

KOAH ATAKLARINDA VİRAL VE ATİPİK ETKENLERİN ROLÜ

THE ROLE OF VIRUSES AND ATYPICAL AGENTS IN ACUTE EXACERBATIONS OF COPD

Filiz GÜLDAVAL¹

İlke EVCİLER¹

Güneş ŞENOL²

Rıfat ÖZACAR¹

Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

¹ Göğüs Hastalıkları Kliniği

² Mikrobiyoloji Bölümü

Anahtar sözcükler: KOAH, virus, atipik ajan

Key words: COPD, viruses, atypical agent

ÖZET

KOAH akut alevlenmelerinin %80'inden enfeksiyonlar sorumludur. Bunların %47'sinde bakteriler, %30'unda virüsler, %5-10'unda atipik ajanlar etkindir. Amacımız; KOAH akut ataklarında atipik ajanların ve virüslerin yerini araştırmaktır. Çalışmamızda prospektif olarak 6 aylık süreç içinde KOAH akut atakla başvuran 86 olguda iki viral ve üç atipik ajana ait çift serum örneklerinde Enzyme İmmune Assay (EIA) yöntemiyle antikor titrelerini inceledik. Toplam 86 olgunun %29'unda Respiratuar Sinsityal Virüs (RSV), %15'inde mikoplazma, %7'sinde adenovirüs, %3 klamidya, %2.5 legionella, %5 RSV+mikoplazma ve %2.5 oranında da RSV+klamidya birlikteliği izlendi. Olguların %36'sında etken saptanmadı. 20 adet sağlıklı kontrol grubunun %5'inde RSV, %5'inde de adenovirüs bulundu. İki grup arasında RSV ve adenovirüs açısından anlamlı fark izlendi ($p \leq 0.066$). Sonuç olarak, KOAH akut ataklarında özellikle virüslerin önemini vurgulamak istedik.

GİRİŞ

KOAH sık görülen, uzun ve kronik bir seyir sürecinde atakların sık meydana geldiği bir hastalıktır. Akut ataklar önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Ataklarda enfeksiyonlar

SUMMARY

Infections are responsible for 80% of COPD acute exacerbations. Bacteria are responsible for 47%, viruses are found in 30% and atypical agents are responsible in 5-10%. Our aim is, to research the role of viruses and atypical agents in acute exacerbations of COPD. In our study we studied prospectively the antibody titres of 86 patients who admitted with COPD acute exacerbation in a six month period. Antibody titres were measured by using Enzyme Immune Assay method with double serum samples for two viral and three atypical agents. Among 86 patients, 29% had Respiratory Syncytial Virus (RSV), 15% had mycoplasma, 7% had adenovirus, 3% had chlamydia, 2.5% had Legionella, 5% had RSV + mycoplasma and 2.5% had RSV + chlamydia combination. Agent could not be determined in 36%. Among 20 healthy control group, 5% had RSV and 5% had adenovirus. There was a statistical difference when compared with the control group ($p \leq 0.066$). In conclusion, we would like to impress the importance of viruses in acute exacerbations of COPD.

önemli bir yer tutmakta, hastanın yaşam kalitesini bozarak sık hastaneye yatış gerektirmektedir (1). KOAH akut alevlenmelerinin %80'inde enfeksiyonlar etkindir. Bunların %47'sinden bakteriler, %30'undan virüsler,

%5–10’undan da atipik etkenler sorumludur (2). KOAH da akut atak tanımlaması her ne kadar karmaşık olsa da dispne, balgam miktarında ve/veya pürülansında artış bakteriyel nedenli bir atağı düşündürür. Akut atak sırasında en sık izole edilen mikroorganizmalar; Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis ve Haemophilus türleridir(3,4). Son yıllarda atipik etkenler ve virüslerin KOAH akut ataklarında rolü olduğuna dair çalışmalar hız kazanmıştır. Çalışmamızda akut atakla başvuran KOAH olgularının serumlarında, serolojik yöntemle viral ve atipik patojenlerin akut atak etyolojisindeki yerinin araştırılmasını amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma prospektif olarak Mart-Eylül 2003 tarihleri arasında yapıldı. Kliniğimize akut atak ile başvuran KOAH’lı 86 olgu ve 20 adet sağlıklı kontrol grubu olgusu çalışmaya dahil edildi. Akut atak kriteri olarak nefes darlığında, balgam miktarı ve pürülansında artış alındı. Olguların hepsi Toraks Derneği uzlaşa raporuna (5) göre beklenen FEV1: %50’nin altında olan ağır ve çok ağır KOAH grubuna dahildi. Her olgudan başvuru sırasında ve 2 hafta sonrasında çift serum örneği alındı. Örnekler Enzyme Immune Assay yöntemi ile çalışıldı. Mycoplasma IgM ve IgG (Novum Diagnostica GgmbH, Germany), Chlamydia IgM ve IgG (Novatec Immundiagnostica GmbH, Germany), Legionella IgM ve IgG (Novatec Immundiagnostica GmbH, Germany), RSV IgM ve IgG (Immunlab GmbH, Germany), Adenovirus IgM ve IgG (Immunlab GmbH, Germany) EIA kitleri kullanıldı. IgM olumluluğu veya iki serum arasında en az iki misli titre artışı saptanması tanisal olarak değerlendirildi. IgM olumluluğu saptanan her hastanın serumunda Romatoid Faktör (RF) bakıldı. RF olumlu bulunan serumlar IgM açısından değerlendirme dışı bırakıldı. İstatiksel metot olarak Pearson

Chi Square testi kullanıldı. $p < 0.066$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 86 olgu dahil edildi. Olguların 18’i kadın (%20), 68’i erkek (%80) idi. Ortalama yaş 64.7 ± 5.2 idi. Kontrol grubu 6 kadın, 14 erkekten oluşuyordu. Yaş ortalaması 60.5 ± 4.2 idi. Ortalama yatış süresi 14.8 gündü. Olguların %85’i halen aktif sigara içicisi, %15’i sigarayı bırakmıştı. Bütün olguların FEV1: %50’nin altında idi.

Çalışmaya alınan 86 olgunun 55’inde (%63) seroloji testleri pozitif. 25 (%29) olguda RSV IgM pozitifliği, 13 (%15) olguda Mycoplasma IgM pozitifliği, 6 (%7) olguda Adenovirus IgM pozitifliği, 3 (%3) olguda Chlamydia IgM pozitifliği, 2 (%2,5) olguda Legionella IgM pozitifliği saptandı. 31 (%36) olguda seroloji negatif. 6 (%7,5) olguda birden fazla etken saptandı. Bunların içinde 2 (%2,5) olgu RSV ve Chlamydia, 4 (%5) olgu RSV ve Mycoplasma birlikteliği gösteriyordu.

20 adet sağlıklı kontrol grubunda 1 (%5) olguda RSV IgM pozitifliği, 1 (%5) olguda Adenovirus IgM pozitifliği saptandı. RSV ve Adenovirus pozitifliği açısından çalışma grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p \leq 0.066$).

Olguların ortalama yatış süreleri göz önüne alındığında yatış süreleri sero (+) olgularda 15 gün, sero (-) olgularda 14 gündü. Seropozitif olguların ortalama yatış süresi ile seronegatif olguların ortalama yatış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Sigara öyküsü, seropozitif olan olguların %90’ında mevcuttu. Kontrol grubunun %80 inde sigara öyküsü vardı. Ancak seropozitif kontrol grubu olguların hiçbirinde sigara öyküsü yoktu.

Tablo 1. Olguların Demografik Özellikleri.

	KOAH Akut Ataklı Hastalar	Kontrol Grubu
Yaş	64.7 ± 5.2	60.5 ± 4.2
Erkek	68	14
Kadın	18	6
Sigara(%)	85	16
Yatış Süresi (gün)	14.8	

Tablo 2. KOAH Akut Ataklı ve Kontrol grubu olguların etkenlere göre dağılımı.

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu
*RSV	*25(%29)	1(%5)
Mycoplasma Pneumoniae	13(%15)	0
*Adenovirus	*6(%7)	1(%5)
Chlamydia Pneumoniae	3(%3)	0
Legionella Pneumoniae	2(%2.5)	0
RSV + Mycoplasma	4(%5)	0
RSV + Chlamydia	2(%2.5)	0

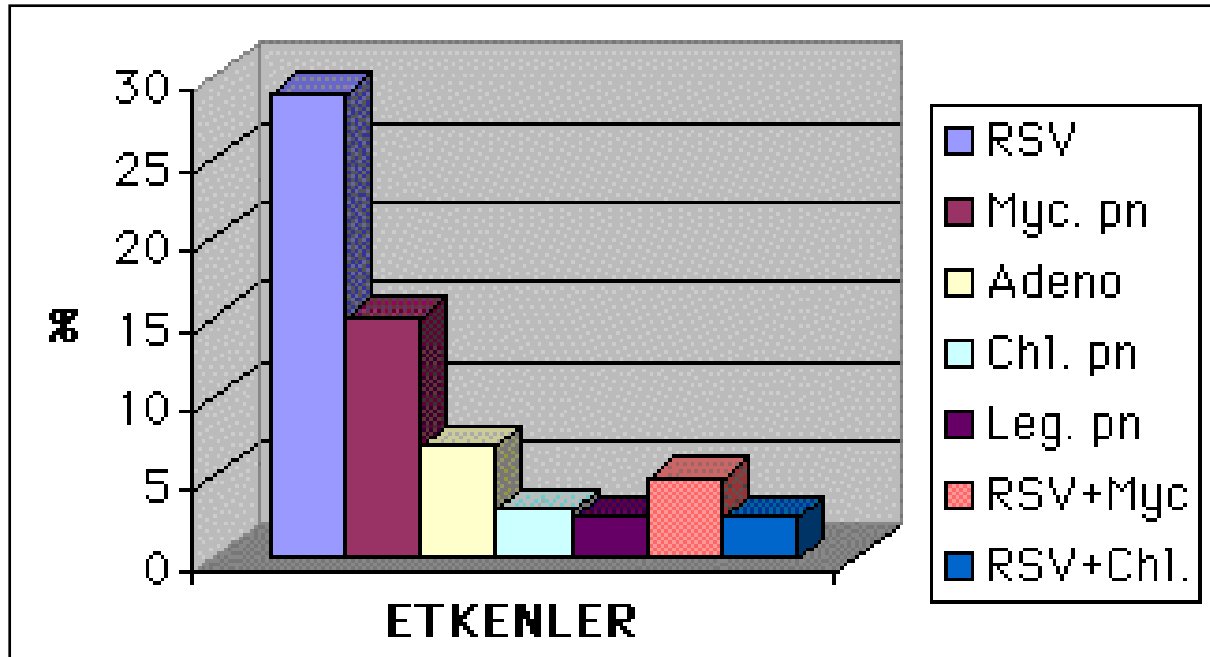
*p<0.066

TARTIŞMA

KOAH tüm dünyada önemli morbidite ve mortaliteye neden olan bir hastalıktır. Akut ataklar sık hastane başvurusu ve yatışı gerektirmektedir. KOAH akut ataklarından çeşitli etkenler sorumlu tutulmuştur. Önemli bir etyolojik faktör de solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Bakteriyel enfeksiyonlar %40-60 oranında etken olarak saptanmıştır. Virüsler %30, atipik etkenler ise %10 oranında ataktan sorumlu tutulmaktadır (2). Son yıllarda KOAH akut atağında virüslerin rolü ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır.

Seroloji, mikroorganizmaların oluşturdukları enfeksiyonların gösterilmesinde geçerli bir yöntem olup, KOAH'da enfeksiyonun değerlendirilmesinde yardımcı olduğuna dair çeşitli çalışmalar mevcuttur (3). Atipik mikroorganizmaların rutin kültürlerde üretilmesi zor olduğundan serolojinin kullanılması yaygın bir yöntemdir (6).

Çalışmalar, KOAH'lı hastaların artmış solunum yolu enfeksiyonu oranına sahip olduk-



larını göstermektedir ve bu solunum yolu hastalıklarına spesifik virüsler neden olmaktadır (7). Akut atakların ortalama 1/3'ünden virüslerin sorumlu olduğu ve viral etkenlerin atipik mikroorganizmalardan daha sıklıkla KOAH'ta akut atağa neden oldukları kabul edilmektedir (8,9). Son zamanlarda PCR tekniği kullanılarak yapılan çalışmalarda KOAH akut ataklı olguların %44'ünde solunum yolları virüsleri izole edilmiştir (7). Benzer bir çalışmada KOAH akut ataklarında %39.2 oranında virüsler saptanmıştır (10). Çalışmamızda da benzer olarak virüsler %36 oranında etken olarak bulunmuştur. Araştırılan etiyolojiler arasında KOAH'lı hastalarda enfeksiyona yol açtığı bilinen iki virüs yer almamaktadır. Bunlar coronavirüs ve rhinovirüstür. Bu iki virüsün serolojik tanısı özellikle zordur ve çalışmamızda ele alınmışlardır. Yine de, en azından rhinovirüs ile enfekte olan KOAH hastalarında hastaneye yatış oranlarının düşük olduğunu bilmekte fayda vardır (11).

Wark ve ark. (12) yaptıkları detaylı bir çalışmada obstrüktif hava yolu hastalığı bulunan hastaların %51'inde RSV saptadılar. Viral etyoloji (influenza, rhinovirus ve coronavirus ile birlikte) ise toplam %76 idi. Seemungal ve ark. (10)'nın yaptıkları bir çalışmada RSV %29 oranında eksezarbyasyon nedeni olarak saptandı. Yapılan bir başka çalışmada 70 KOAH akut ataklı olguda RSV sıklığı %12, adenovirüs ise %1.5 olarak bulunmuştur (7). Matsuse ve ark. (13) adenoviral EIA proteinini KOAH'lı hastalarda hava yollarında saptamışlardır. Ve bu; KOAH'da latent adenoviral enfeksiyon hipotezinin oluşmasına yol açmıştır. Çalışmamızda KOAH akut ataklı olgularda RSV sıklığını %29, adenovirüs sıklığını %7 oranında saptadık. Bu iki virüs açısından kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. Adenovirüsteki anlamlı yükseklik oranının da bu hipotezi destekleyebileceğini düşündük.

Serolojik çalışmalar *C. pneumoniae*'nin KOAH akut ataklarının %4'ünden sorumlu olabileceğini desteklemektedir (14). Moğolkoç ve ark. (15) 49 KOAH olgusu ile yaptıkları çalışmada %16 olguda *Chlamydia* pozitifliği saptamışlardır. Beati ve ark. (16)'nın çalışmasında 44 KOAH akut ataklı olgunun %5'inde, Torres ve ark. (17) yaptıkları çalışmada KOAH'lı olguların %12'sinde *Chlamydia* etken olarak saptanmıştır. Taşbakan ve ark. (18) çalışmasında *Chlamydia* %31.4 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise *Chlamydia* seropozitifliği %3 olarak saptandı. Diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında *Chlamydia* seropozitifliğini düşük bulmamızı; kronik enfekte olan KOAH olgularında, bu mikroorganizmaya karşı değişmeden yüksek olarak seyreden antikor titresi bulunduğundan akut enfeksiyonlarda bu organizmanın serolojik olarak saptanmasının güçlüğüne bağladık.

Uzun ve ark. (19) yaptıkları bir çalışmada *Mycoplasma* pozitifliği %7.6 idi. Taşbakan ve ark. (18) *Mycoplasma*'yı %5.7 olarak saptadılar. *Mycoplasma* enfeksiyonu, yapılan çalışmalarda KOAH akut ataklarında çok az sıklıkla etken olarak gösterilmiştir (12-20). Çalışmamızda ise KOAH akut atakla başvuran hastalarda *Mycoplasma* pozitifliği oranı %15 olarak saptandı. Lieberman ve ark. (21)'nin çalışmasında da, benzer sonuçlar elde edilmiştir. *Mycoplasma pneumoniae* %14,2 olarak saptanmıştır.

Legionella pneumoniae ise yapılan değişik çalışmalarda %5.5, %2.7, %9 olarak bulunmuştur (17,19,22). Biz ise çalışmamızda *Legionella*'yı %2.5 oranında etken olarak saptadık.

Sonuç olarak akut atak ile başvuran KOAH'lı olgularda etkenler arasında en sık RSV'yi saptadık. RSV ve adenovirüs oranları istatistiksel olarak anlamlıydı. Böylece çalışmamızda KOAH akut atağı etyolojisinde özellikle virüslerin önemini vurgulamak istedik.

KAYNAKLAR

1. Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA ve ark. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1988; 157: 1418-22.
2. Kocabaş A. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında alevlenme: İnfeksiyonların rolü. Ekim N, Uçan ES ve ark, eds. *Solunum sistemi enfeksiyonları*. Ankara. Turgut Yayıncılık 2001; 377-412.
3. Fagon JY, Chastre J, Gibert C. Acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. In: Dereme JP, Whitelaw WA, Simillawski T, eds. *Acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease*. Vol: 92. New York: Marcel Dekker; 1996; 337.
4. Voelkel N, Tuder R. COPD, exacerbation. *Chest* 2000; 117(2): 376-8.
5. Schelhamer JH, Gill VJ, Quinn TC, et al. The laboratory evaluation of opportunistic pulmonary infections. *Ann Int Med* 1996; 124: 585-8.
6. Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi* 2000; 1.
7. Greenberg S. Viral respiratory infections in elderly patients and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2002; 112(6A): 28-32.
8. Arseven O. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında antibiyotik kullanımı ve aşılar. *Toraks Derneği yayınları*, Turgut Yayıncılık, İstanbul 2000; 2: 113-6.
9. Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000; 117 (Suppl 2): 380-4.
10. Seemungal TAR, Harper -Owen R, Bhowemic A, et al. Respiratory viruses, symptoms and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1618-23.
11. Walsh EE, Falsey AR, Hennessey PA. Respiratory syncytial and other virus infection in persons with chronic cardiopulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 791-5.
12. Wark PAB, Johnston SL, Moric I, et al. Neutrophil degranulation and cell lysis is associated with clinical severity in virus-induced asthma. *Eur Respir J* 2002, 19: 68-75.
13. Matsuse T, Hahashi S, Kuwana K, et al. Latent adenoviral infections in the pathogenesis of chronic airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 177-84.
14. Blasi F, Legnani D, Lambarda UM, et al. Chlamydia pneumonia infection in acute exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 1993; 6: 19-22.
15. Mogulkoç N, Karakurt S, Isalska B, et al. Acute purulent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and Chlamydia pneumoniae infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 349-53.
16. Beaty CD, Gynaston JT, Wang SP, et al. Chlamydia pneumoniae, strain TWAR, infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1408-13.
17. Torres A, Dorca J, Zalacain R, et al. Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a Spanish multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 154(5): 1456-61.
18. Taşbakan S, Başoğlu ÖK, Sayiner AA ve ark. KOAH alevlenmelerinde etken patojenler. *Toraks Ulusal Akciğer ve Sağlığı 3. Kongre kitapçığı*, Antalya 2000; 191.
19. Uzun K, Özbay B, Buzgan T ve ark. KOAH akut atağında Chlamydiae pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Legionella spp ve İnfluenza A sıklığı. *Toraks Dergisi*, 2002; 3121: 146-50.
20. Buscha RO, Saxtan D, Shultz PS, et al. Infections with viruses and Mycoplasma pneumoniae during exacerbations of chronic bronchitis. *J Infect Dis* 1978; 137: 377-81.
21. Lieberman D, Ben-Yaakov M, Lazarovich Z, et al. Infectious etiologies in acute exacer-

- bation of COPD. Diagn Microbial Infect Dis 2001; 40: 95-102.
22. 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: 476-80 (Abstract).

Yazışma Adresi:

Dr. Filiz GÜLDAVAL
Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları
Kliniği, Yenişehir/İZMİR
Tel: 0232 433 33 33/402
