşük yan etki, etki spektrumu, antibiyotik rezistansı göz önünde bulundurulmalıdır. İnfeksiyonun kontrol altına alınmaması halinde invaziv girişimler gündeme gelebilir ve bunlar içerisinde bronkoskopi eşliğinde korumalı fırça uygulaması en güvenilir olanıdır.

KAYNAKLAR

1. Umut S. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı seminer notları 2001; 3: 1-20.
2. Toraks derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. Toraks Dergisi 2000; 1 (2): 1-25.
3. Anthonisen. NR, Manfreda J, Warren CPW, Hersfield ES, Harding GKM, and Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann In Med 1987; 106: 196-204.
4. Arseven O. Akciğer Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp; 2002: 145-59.
5. Numanoğlu N. Solunum sistemi ve hastalıkları. Ankara: Antıp A.Ş. Yayınları, 1997: 379-99.
6. Vidinel İ. Akciğer Hastalıkları. İzmir: Ege Üniversitesi Matbaası; 1989: 301-20.
7. Sanjay S. Infectious Etiology of Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis. Chest 2000; 117: 380-5.
8. Kart L, Demir R ve ark. KOAH akut alevlenmelerinde etkili mikroorganizmaların steril fırça ile değerlendirilmesi. Solunum Hastalıkları 2001; 2: 112-17.
9. Sanjay S. Bacterial Infection and the Pathogenesis of COPD. Chest 2000; 117: 286-91.
10. Kocabaş A. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında alevlenme: Enfeksiyonun rolü. Ekim N, Uçan ES (ed.). İstanbul: Turgut yayıncılık, 2001: 377-412
11. 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.
12. Monso E. Risk factors for lower airway bacterial colonization in chronic bronchitis. Eur Respir J 1999;13(2): 338-42.
13. Martinez JA, Rodriguez E, Bastida T, Buges J, and Torra M. Quantitative study of the bronchial bacterial flora in acute exacerbations of chronic bronchitis. Chest 1994; 105: 976.
14. Jean-yves Fagon. Nasocomial Pneumonia in Patients Receiving Continuous Mechanical Ventilation. Am Rev Respir Dis 1989; 139: 877-84.
15. Davies B and Maesen FPV. The epidemiology of respiratory tract pathogens in southern Netherlands. Eur Respir J 1988; 1: 415-20.
16. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları, sayı: 2, 2000: 113-23.
17. Miravittles Marc, MD. Relationship Between Bacterial Flora in Sputum and Functional Impairment in Patients With Acute Exacerbations of COPD. Chest 1999; 116: 40-46.
18. Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive Pulmonary disease exacerbations: A meta-analysis. JAMA 1995; 273: 957-60.
19. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 11th informational supplement. NCCLS document M100-S11, Wayne: NCCLS, 2001.
20. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests. 6 th ed, Approved standart NCCLS Document M2A6, 1997.

Yazışma Adresi:

Dr. Özgür USLU
Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Yenişehir/İZMİR
Tel: 0232 433 33 33/560
E-mail: ozgurulu1972@hotmail.com
