

**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**ACİL SERVİSE KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI
AKUT ALEVLENME İLE BAŞVURAN HASTALARDA
PROKALSİTONİN HORMONU İLE DİĞER AKUT FAZ
REAKTANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI VE KLİNİKTEKİ
ÖNEMLERİ**

**Dr. Cemil CİVELEK
UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS
2009**

**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**ACİL SERVİSE KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI
AKUT ALEVLENME İLE BAŞVURAN HASTALARDA
PROKALSİTONİN HORMONUyla DİĞER AKUT FAZ
REAKTANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI VE KLİNİKTEKİ
ÖNEMLERİ**

**COMPARİSON OF PROCALCİTONİN AND OTHER ACUT
PHASE REACTANS AMONG THE CHRONİC OBSTRUCTİVE
PULMONARY DİSEASE AND THEIR CLİNİCAL SİGNİFİCANT**

**Yrd. Doç. Dr. İlhan KORKMAZ
TEZ DANIŞMANI**

**Dr. Cemil CİVELEK
UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS
2009**

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kurulunun 12.03.2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı, Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğünün 28.03.2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen “Tez Yazım Kılavuzu” na göre hazırlanmıştır.

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan onur duyduğum, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her zaman ilgi, anlayış ve desteğini gördüğüm, değerli hocalarım Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı Yrd. Doç. Dr. Fatma Mutlu Kukul Güven, Acil Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi ve tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. İlhan Korkmaz, Acil Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Şevki Hakan Eren ve Göğüs Cerrahi Uzmanı Yrd. Doç. Dr. Şule Karadayı'ya teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, Acil Tıp Anabilim Dalında fedakarca ve üstün gayretle çalışan asistan, hemşir ve hemşire arkadaşlarıma ve tüm acil servis personeline;

Tezimin istatistiksel analiz bölümüne fedakarlık ve samimiyetle katkıda bulunan acil servis hemşiresi Sultan Uzun'a; laboratuvar çalışmasında ilgi ve desteklerini esirgemeyen Mikrobiyoloji, Biyokimya, Nükleer Tıp ve Hematoloji üniteleri ile Ankara Düzen laboratuvarlarının sorumlu ve çalışanlarına;

Tez çalışmamın bir bölümünü yürüttüğüm Göğüs Hastalıkları servisinin değerli Öğretim üyeleri, yardımsever asistanları ve hemşirelerine;

Asistanlık eğitimim süresince yoğun çalışma temposu ve nöbetlerime, destek, ilgi ve sabırla karşılık veren sevgili eşime ve kızıma;

En içten duygularıyla;

Teşekkür ederim.

Dr. Cemil Civelek

ÖZET

KOAH önlenbilir ve tedavi edilebilir fakat ilerleyici bir hastalıktır. Bu hastalar akut alevlenmeler nedeniyle sık sık hastaneye başvurumaktadırlar. Akut faz reaktanları, oluşan inflamasyonu gösterebilmekte ancak bakteriyel-nonbakteriyel ayırımını yapamamaktadır. Bunlar içinde prokalsitoninin(PCT) bakteriyel enfeksiyonlarda oldukça spesifik olduğu söylenmektedir. Bu çalışmanın amacı KOAH akut alevlenmesinde serum PCT ölçümü ile diğer akut faz reaktanlarını karşılaştırmak ve prognozla ilişkisini araştırmaktır.

Yüzyirmi altı KOAH akut alevlenmeli hasta çalışmaya alındı. Serum prokalsitonin seviyeleri, eritrosit sedimentasyon hızları, C-reaktif protein değerleri ve beyaz küre sayıları tespit edildi. Tüm hastaların rutin biyokimyasal analizleri yapıldı. PA akciğer grafileri çekildi. Balgam kültürleri alındı. Atipik pnömöni etkenleri için serolojik testler yapıldı. Hastaların, yatış süresi, taburculuk ve mortalite durumları ile ek hastalıkları kayıt edilip bu değerlerin KOAH'daki yeri ile PCT'nin önemi karşılaştırıldı.

Olguların PCT değerleri ile CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,00$ $p<0,05$). Aynı şekilde PCT ile WBC arasında da anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,001$ $p<0,05$). Prokalsitonin ile ESH arasındaki ilişki ise istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=0,55$ $p>0,05$). Pnömoni ve izole KOAH alevlenmesi olan hastalar PCT yönünden karşılaştırıldığında 126 hastadan pnömöni tanısıyla takip edilen 28 olgunun prokalsitonin değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,011$ $p<0,05$). 13 hastada atipik pnömöni, 10 hastada balgam kültüründe üreme tespit edildi. Hastaların prokalsitonin değerleri ile hastanede kalış süreleri karşılaştırıldığında sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Yaşamını yitiren hastaların PCT değerleri ile taburcu edilenlerin PCT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Malignite olgularının PCT değerlerinde yükseklik gözlemlendi.

Sonuç olarak PCT, infeksiyonun ağırlığının belirlenmesinde, hastalığın prognozunun tahmininde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yararlı bir göstergedir.

SUMMARY

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a preventable and treatable but progressive disease. This patients admit frequently due to acute exacerbations. Acute phase reactants are capable of demonstrating the inflammation; however, they are not sensitive to make a difference between bacterial and nonbacterial causes of the inflammation. Among the acute phase reactans procalcitonin(PCT) is said to be a specific marker. The aim of this study is to compare PCT and other acute phase reactans and the correlation between PCT and the prognosis of COPD.

126 patients with acute COPD exacebations were taken in the study. Serum procalcitonin levels, erythrocyte sedimentation rate(ESR), C-reactive protein(CRP) values and the number of white blood cells(WBC) were detected. Routine biochemical analysis was done of all patients. PA chest graphy was taken. Sputum cultures were received. Serological tests for atypical pneumonias were made. Patients, calm time, discharge status and mortality rates from the hospital and concordant disease status were recoded and compared with PCT.

A statistically significant relationship has been found among the patients when the values of PCT and CRP were compared ($p = 0.00$ $p < 0.05$). Also the correlation between PCT and WBC were statistically significant ($p = 0.001$ $p < 0.05$). The relationship between PCT and ESR was insignificant ($p = 0.55$ $p > 0.05$). The difference for PCT levels among the patients with pneumonia(28 patients) and isolated COPD was statistically significant ($p = 0.011$ $p < 0.05$). Atypical pneumonia has been found in 13 patients and in 10 patients sputum culture were positive. When patients hospital stay duration and PCT levels were compared the statistics has been found significant ($p < 0.05$). Also there was a statistically significant difference for PCT values among the patients who lost their lives and were discharged ($p < 0.05$). PCT values were observed heigh in the patients with malignancy.

As a result PCT is a useful marker for the patients prognosis, the degree of the infection and for the response of the treatment.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)	vi
KISALTMALAR	viii
TABLolar VE ŞEKİLLER	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. KOAH	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Risk faktörleri	5
2.1.4. Doğal seyir ve prognoz	12
2.1.5. Patoloji	13
2.1.6. Patogenez	16
2.1.7. Fiziopatoloji	23
2.1.8. KOAH akut atağı	27
2.2. CHLAMYDİAE PNEUMONIAE	35
2.3. MYCOPLASMA PNEUMONIAE	42
2.4. AKUT FAZ YANITI	48
2.4.1. Akut faz yanıtının değerlendirilmesinin klinik önemi	50
2.4.2. C-Reaktif protein	51
2.4.3. Prokalsitonin	53
2.4.4. Eritrosit sedimentasyon hızı	64
3. GEREÇ ve YÖNTEM	67
4. BULGULAR	70
5. TARTIŞMA	79
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	88
7. KAYNAKLAR	89

KISALTMALAR

AAT: Alfa 1 Antitripsin

ARDS: Adult Respiratory Distress Syndrome

ATS : American Thorasic Society

BAL: Bronkoalveolar Lavaj

CDC: Centers for Disease Control

DALY :Disability Adjusted Life Year

DM: Diyabetes Mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EC: Elementer Cisim

ECM: Ekstrasellüler Matriks

ECP: Ekstrasellüler Protein

EGF: Epidermal Growth Faktör

ERS : European Respiratory Society

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

FEV1: 1.sn Zorlu Ekspiratuar Volüm

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

GSVH: Geçirilmiş Serebrovasküler Hastalık

HAC: Havayolu Aşırı Cevaplılığı

HT: Hipertansiyon

IL-8: İnterlökin 8

KKH: Koroner Kalp Hastalığı

KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

LTB4: Lökotrien B4

MMP: Matriks Metalloproteinaz

NF-Kb: Nükleer Faktör Kappa B

NIMV: Noninvaziv Pozitif Basıncılı Solunum

PAF: Platelet Activating Factor

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PCT: Prokalsitonin

PEF: Tepe Akım Hızı

PNE: Pulmoner nöroendokrin

RC: Retiküler Cisim

SİYS: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu

TKP: Toplum Kökenli Pnömoni

TNF : Tümör Nekrosis Faktör

TABLolar ve ŞEKİLLER

Tablo 1: Dünyada ölüm nedenleri

Tablo 2: KOAH'ta risk faktörleri

Tablo 3: AAT incelenmesi gereken durumlar

Tablo 4: KOAH'ta yaşam süresini kısaltan faktörler

Tablo 5: KOAH gelişiminde rolü olan proteinaz ve antiproteinazlar

Tablo 6: Gelişen fizyolojik değişiklikler

Tablo 7: KOAH atakta risk faktörleri

Tablo 8: KOAH atak semptomları

Tablo 9: Aşırı havalanma bulguları

Tablo 10: KOAH atak nedenleri

Tablo 11: Atakta bronkodilatör kullanımı

Tablo 12: Teofilin klirensini azaltan durumlar

Tablo 13: NIMV endikasyonları ve kontrendikasyonları

Tablo 14: C. pneumoniae'nin serolojik tanısı için önerilenler

Tablo 15: Akut faz proteinleri

Tablo 16: Eritrosit sedimentasyon hızını (ESH) etkileyen etmenler

Tablo 17: Prokalsitonin için referans aralıkları

Tablo 18: Olguların cinsiyet gruplarına göre dağılımı ve PCT arasındaki ilişki

Tablo 19: Olguların yaş gruplarına göre dağılımı ve PCT arasındaki ilişki

Tablo 20: Prokalsitonin sonucunun CRP, ESH ve WBC ile ilişkisi

Tablo 21: Pnömoni ve atipik pnömoni tanısı alanlar ile bakteriyel enfeksiyon tespit edilmeyenlerin PCT, CRP, ESH ve WBC değerlerinin ortalamaları

Tablo 22: Balgam kültürü sonucuna göre PCT, CRP, ESH ve WBC ortalama değerleri arasındaki ilişki

Tablo 23: Prokalsitonin sonucu ile O₂, CO₂, pH ve respiratuar asidoz ilişkisi

Tablo 24: Acilden taburcu edilenler ile hastaneye yatış yapılanların PCT değerleri

Tablo 25: Hastaların prokalsitonin değerleri ile hastaneye yatış sürelerinin karşılaştırılması

Tablo 26: Yaşamını yitirenler ile taburcu edilen olguların PCT, CRP, ESH ve WBC değerlerinin ortalamaları.

Tablo 27: Hastaların hastaneye gelmeden önceki son 3 gün antibiyotik kullanımı ile PCT değerleri arasındaki ilişki

Tablo 28: Hastaneye yatan hastalara antibiyotik uygulanması durumuna göre PCT değerleri

Tablo 29: PCT değerleri 2 ng/ml ve üzerinde olan hastaların karakteristikleri

Şekil 1: KOAH'ta hücresel mekanizmalar

Şekil 2: Prokalsitoninin aminoasid dizilişi.

Şekil 3: Prokalsitonini oluşturan yapılar.

Şekil 4: Prokalsitonin ölçüm yöntemi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) giderek artan prevalans ve mortalite oranına sahip önemli bir halk sağlığı problemidir. Ülkemizde de dünya ile paralel olarak ciddi bir problemdir. Dünya üzerinde önemli bir prevalansa sahip olan bu hastalık halen tüm ölüm nedenleri arasında 4. sırada olup, diğer hastalıkların mortalite oranlarının yıllar içinde düşmesine karşılık KOAH mortalitesi giderek artış göstermektedir. Yaklaşık 20 yıl sonra genel ölüm nedenleri arasında 3. sıraya çıkacağı tahmin edilmektedir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, progresif bir bronş obstrüksiyonu ile seyretmekte, kronik solunum yetmezliğine neden olmakta ve fonksiyonel performansı bozarak yaşam kalitesini düşürmektedir. Yılda 1- 4 kez akut atak meydana gelip hastanelerin acil servisine en yaygın başvuru nedenini oluşturmakta ve mali harcamalarda önemli bir yer işgal etmektedir(1).

Vücudun herhangi bir yerindeki enfeksiyon ve inflamasyonun varlığını/şiddetini gösterebilen, kanda ölçülebilir bir takım belirteçler tanımlanmıştır. Bunlar enfektif tabloyu belirlemede erken ve hassas gösterge olarak kullanılabilir. KOAH akut atağında bunlardan en sık tercih edilenleri WBC, ESH, CRP'dir. Bunlara ilave olarak yeni inflamasyon mediyatörlerinden biri de prokalsitonindir (PCT). PCT, enfeksiyonun ağırlığının belirlenmesinde, hastalığın prognozunu tahmininde ve tedaviye yanıtın tayininde yararlı bir göstergedir.

Bundan yola çıkarak bu çalışmada; KOAH akut atak ile acil servise başvuran hastalarda iyi bir enfeksiyon markeri olan serum prokalsitonin düzeylerinin, serum C-reaktif proteini, eritrosit sedimentasyon hızı, beyaz küre sayısı, hipoksi, hiperkapni, respiratuar asidoz, ek hastalıklar ve balgam kültürü ile ilişkisini araştırdık. Ayrıca C.Pneumoniae IgM ile M.Pneumoniae IgM değerlerini tespit ederek, prokalsitonin ile atipik pnömöni etkenleri arasındaki ilişkiyi saptadık. Prokalsitonin düzeyleri ile hastalığın prognozu ve hastanede kalış süresi arasındaki ilişkiyi tespit etmeye çalıştık. KOAH alevlenmesinde antibiyotiksel terapiye rehberlik etmede prokalsitoninin rolünü sorguladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOAH

2.1.1. Tanım

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) giderek artan prevalans ve mortalite oranına sahip önemli bir halk sağlığı problemidir. Avrupa ülkelerinde astma ve pnömoni ile birlikte ölümlerin en sık nedenlerindedir, ABD’de ise ölüm sıralamasında 4. sırada yer almaktadır. Kronik, progresif bir bronş obstrüksiyonu ile seyretmekte, kronik solunum yetmezliğine neden olmakta ve fonksiyonel performansı bozarak yaşam kalitesini düşürmektedir. Yılda 1-4 kez akut atak meydana gelip hastanelerin acil servisine en yaygın başvuru nedenini oluşturmakta ve mali harcamalarda önemli bir yer işgal etmektedir(1).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), başta sigara olmak üzere zararlı toz ve partiküllerin yanı sıra diğer çevresel ve kişiye bağlı risk faktörlerinin etkisi ile ortaya çıkan; kısmen reversibl (geri dönebilen-düzelebilen) hava yolu obstrüksiyonu ve hava akımlarında azalma ile seyreden ilerleyici bir hastalıktır. Genetik olarak duyarlı kişilerin bu risk faktörleri ile uzun süre ve yüksek dozda karşılaşmaları sonucu kronik inflamasyon gelişerek kronik bronşit ve/veya amfizemin klinik, fizyolojik ve patolojik değişiklikleri ortaya çıkar (1,2).

KOAH’ın tanımlaması konusunda günümüze kadar pek çok zorluklar yaşanmıştır. Öksürük, balgam çıkarma, hışıltılı solunum ve nefes darlığı ile karakterize hastalıkların varlığı Hipokrat’tan beri bilinmektedir. 19. yüzyıl başlarına kadar nefes darlığıyla eş anlamlı olarak kullanılan astım ilk defa Floyer tarafından 18. yüzyıl başlarında tanımlanmıştır. Laennec tarafından 19. yy başlarında steteskopun bulunmasıyla obstrüktif hava yolu hastalıklarını sınıflamak için girişimler başlamıştır. 20. yy ortalarında tüberkülozun kontrol altına alınmasından sonra kronik akciğer hastalıklarına bağlı morbidite ve mortalitedeki artışların farkına varılmış ve bu hastalıkların tabiatı, sıklığı ve nedenlerini belirlemeye yönelik çalışmalar başlatılmıştır(3).

Halen KOAH'ın herkes tarafından onaylanmış tarifi olmamasına karşın en çok kullanılan tanımı ATS'nin 1995'de yayınladığı "Tanı ve Tedavi Rehberi"nde önerdiği tanımlamadır(4). Buna göre Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, kronik bronşit ve amfizeme bağlı hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır. Hava akımı kısıtlanması genellikle progresiftir, hava yolu hiperreaktivitesi ile birlikte bulunabilir, kısmen reversibl olabilir(3).

KOAH'ta kronik bronşit ve amfizem genellikle bir arada bulunmaktadır. Bu nedenle kronik bronşit ve amfizem tanımlarının da yapılması uygun olacaktır. Kronik bronşitin tanımı klinik tabloyu, amfizeminki ise histopatolojik görünümü içermektedir(1). Kronik Bronşit; bir başka neden bulunmaksızın, birbirini izleyen iki yıl ve her yıl üç ay süre ile kronik prodüktif öksürüktür. Amfizem ise terminal bronşiollerin distalindeki hava yollarının belirgin fibrozis olmaksızın, duvar harabiyeti ile birlikte anormal kalıcı genişlemesidir. ATS'nin önerdiği bu tanımlamalar, ERS'nin aynı yılda yayınladığı "KOAH Tanı ve Tedavi Rehberi"ndeki tanımlama ile hemen hemen aynıdır(5).

Kronik öksürük ve balgam çıkarma, genellikle hava akımı sınırlamasının gelişiminden yıllar önce başlar. Ancak öksüren ve balgam çıkaran kişilerin tümünde KOAH gelişmez. KOAH'ta kronik hava akımı kısıtlanmasının nedeni, akciğer parankim hastalığı olan amfizem ve/veya küçük hava yollarındaki akımın kısıtlanmasıdır. Çapları 3 mm'den küçük hava yollarındaki patolojik değişiklikler sonucu oluşan obstrüksiyonu tanımlamakta "periferik hava yolu hastalığı"terimi ileri sürülmüştür. ATS'ye göre periferik hava yolu hastalığı, terminal ve respiratuar bronşiyollerde inflamasyon, havayolu duvarlarında daralma ile birlikte fibrozis ve bronşiyal epitelde Goblet hücre metaplazisi mevcudiyetidir (3,6).

GOLD'un tanımlamasında ise KOAH, tam olarak geri dönüşlü olmayan hava akımı sınırlanması ile karakterize bir hastalık durumudur. Hava akımı sınırlanması genellikle ilerleyicidir ve akciğerlerin zararlı partikül ve gazlara karşı anormal inflamatuvar yanıtıyla ilişkilidir (7,8).

2.1.2.Epidemiyoloji

KOAH tüm dünya ülkelerinde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. KOAH daha çok ileri yaş hastalığıdır. Yaşın artmasıyla birlikte KOAH'a bağlı ölüm sıklığı da artmaktadır. KOAH'ın dünyada görülme sıklığı tüm yaş grupları için erkeklerde % 0,9 ve kadınlarda % 0,7 olarak bildirilmektedir(9).

Türkiye'de aktif sigara içme oranı erişkin nüfusta yaklaşık %45-50 civarındadır (kadınlarda %30, erkeklerde %65). Türkiye'deki KOAH'lı hasta sayısı 3 milyon civarında tahmin edilmekle beraber, sigara içme oranları Türkiye'dekinin yarısından da az olan benzer nüfusa sahip ülkelerde hasta sayısı yaklaşık 3 milyon civarındadır (Almanya %22, Fransa %33; aktif sigara içenler ve sigarayı bırakmış olanların toplam oranı). Ayrıca ülkemizde pek çok dünya ülkesinde ve özellikle de KOAH verilerinin büyük çoğunluğunun geldiği gelişmiş ülkelerde söz konusu olmayan yoğun "BİOMAS" maruziyeti de (kömür, odun, tezek ve benzeri her türlü organik kökenli maddenin tam yalıtım olmaksızın ısınma ve yemek pişirme amacı ile kullanımı) göz önüne alınırsa, genetik bir kalkan olmadığı takdirde Türkiye'deki gerçek KOAH'lı hasta sayısının tahmin edilenin 3-4 katı olduğunu söylemek yanlış olmaz. Çin, Hindistan, Pakistan ve Nepal'de kadınlardaki sigara içme oranı erkeklerdekinden çok daha düşük olmasına rağmen KOAH prevalansı bakımından kadın ve erkekler arasında belirgin bir fark yoktur. Bu ülkelerdeki KOAH prevalansları diğer dünya ülkelerindekinden 4-5 kat daha fazladır. Hem erkek hem de kadın nüfustaki yüksek KOAH prevalansları bu bölgelerde geleneksel olarak ısınma ve yemek yapma amacıyla kullanılan odun ve kömür sobaları ve mangallarına bağlanmaktadır. Kömür dumanı maruziyeti odun dumanına göre akciğerleri çok daha fazla hasara uğratmaktadır (10).

DSÖ verilerine göre bugün tüm dünyada 600 milyon KOAH'lı hasta bulunmaktadır ve her yıl 2,3 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmektedir(11). Bugün tüm dünyada en sık rastlanan ölüm nedenleri içinde 4. sırada yer alan KOAH'ın, 2020 yılında 3. ölüm nedeni haline gelmesi beklenmektedir(12). Bu özellikleri ile KOAH, çoğu gelişmiş ülkede modern bir veba özelliği taşıırken, üçüncü dünya ülkelerinde en hızlı artan hastalıkların arasında yer almaktadır(3).

Tablo 1. Dünyada ölüm nedenleri

Hastalıklar	Ölüm sayısı
1.İskemik kalp hastalığı	7 181 000
2.Serebrovaskuler hastalık	5 454 000
3.Alt solunum yolu enfeksiyonları	3 871 000
4.HIV/AIDS	2 866 000
5.KOAH	2 672 000
6.Perinatal nedenler	2 504 000
7.Diyare	2 001 000
8.Tüberküloz	1 644 000
9.Akciğer kanseri	1 213 000
10.Trafik kazaları	1 194 000

Kaynak: WHO: 2002 World Health Report

2.1.3. Risk faktörleri

KOAH gelişiminde en önemli risk faktörü sigaradır. KOAH gelişmesinden %80- 90 sigara sorumludur. Kişisel faktörler içinde alfa 1 antitripsin eksikliği ülkemiz insanında hemen hiç görülmemektedir. Alfa 1 antitripsin eksikliğine daha çok Kuzey Avrupalılar'da rastlanmaktadır(13).

KOAH gelişmesinin engellenmesi için en etkin yöntem sigarayla savaştır. Tablo 2' de KOAH için kesin, olası ve tahmin edilen risk faktörleri görülmektedir.

Tablo 2. KOAH'ta risk faktörleri (14)

KESİN	Sigara Mesleksel maruziyet	Alfa-1 antitripsin yetmezliği
BÜYÜK OLASILIKLA	Hava kirliliği Sosyoekonomik durum Alkol Pasif sigara içimi Annenin sigara içimi Diğer mesleksel maruziyet	Düşük doğum ağırlığı Çocukta solunum yolu enfeksiyonu Atopi Hava yolu aşırı duyarlılığı Aile öyküsü
TAHMİN EDİLEN	Diyetle ilgili faktörler Yüksek tuzlu diyet Antioksidan vitamin azlığı Doymamış yağ asitlerinin fazlalığı Adenovirüs enfeksiyonu	Genetik predispozisyon A kan grubu Nonsekretuar IgA

2.1.3.1. Bilinen risk faktörleri

- **Aktif sigara içimi:** Sigara içiciliği KOAH için en önemli risk faktörüdür. Dünyada KOAH prevalansı ve mortalitesi özellikle kadınlarda ve adölesan yaş grubunda sigara bağımlılığına paralel olarak artmaktadır. Sigara içen kişilerde kronik bronşit ve amfizemden ölüm hızları, solunum semptomları prevalansı, akciğer fonksiyon testlerinde anormallik ve yıllık FEV1 azalma hızı daha yüksektir. Gelişmiş ülkelerde KOAH gelişiminden % 80–90 oranında sigara içiminin sorumlu olduğu, sigara içmeyenlere göre sigara içenlerde KOAH gelişme riskinin 9,7 – 30 kat arttığı, KOAH nedeniyle gerçekleşen ölümlerin erkeklerde % 85'inden, kadınlarda ise % 69'undan sigara içiminin sorumlu olduğu bildirilmiştir. İçilen sigara miktarı ile FEV1'deki yıllık azalmanın büyüklüğü arasında çok güçlü bir doz-cevap ilişkisinin bulunduğu gösterilmiştir. Sigara içiminin etkileri, sigara içiminin yoğunluğu ile [Günde içilen sigara miktarı (Paket) x sigara içme süresi/yıl] yakından ilişkilidir. Hastalarda genellikle 20 paket/yıldan fazla sigara içme öyküsü saptanır. Sigara

içiminin bırakılması durumunda akciğer fonksiyonlarında düzelme, FEV1'deki yıllık azalmada küçülme, solunum semptomlarında hafifleme gözlenmektedir. Sigara içenlerin % 50'sinde kronik bronşit gelişirken ancak % 15-20'sinde klinik olarak anlamlı boyutta KOAH gelişmektedir. Bu durum, bazı sigara içicilerin sigara dumanının zararlı etkilerine karşı daha duyarlı olmasıyla ilişkili olabilir (1,15).

Sigara içmeyen bireylerde 35 yaşından sonra FEV1 azalması 30 mL/yıldır. Sigara içenlerde bu azalma iki kat daha fazla olup, duyarlı sigara içicileri olarak adlandırılan grupta ise yılda 120–150 ml. Bu kişilerde semptomatik hastalığın 50–60 yaşlarında ortaya çıkması beklenir. Ancak 40–50 yaş arasında sigara bırakılırsa FEV1 azalması yavaşlar ve sigara içmeyenlerdeki hıza ulaşır. Dolayısı ile hastalık semptomlarının gelişmesi 70'li yaşlara kayar. Sigara içmeyenlerin sigara dumanı etkisinde kalmasını ifade eden “pasif sigara içiciliği” de solunum semptomlarına ve KOAH gelişimine neden olabilir. Sigara içen ebeveynlerin çocuklarında solunum semptomu ve solunum yolu hastalığı prevalansı yüksektir. Bu çocukların akciğer fonksiyon testlerinde de sigara içmeyen ailelerin çocuklarına göre küçük ama ölçülebilir farklar görülmüştür (1,2).

- **Mesleki karşılaşma:** İşyeri ortamında organik-inorganik toz, duman ve gazlarla karşılaşan işçilerde KOAH daha sık görülmektedir. Madenlerde, metal işleri/fırınlarda, ulaşımda, odun/kağıt işlerinde, inşaat/beton işlerinde, tahıl ve pamuk işlerinde, hayvan yemi ile ilgili işlerde çalışan işçilerde ve çiftçilerde KOAH gelişme riski yüksektir. Popülasyon çalışmaları, dumanlı ve özellikle de tozlu işyerlerinde çalışanlarda KOAH gelişme riskinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Sigara içimi ve çevresel/mesleki karşılaşmalar karşılıklı olarak birbirlerinin etkilerini artırmaktadırlar. Sosyoekonomik durum da bu etkileşime katkıda bulunan bir diğer faktör olarak görünmektedir(3,16).

Meslek nedenli maruz kalma sonucu yıllık FEV1'de azalmanın hızlanması, KOAH prevalansı ve mortalitesini artırmaktadır. Meslekleri nedeniyle zararlı maddeler soluyan kişiler ayrıca sigara da içiyorlarsa, KOAH gelişme riski daha da artmaktadır(17).

- **Kalıtısal alfa-1 antitripsin eksikliği:** Bugüne kadar kesin olarak ispatlanmış tek genetik risk faktörü herediter α -1 antitripsin yetmezliğidir. KOAH hastalarının tahminen sadece %1-2'sinde ciddi α -1 antitripsin yetmezliği vardır. Bu durum resesif geçişli olup erken yaşlarda ve hızla gelişen panlobuler amfizemden sorumludur. Bireyler arasında amfizemin şiddeti bakımından önemli farklar vardır. Kuzey Avrupa kökenli kişilerde daha sık görülmektedir. Asya ve Afrika kökenlilerde ise nadirdir. Proteolitik enzimlerin majör inhibitörü olan AAT, nötrofil elastazın akciğer dokusu üzerine yıkıcı etkisini engeller. Eksikliği durumunda alveol duvarında harabiyet ve amfizem gelişir. Proteaz inhibitörü olan AAT yetmezliği ile birlikte görülen bronşektaziler de bildirilmiştir (2).

Tablo 3. AAT incelenmesi gereken durumlar (4)

- Sigara içmeyen kişilerde hava akımı obstrüksiyonu ile birlikte kronik bronşit varsa
- Bronşiyektazide (özellikle hastalık gelişimi için belirgin bir risk faktörü yoksa)
- Orta şiddetli hava akımı obstrüksiyonu ile birlikte erken yaşta (<50) başlayan KOAH
- Akciğer tabanlarında belirgin amfizem varlığında
- Tedaviye yanıt vermeyen astım vakalarında (özellikle 50 yaş altındaki grupta)
- Ailevi AAT eksikliği bulunan kişilerde
- Elli yaşından önce KOAH gelişenlerde
- Belirgin bir risk faktörünün bulunmadığı sirotik hastalarda

2.1.3.2. KOAH için olası risk faktörleri

- **Hava kirliliği:** Hava kirliliğinin KOAH gelişimindeki rolü tartışmalıdır. Kentlerdeki yüksek düzeydeki kirliliğin kalp ve akciğer hastalığı bulunan kişilerde zararlı etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Dış ortam kirliliğinin (özellikle partikül kirliliğinin) KOAH'da alevlenmeleri, hastaneye başvuruları ve mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir. Fakat, dış ortam kirliliğinin KOAH gelişimindeki rolünün, sigara dumanı ile karşılaştırıldığında oldukça küçük olduğu düşünülmektedir. Dış ortam kirleticilerinin, okside edici etkilerinden ötürü KOAH gelişiminde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Yüksek hava kirliliğine sahip kentlerde oturan kişilerde solunum

sistemi semptomlarının daha yaygın olduğu ve akciğer fonksiyonlarında hafif azalma geliştiği gösterilmiştir. Partiküllerle, özellikle 10 mikrondan küçük partiküllerle yüksek düzeyde karşılaşmanın bu gelişmeden sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (18).

- **Pasif sigara içimi:** Sigara içmeyen bir kişinin, başkasının içtiği sigaranın dumanı ile karşılaşması, çevresel tütün dumanı ile karşılaşma, ikinci el sigara içimi veya pasif sigara içicilik olarak tanımlanmaktadır. Pasif sigara içiminin etkileri prenatal dönemde ve/veya postnatal dönemde görülebilir. Yapılan çalışmalarda, anne-babaları sigara içen çocuklarda ve çevresel tütün dumanı ile karşılaşan yetişkinlerde, solunumsal semptomların ve solunum sistemi hastalıklarının daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Buna ek olarak, pasif içicilerde akciğer fonksiyon testlerinde küçük fakat ölçülebilir düzeyde bozulma geliştiği gösterilmiştir. Bu durum çocuklarda hava yolu aşırı cevaplılığın ve çocukların erişkin döneme daha düşük akciğer fonksiyonlarına sahip olarak girmelerine neden olabilir. Fakat bu durumun daha ileri yaşlarda KOAH gelişimine ne oranda katkıda bulunduğu çok iyi bilinmemektedir. Mevcut bilgiler, pasif sigara içiminin prenatal dönemdeki etkisinin daha önemli olabileceğini düşündürmektedir. Çünkü bu etki, intrauterin dönemde akciğerlerin gelişmesini etkileyebilir (19).

- **Ailevi ve genetik faktörler:** Son yıllarda, KOAH gelişiminde ailevi ve genetik faktörlerin rolü konusunda ciddi tartışmalar sürdürülmektedir .

Genetik duyarlılığın KOAH'da önemli bir risk faktörü olduğunu düşündüren kanıtlar şunlardır (19):

- KOAH'lı hastaların akrabalarında, kontrol grubuna göre KOAH ve kronik bronşik insidansı yüksektir.
- Akciğer fonksiyonları yönünden anne-babalarla çocukları ve kardeşler arasında anlamlı ilişki vardır.
- Genetik yakınlık azaldıkça hastalık prevalansı ve akciğer fonksiyonları arasındaki korelasyon azalmaktadır.
- Dizigot ikizlere göre monozigot ikizlerde hastalık ve akciğer fonksiyonları yönünden daha büyük benzerlik vardır.

- **Cins ve sosyo-ekonomik faktörler:** Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalar, erkekler arasında KOAH prevalansı ve mortalitesinin kadınlardan daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu farklılığın, cinsler arasında hastalık gelişimi yönünden bir duyarlılıktan mı kaynaklandığı yoksa çevresel etkenlerle karşılaşmadaki farklılıktan mı kaynaklandığı henüz çok iyi bilinmemektedir. Yapılan son çalışmalarda, sigara içiminin zararlı etkilerine karşı kadınların erkeklerden daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (20). Gelişmekte olan ülkelerde cinsler arasında bu denli belirgin farklılık gözlenmemektedir. Bu ülkelerde risk faktörleriyle çocukluk döneminde yoğun karşılaşma, farklılığın ortaya çıkışını engelliyor olabilir. Yapılan birçok çalışmada, KOAH morbidite ve mortalitesinin düşük sosyoekonomik gruplarda (eğitim ve gelir düzeyi düşük kesimlerde) daha yüksek olduğu ve KOAH tanısı ile hastaneye başvuruların bu kesimlerde 3 kat fazla olduğu bildirilmiştir (21). Sosyoekonomik durum ile ilişkili risk faktörleri; akciğer fonksiyonlarının intrauterin büyümesini, çocukluk döneminde çevresel etkenlerle karşılaşmayı, çocukluk döneminde sık solunum yolu enfeksiyonlarını, çocukluk-adolesan ve yetişkinlik döneminde sigara içimini, mesleki faktörleri, ev koşullarını, diyeti ve muhtemelen bazı genetik faktörleri içerir (19).

- **Solunum sistemi enfeksiyonları:** Alt solunum yolu enfeksiyonlarıyla KOAH gelişimi arasındaki ilişkiler üç başlıkta özetlenebilir. Bunlardan birincisi çocukluk dönemi enfeksiyonları, akciğer fonksiyonlarını, akciğer gelişimini veya akciğer savunma mekanizmalarını etkileyerek daha ileri yaşlarda KOAH gelişme riskini artırabilir. Diğer KOAH'lı hastalarda solunum sistemi enfeksiyonları daha sonraki fonksiyonel bozulmayı hızlandırabilir. Üçüncüsü KOAH varlığı, solunum sistemi enfeksiyonlarının insidansını ve şiddetini artırabilir. Solunum sistemi enfeksiyonlarının, KOAH patogenezinde ve hastalığın ilerlemesindeki rolü tartışmalıdır. Mevcut bilgiler, çocukluk döneminde (özellikle 0-1 yaşta) geçirilen viral enfeksiyonların (adeno virüs, RSV) yetişkinlik döneminde kronik solunumsal semptomların ve akciğer fonksiyonlarında anormalliklerin gelişmesine neden olabileceğini göstermektedir. Bu durum, sigara içicilerin niçin küçük bir kısmında KOAH geliştiğini açıklamada yardımcı olabilir(19).

- **Atopi, hava yolu aşırı cevaplılığı (HAC), astım:** Atopi ve HAC'nin KOAH gelişimindeki rolü halen tartışmalıdır. Fakat, bu görüşü destekleyen yeterli kanıt bulunmamaktadır. Sigara içimi, IgE, deri testleri ve HAC ile semptomlar arasındaki ilişkiler oldukça karmaşıktır. Sigara içimi ile atopi arasında ilişki gözlenmezken, sigara içicilerde IgE'nin ve periferik kan eozinofil sayısının hafif arttığı bildirilmiştir. Yüksek düzeydeki IgE ile FEV1 düzeyi arasında ilişki bulunurken, atopi ile FEV1 düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. HAC'nin, KOAH gelişiminde gerçek bir risk faktörü mü olduğu, yoksa sigara içimi ile ilgili hava yolu hastalığı ve akciğer fonksiyonlarındaki azalmanın bir sonucu olarak mı HAC'nin geliştiğini belirlemek güçtür. Yapılan birçok çalışmada HAC varlığı ile FEV1'deki yıllık azalma hızı arasında güçlü bir ilişkinin bulunduğu gösterilmiştir(19).

- **Düşük doğum ağırlığı, beslenme:** Düşük doğum ağırlığına sahip çocukların, yetişkinlik döneminde düşük akciğer fonksiyonlarına sahip oldukları ve bu kişilerde KOAH'a ikincil ölüm riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir. İntrauterin dönemde protein-kalori malnütrisyonuna uğratılan deney hayvanlarında da akciğer yapısında kalıcı değişiklikler olduğu gözlenmiştir. Beslenme yetersizliği dışında annenin hamilelik döneminde sigara içmesi de intrauterin büyümeyi geciktirerek akciğer fonksiyonlarında bozulmaya yol açabilmektedir. Yapılan çalışmalarda, diyetle antioksidan vitaminlerin (A, C, E) ve doymamış yağ asitlerinin yetersiz alımı ve tuzun fazla alınmasının KOAH gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Balık yağından zengin bir diyetin ise KOAH gelişimini önlediğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Fakat, diyetin KOAH gelişiminde bir risk faktörü olarak rolünü belirlemede güçlük vardır. Çünkü, şimdi ve geçmişte alınan diyet ile ilgili gerçek ve kapsamlı bir bilgi elde etmek oldukça güçtür. Diyetin, yaşamın hangi döneminde önemli bir rol oynadığı da bilinmemektedir. Mevcut kanıtlar, diyetin sigara içiminin oksijen radikalleri aracılığıyla yaptığı zararlı etkileri değiştirebileceğini düşündürmektedir(19).

2.1.4. Doğal seyir ve prognoz

KOAH morbidite ve mortalitesinin en önemli belirleyicisi FEV1'deki azalmadır. Bu nedenle KOAH seyri, yıllık FEV1 azalması ile değerlendirilir. Sigara içmeyen sağlıklı kişilerde FEV1 değeri, yaklaşık 35 yaşından sonra her yıl 25-30 ml kadar azalır. Ortalama sigara içicilerde, FEV1'deki yıllık azalma miktarı sigara içmeyenlerin yaklaşık 2 katıdır. Ancak bu azalma sigaranın zararlı etkilerine daha çok duyarlı kişilerde günlük sigara tüketimine paralel olarak daha hızlı olup, yılda 150 ml'ye kadar ulaşabilmektedir. Duyarlı sigara içenler olarak adlandırılan bu kişileri belirleyecek herhangi bir laboratuvar testi yoktur. Ailede KOAH öyküsü, çocuklukta geçirilen solunum sistemi enfeksiyonları, pasif sigara içiciliği ve bronş hiperreaktivitesi bireysel duyarlılığa yol açabilir. Sigaranın bırakılması FEV1'deki azalma hızını yavaşlatır ve FEV1 azalma hızı, hiç sigara içmemiş aynı yaştaki kişilerdeki değerlere ulaşır. Bu nedenle sigaranın bırakılması hangi yaşta olursa olsun, prognozu olumlu yönde etkilemektedir (3,22).

Hava yolu obstrüksiyonunun reversibilite özelliği taşıması, prognoz açısından olumlu bir faktördür. Ağır hava yolu obstrüksiyonu varsa ve hiperkapni ile birlikte ise, prognoz kötüdür. Prognoz, özellikle FEV1 değeri beklenenin <50'si olan hastalarda kötüdür. FEV1 değeri 1 litrenin altında olanlarda solunumsal yetersizlik gelişir ve oluşan ciddi dispne nedeniyle günlük etkinlikler sürdürülemez. Bu hastalarda 1 yıl içinde mortalite yaklaşık %50'dir. Ağır hava yolu obstrüksiyonuna rağmen bazı hastaların daha uzun süre, hatta 15 yıl yaşayabildikleri saptanmıştır. Bunun olası nedeni, KOAH'ta ölümlerin genellikle akut solunum yetmezliği, pnömoni, pnömotoraks, kardiyak aritmi veya akciğer embolisi gibi komplikasyonlar sonucu olmasıdır (3).

Tablo 4. KOAH'ta yaşam süresini kısaltan faktörler (3,17)

- İleri yaş
- Sigara içmeye devam edilmesi
- FEV1'in <%50 olması
- FEV1'deki azalmanın hızlı olması
- Bronkodilatöre yanıtızsızlık
- Tedavi edilemeyen ileri dereceli hipoksemi
- Kor pulmonale

2.1.5. Patoloji

KOAH, hava yolları ve akciğer parankimasının kronik enflamatuvar bir hastalığı olduğundan, ortaya çıkan patolojik bulguların asıl kaynağı da ekseriyetle enflamasyon ürünleri tarafından oluşturulan harabiyet ve yapısal değişimlerdir. KOAH olgularında patolojik değişiklikler lokalizasyona göre üç gruba ayrılabilir. Bunlar; büyük (santral) hava yolları, küçük (periferik) hava yolları ve akciğer parankimine ait patolojik değişikliklerdir. İlerlemiş KOAH olgularında hava yolları ve akciğer parankiması harabiyetine sekonder olarak pulmoner vasküler sistemde, sağ kalp ve solunum kaslarında da patolojik değişiklikler ortaya çıkar (23).

- **Büyük hava yolları:** Kronik bronşitin temel özelliği olan aşırı mukus salgılanması, büyük hava yollarından kaynaklanmaktadır. Sigara dumanı ve diğer iritanlara kronik olarak maruz kalma, submukozal bez kütlelerinde (bez hücrelerinin sayısı ve büyüklüğünde) ve yüzey epitelindeki mukus salgılayan hücrelerin (Goblet hücreleri) sayısında artışa yol açmaktadır. Buna ek olarak, epitel hücrelerinde atrofi, yerel skuamöz metaplazi, siliyer hücrelerin sayısında ve ortalama siliyer uzunlukta azalma görülür. Son yapılan çalışmalarda, hava yolu epiteli ve submukozal bezlerde T lenfosit ve nötrofillerin, submukozada ise T lenfosit ve makrofajların egemen olduğu bir inflamasyon bulunduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalarda, CD8+ T lenfositlerin egemen T lenfosit alt grubu olarak inflamasyonda rol oynadığı, hava yolu inflamasyonu ile hava yolu obstrüksiyonu arasında yakın bir ilişki bulunduğu

gösterilmiştir. İnflamasyon, hava yolu duvarında kalınlaşmaya ve lümeninde ilerleyici daralmaya yol açabilmektedir(3,24).

- **Küçük hava yolları:** Çapı 2mm'den küçük bronş ve bronşiyollerden oluşan periferik hava yollarında, muköz tıkaçlar, goblet hücre metaplazisi, hava yolu duvarında inflamasyon, peribronşiyal fibrozis, düz kas hipertrofisi ile iç çapı 400 mikrondan küçük hava yollarında artış görülür(3,25). Bu değişiklikler, hava yolu duvarında kalınlaşmaya neden olarak lümeninde daralmaya yol açmakta ve hava yolu obstrüksiyonu gelişimine katkıda bulunmaktadır. Hava yolu duvarındaki inflamasyon, çevresindeki alveollerin duvarında hasara neden olarak, alveoler tutunmada azalmaya ve hava yolunda bükülme/deformasyona yol açmaktadır. Normalde bronşiyollerin temel sekretuar hücresi olan Clara hücreleri sigara içenlerde azalmakta ve Goblet hücrelerinin sayısı artmaktadır (muköz metaplazi). Bu durum, küçük hava yollarında surfaktan sentezinin azalmasına, mukus birikimine, antiproteaz savunmanın kaybına ve sonuçta bu hava yollarının stabilitesinin bozulmasına yol açar(26).

KOAH'ta Goblet hücreleri ve submüköz bezlerin kütleindeki artış muköz salgıda artma ile sonuçlanır ve bu da lümenin sekresyon ile daralması hatta bazen tıkanmasına neden olur. Öte yandan laktoferrin ve lizozim içeren seröz bezler, artan muköz bezler nedeni ile oransal ve sayısal olarak azalır. Bu azalma hava yolu hasarının ve bakteriyel kolonizasyonun kolaylaşmasına yol açar(25). Kronik inflamatuvar hastalıklarda erken dönemlerden itibaren tamir süreci de başlar. Bunun sonucunda bazı yapısal değişiklikler meydana gelir. Bunlar submukoza ve adventisyada kalınlaşma, muköz bezlerde artış, bronşiyal mikrodamarlarda ve düz kas kütlelerinde artış olarak özetlenebilir. Kronik inflamasyon ve tamir süreci boyunca gelişen yapısal değişiklikler remodelling olarak adlandırılır (27).

KOAH'ta küçük hava yolu inflamasyonu ve onu takiben gelişen remodelling fonksiyonel bozukluğun temelini oluşturan değişikliklerdir. Astımda hava akımının kısıtlandığı primer alan büyük ve orta çaplı hava yolları iken, KOAH'ta ilk etkilenen alan periferik hava yollarıdır(3,16).

- **Akciğer parankiması:** KOAH'ta enflamatuar olayların akciğer parankimasında neden olduğu patolojik değişiklikler alveol duvar destrüksiyonu ve amfizemdir. 1985 yılından beri amfizemin tanımı "aşırı fibrozis olmaksızın terminal bronşiyollerin distalindeki hava boşluklarının ve alveol duvarlarının kalıcı ve anormal genişlemesi" şeklinde yapılır (28). Ancak son çalışmalarda bazı amfizemli hastaların alveol duvarlarından kollajen artışı ve aktif fibrozis tespit edilmiştir (29).

Amfizemin üç morfolojik tipi vardır. Bunlar; sentrasiner (proksimal, sentrilobüler ya da merkezi lobül amfizemi), panasiner (panlobüler ya da tüm lobül amfizemi) ve paraseptal amfizem (distal)'dir. Sentrasiner amfizem asinüsün merkezi bölgesi ve respiratuar bronşiyollerde sınırlı fokal bir destrüksiyon alanıdır. Özellikle uzun süreli sigara içicilerde ve pnömokonyozda izlenen amfizem tipidir, üst loblarda ve alt lobun üst bölgelerinde gelişir. Panasiner amfizemde asinüsteki tüm alveollerde harabiyet vardır ve daha çok akciğerlerin alt loblarını tutar. Bu amfizem formu erken yaşta sigaraya bağlı amfizem gelişen hastalarda ve α -1 antitripsin eksikliğinde görülür. Distal asiner amfizem; terminal respiratuar ünitenin proksimal kısımları sağlam kalırken periferik bölgelerde alveollerin duvarlarının hasarlanması sonucu plevra altlarında görülür. Asinüsün periferik kısmını tuttuğu için hava yolu obstrüksiyonuna neden olmazken yerleşim yeri nedeniyle pnömotoraksa neden olabilir (15).

Akciğerde 10 mm'yi aşan boyutlarda boşluklardan oluşan amfizem varsa bullöz amfizem adı verilir. Bullöz amfizem tipik olarak üst loblarda görülür, bazen hemitoraksın 1/3'ünü geçer ve büllektomi gerekir. Makroskopik olarak hemen daima subplevral yerleşimlidir(1).

- **Diğer değişiklikler:** KOAH'ta alveoler hipoksi gelişimi ile pulmoner arteriollerin medial düz kasları, normalde kas içermeyen distaldeki damarlara doğru yayılır ve intimada kalınlaşma görülür. Bu değişikliklere ek olarak, amfizem nedeniyle pulmoner damar yatağında kayıp gelişir. Oluşan pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikülde dilatasyon ve hipertrofi gelişimine (kor pulmonale) yol açabilir. Bazı olgularda diyafragma atrofisi de görülebilir(30).

2.1.6. Patogenez

2.1.6.1 İnflamasyon

KOAH gelişimine yol açan inhale edilen zararlı partiküller ve gazlar akciğerde kronik inflamasyona neden olur, doku destrüksiyonunu indükler, normal koşullarda destrüksiyonun sınırlanmasını sağlayan savunma mekanizmalarına zarar verir ve onarım mekanizmalarını bozar (1,31). KOAH patogenezinde kronik inflamasyonun rolü çok önemlidir. KOAH'da kronik inflamasyonla ilişkili patolojik değişiklikler, santral hava yolları, küçük hava yolları, akciğer parankimi (31,32) ve pulmoner vasküler yapılarda (33) meydana gelir. İnflamasyonun yoğunluğu, hücresel ve moleküler özellikleri hastalık ilerledikçe değişiklik göstermektedir.

En önemli etiyolojik ajan olan kronik sigara dumanı maruziyeti ile birlikte; akciğerlerin terminal hava yollarına enflamatuar hücre göçü olmakta, inflamatuvar hücrelerden akciğer ekstraselüler matriksini (ECM) parçalayan elastolitik proteinaz ve ECM hasarı ortaya çıkmakta, elastik lif ve diğer ECM komponentlerinde efektif olmayan onarım görülmektedir. Sadece KOAH'lı hastalarda değil, kronik hava akımı kısıtlanması olmayan sigara içicilerinde de inflamasyon ortaya çıkmaktadır. Buna rağmen, toplumda ağır sigara içicilerinin sadece % 15'inde kronik hava akımı kısıtlanması gelişmektedir. Ancak sigara içen ve KOAH'ı olmayanlar ile sigara içen ve KOAH'ı olan hastalarda akciğerlerde izlenen inflamasyon arasındaki fark net olarak ortaya konulamamıştır. Sigara içen ve KOAH'ı olan hastalardan alınan cerrahi doku örneklerinde hava yolu "remodelling"ini destekleyen, küçük hava yollarında düz kas kitlesinde ve CD8+ T lenfosit infiltrasyonunda artış olduğu gösterilmiştir (34).

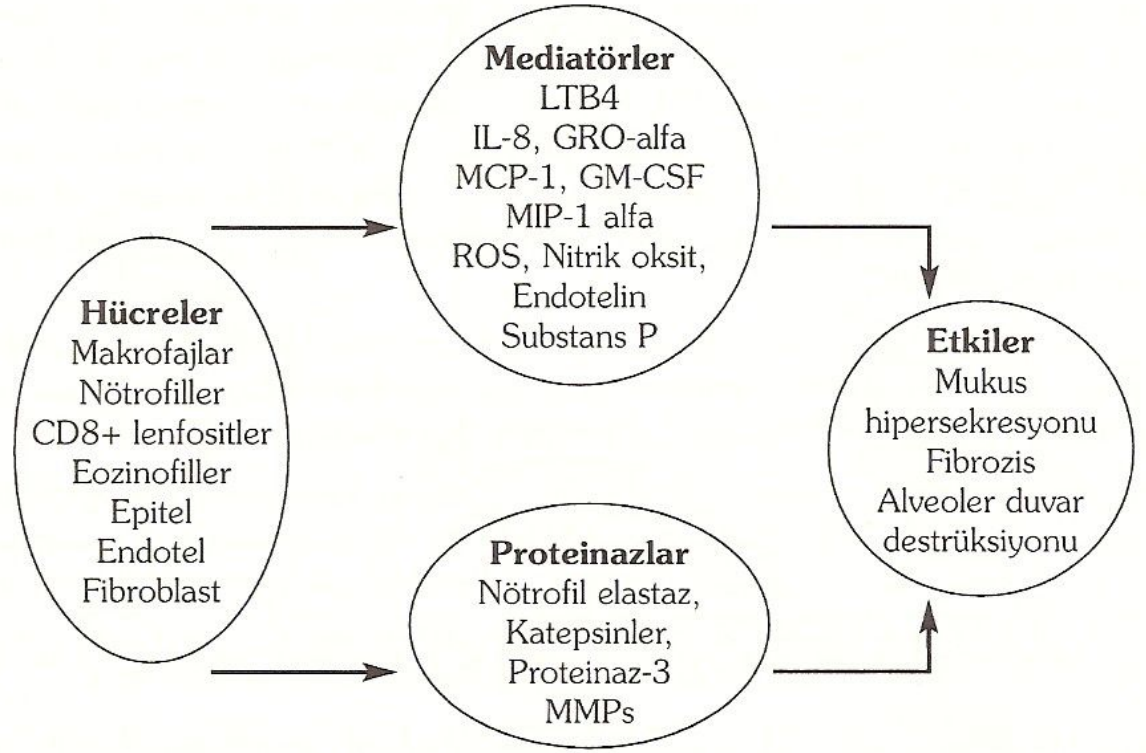
İnflamasyon dışında, akciğerlerde ortaya çıkan proteinaz/antiproteinaz dengesizliği ile oksidatif stresin de KOAH gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir. Bunların tümü inflamasyonun bir sonucu olabileceği gibi, çevresel (sigara dumanındaki oksidan bileşikler) ya da genetik faktörlerden de (α -1 antitripsin eksikliği) kaynaklanabilmektedir(1).

KOAH'lı hastaların hava yolunda, farklı enflamatuvar hücrelerin sayısında artış bulunmaktadır. Gerçekte, bu hücrelerin hangilerinin, ne ölçüde hastalık patogenezinin ya da progresyonuna katkıda bulunduğu tam olarak bilinmemektedir. Ancak, KOAH'lı hastalarda inflamatuvar hücreler (Şekil 1) arasında belirgin bir etkileşim bulunduğu bilinmektedir (31).

KOAH gelişiminde nötrofillerin rolü tam olarak anlaşılamamış olsa da hastalığın klinik parametreleri ile balgam ya da bronkoalveoler lavaj (BAL) örneğinde (hem stabil hem atak sırasında) saptanan aktif nötrofil (balgam çalışmalarında nötrofil aktivasyonunu işaret eden miyeloperoksidaz ve human nötrofil "lipocalin" düzeyinde de artış gösterilmiştir) sayısı arasında bir korelasyon bulunmaktadır. Bununla birlikte hava yolu ve akciğer parankiminde ise daha az miktarda nötrofil artışı olmaktadır. Hava yolu ve akciğer parankimine göçeden bu hücreler, nötrofil elastaz, nötrofil katepsin G, nötrofil proteinaz-3 gibi serin proteinazlar ile matriks metalloproteinaz (MMP)-8 ve MMP-9 sekrete ederler. Tüm bu proteinazlar, alveol destrüksiyonuna yol açarken, serin proteinazlar ek olarak kronik mukus hipersekresyonuna da neden olurlar (31,33).

Hava yoluna ve parankime nötrofillerin çağrılması, hücrelerin endotele adhezyonuna ve adhere olan nötrofiller, interlökin (IL)-8, lökotrien (LT)-B4 gibi nötrofil kemotaktik faktörlerinin aracılığı ile solunum yollarına doğru hareket eder. Nötrofil sayısı ile FEV1'deki düşüş arasında bir korelasyon bulunmaktadır. Bronş biyopsilerinde ve balgamda saptanan nötrofil sayısı ile hastalığın ciddiyeti ve akciğer fonksiyonlarındaki düşme hızı arasında da korelasyon bulunmaktadır (31,34).

Makrofajlar ise KOAH'ın patofizyolojisinde temel rolü oynar. Hastalardan alınan çeşitli örneklerde büyük ve küçük hava yollarında, akciğer parankiminde makrofaj sayısında 5-10 kat artış bulunduğu gösterilmiştir. Sigara dumanı ile aktive olan makrofajlardan tümör nekroz faktör (TNF)- α , IL-8 ve LTB4 gibi çeşitli inflamatuvar mediatörler (26, 29) ve reaktif oksijen radikalleri serbestleşir. Alveoler makrofajlar aynı zamanda MMP-2, MMP-9, MMP-12, katepsin B, L, S ve nötrofil elastaz gibi elastolitik enzimleri de sekrete ederler (34,35). Makrofajlar KOAH'ta nötrofilik inflamasyonun oluşumunda yönetici rolü oynar (1).



Şekil 1. KOAH'ta hücresel mekanizmalar

T lenfositler hava yolu ve akciğer parankiminde sigara ile indüklenen inflamatuvar reaksiyonun esas olarak nötrofil ve alveoler makrofajlar tarafından oluşturulduğu BAL örneğinde nötrofil ve alveoler makrofaj sayısındaki artış ile desteklenmiştir. Ayrıca KOAH'lı hastaların alınan bronş biyopsi örneklerinde akciğer parankimi, büyük ve küçük hava yollarında özellikle submukozal bölgede T-lenfositlerinin (özellikle de sitotoksik CD8+) sayısında artış gösterilmiştir (31,35). KOAH'lı hastalarda CD4+/CD8+ hücre oranı ters dönmüştür ve T-hücrelerinin büyük kısmını Tc1 (interferon γ üreten) subtipi oluşturur. T-lenfositleri özellikle de CD8+ T-lenfositler perforin, granzim-b, TNF- α salgılayarak alveoler epitel hücrelerinin sitolizisine ve apoptozisine neden olarak, hücresel hasara katkıda bulunur ve inflamasyonun devamından sorumludur (31,35). T-lenfosit sayısında artış, özellikler de CD8+ T-lenfosit sayısındaki artış, yalnızca sigara içen KOAH'lılarda görülmektedir. Özellikle ciddi KOAH'lı olgularda lenfosit benzeri "Naturel Killer (NK)" sayısında da artış olduğu gösterilmiştir (31).

Eozinofillerin patogenezdaki rolü tam bilinmiyor. Stabil KOAH'lı hastaların balgam örneklerinde eozinofil sayısında artış görülmezken eozinofilik katyonik protein (ECP) ve eozinofilik peroksidaz (EPO) düzeylerinde artış saptanmıştır. Bu durum eozinofillerin degranüle olarak ışık mikroskopunda görülememeleri ile açıklanmıştır. Eozinofil degranülasyonundan, balgamda aktive nötrofillerden kaynaklanan nötrofil elastazın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Çalışmaların çoğu atak sırasında hava yollarında eozinofillerin arttığını göstermektedir (31,33).

Epitelyal hücreler ise hava yolunda silyalı kolumnar epitel hücreleri, goblet hücreleri temel olmak üzere çeşitli epitelyal hücreler bulunmaktadır. Epitel hücrelerinin bu fiziksel ve kimyasal bariyer fonksiyonu dışında, sigara dumanı ile aktive olmuş epitelyumyal hücrelerden sentez ve sekrete edilen TNF- α , IL-1 β , granülosit makrofaj-koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ve IL-8 gibi çeşitli mediatörler, inflamatuvar hücre farklılaşmasında, kemotaksisinde ve aktivasyonunda görev almaktadır. Özellikle küçük hava yollarındaki epitelyal hücreler, lokal fibrozis gelişiminde etkili bir mediatör olan transforming growth faktor (TGF)- β 'nın önemli bir kaynağıdır. KOAH'da epitelyum özellikleri değişikliğe uğramıştır. Normal yalancı çok katlı solunum epitelinin yerinde, goblet hücre metaplazisi görülür ve silyalar dökülür. Daha ciddi olgularda ise bazal hücre hiperplazisi, yalancı çok katlı epitel görünümünün kaybı ile yassı hücre metaplazisi ortaya çıkmaktadır (1,31).

Hava yolları ve akciğer zengin bir dendritik hücre ağına sahiptir. Bu hücrelerin, immun yanıtın başlamasında temel rol oynadığı düşünülmektedir. Dendritik hücreler; makrofaj, nötrofil ve lenfositler gibi çeşitli inflamatuvar hücrelerce aktive edilebilmektedir (31).

2.1.6.2. İnflamatuvar mediatörler

KOAH'ta aktive olmuş farklı inflamatuvar hücrelerden proteinazlar, oksidanlar ve toksik peptidler gibi çeşitli mediatörler sekrete olmaktadır. Bu mediatörler arasında LTB₄, IL-8 ve TNF- α özellikle önemlidir.

- **Lökotrien B4:** Nötrofillerin akciğere toplanmasından sorumlu temel kemoatraktandır. Hastaların BAL ve balgam örneklerinde LTB4 düzeyinde artış vardır ve büyük oranda alveolar makrofaj kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Ortama çağrılan nötrofillerden salınan nötrofil elastaz, α -1 antitripsin eksikliğinde yetersiz bir şekilde inhibe olmaktadır. Elastaz, makrofajları daha fazla LTB4 sekrete etmesi için uyarmakta ve sonuçta akciğerlere daha fazla nötrofil göçü meydana gelmektedir ve nötrofil aracılı hasarlanma artmaktadır(1).

- **İnterlökin 8:** Selektif bir nötrofil kemoatraktan sitokindir. Aynı zamanda nötrofillerin aktivasyonunda da görev almaktadır. Makrofajlardan, nötrofillerden ve hava yolu epitelinden sekrete edilmektedir. Sigara içenlerde ve KOAH'lı hastaların balgam ve BAL örneklerinde IL-8 seviyesi yükselmiş ve akciğerlerde nötrofil sayısı artmıştır. Bazı çalışmalarda sigara dumanının bronş epitelyum hücrelerinden IL-8 üretimini uyardığı gösterilmiş ve IL-8 düzeyi yüksek bulunmuştur. IL-8, aynı zamanda nötrofil ve eozinofil aktivasyonunda temel rolü almakta ve hava yolundaki inflamasyonun ciddiyetinin belirlenmesinde kullanılabilir. Özellikle ataklar sırasında balgamda IL-8 düzeylerindeki artışın (atakta nötrofil göçünün temel kaynağının IL-8 olduğunu desteklemektedir) belirgin olduğu gösterilmiştir (31).

- **Tümör nekroz faktör- α :** TNF- α , transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kapa B(NF- κ B)'yi aktive ederek, epitelyal hücrelerde ve makrofajlarda IL-8 genini aktive etmektedir. KOAH'lı hastaların balgam örneklerinde TNF- α yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır. Özellikle kilo kaybı olan KOAH'lı hastalarda hem serum hem periferik monositlerde üretiminin arttığı gösterilmiştir. Ciddi KOAH'da gelişen kaşekside TNF- α 'nın önemli bir mediatör olduğunu göstermektedir. Sigara dumanı, makrofajları ve epitelyal hücreleri TNF- α üretimi için aktive eder ve aynı zamanda makrofajlardan IL-8 ve LTB4 salınımına neden olur. Sigara içicilerinin akciğerlerinde, KOAH gelişmeden önce de KOAH'da görülen inflamasyona benzer ama daha az yoğunlukta inflamasyon bulunduğu gösterilmiştir (31,34).

2.1.6.3. Proteinaz-antiproteinaz dengesizliği

Alveol duvar harabiyeti ve ekstraselüler matriks yıkımına yol açan proteolitik enzimler ile akciğer dokusunu koruyan proteolitik enzim inhibitörleri arasındaki dengesizliğin sonucu olarak amfizem gelişir. Bu dengesizliğe, proteinazların üretim ya da aktivitelerinin artmasına karşın antiproteinazların inaktive olmaları veya üretimlerinin azalması yol açar (31,34).

Sigaranın yapısındaki gaz ve partikül fazına ait çok sayıda irritan madde, inhalasyon ile birlikte epitel ve endotel hücrelerini uyarabilmektedir. Sonuçta bronş, bronşiyol ve alveolde biriken bu hücrelerden çeşitli mediatör ve proteinazlar serbestleşmektedir(1).

Proteinazlar: Elastik dokuları yıkar, salgı hücrelerini ve bezlerini uyararak, mukoid tipte salgı oluşmasına yol açar. İmmunglobulin (Ig)A ve IgG'yi yıkararak solunum yolları humoral korunmasını bozar. Subepitelyal tabakadaki elastik ve kollajen liflerin hasarlanmasına yol açar. Epitel yüzeyin tekrar sağlıklı hale gelmesini sağlayan fibronektinin yıkılmasına neden olur ve C3 yıkımına neden olarak opsonizasyonu güçleştirir (1).

Tablo 5. KOAH gelişiminde rolü olan proteinaz ve antiproteinazlar

	Salgılayan hücre	Salgılanan enzim	Görevi
Proteinazlar	Nötrofiller	elastaz, katepsin-G, nötrofil proteinaz-3, metalloproteinazlar	Elastin ve kollajen başta olmak üzere alveol duvarının
	Makrofajlar	katepsin-B, katepsin-L, katepsin-S metalloproteinazlar	bütün ana komponentlerini yıkabilme özelliklerine sahiptir.
Antiproteinazlar		α -1 antitripsin, α -2 makroglobülin, sekretuar lökoproteaz inhibitör (SLPI), MMP'nın doku inhibitörleri (TIMP), cyctatin-C	Endojen antiproteinazlar ise artmış proteinaz aktivitesini inhibe ederler. (32)

2.1.6.4. Oksidan-antioksidan dengesizliği

Oksidan maddeler; protein, lipid ve nükleik asit gibi çeşitli biyolojik moleküller ile reaksiyona girerek, ECM hasarı, hücre disfonksiyonu ve ölümüne yol açarlar. Aynı zamanda α -1 antitripsin, SLPI gibi antiproteinazları da inaktive ederler. Hidrojen peroksit (H₂O₂) ve nitrik oksit, sigara dumanı ve inflamatuvar hücrelerden serbestleşen başlıca oksidanlar olup bunların dışında süperoksit anyonu (O₂⁻), hidroksil radikali (-OH), nitrojen dioksit (NO₂) gibi oksidanlar da vardır. İzoprostan F₂ α -III de yine bir oksidan olup, akciğer oksidatif stresin in-vivo biyolojik belirleyicisidir ve hidrojen peroksit ile birlikte bronkokonstrüksiyon da yapabilir (31,33,34).

Tablo 6. Gelişen fizyolojik değişiklikler (36)

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - Mukus hipersekresyonu ve silier disfonksiyon - Hava akımı kısıtlanması ve pulmoner hiperinflasyon, - Gaz değişim anormallikleri, - Pulmoner hipertansiyon ve kor-pulmonale, - Sistemik etkiler |
|--|

Oksidandan ürünlere karşı akciğerleri koruyan antioksidan sistemde; başlıca süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz gibi enzimlerle, A, C, E vitaminleri ve sistein gibi kofaktörler vardır(1).

Sonuç olarak; oksidanlar, proteinazlar, inflamatuvar hücre ve mediatörlerle, tetikleyici risk faktörlerinin etkileşimi ve bu etkilere karşı koruyucu tamir mekanizmalarının, antiproteinaz ve antioksidan sistemlerin yine pek çok risk faktörü nedeni ile yeterli olamaması KOAH gelişimine yol açar (31).

Patogeneizde rolü olan tüm bu olayların sonucunda meydana gelen değişiklikler:

1. Santral hava yollarındaki değişiklikler:

- Submukozal mukus bezlerinde genişleme (hipertrofi),
- Düz kas hiperplazisi, bronşial duvarda kalınlaşma,

- Kartilaj atrofisi, inflamasyon,
- Epitel hücrelerinde atrofi,
- Goblet hücre sayısında artış,
- Fokal squamöz metaplazi,
- Sili hücre sayısı ve ortalama sil uzunluğunda azalma.

2. Periferik hava yollarındaki değişiklikler:

- Mukus plakları,
- Goblet hücre metaplazisi,
- Hava duvarı inflamasyonu,
- Fibrozis, düz kas hipertrofisi,
- Bronşiolalveoler bağlantılarda hasar,
- Bronşiollerde daralma ve bükülmeler oluşur.

3. Akciğer parankimindeki değişiklikler:

- Alveol duvar destrüksiyonu ve amfizem (33).

4. Pulmoner vasküler yapılarıdaki değişiklikler:

- İntimal kalınlaşma,
- Damar düz kas hücrelerinin çoğalması,
- Damar duvarının başta makrofaj ve CD8 lenfositler olmak üzere inflamatuvar hücrelerle infiltrasyonu,
- Daha ileri dönemlerde pulmoner kapiller yatakta harabiyet (31,33).

2.1.7. Fizyopatoloji

KOAH' ta saptanan temel fizyopatolojik değişiklik, ekspiratuvar hava akımı obstrüksiyonudur. Bu sonuçtan sorumlu iki temel patofizyolojik süreç bulunmaktadır. Bunlardan ilki proteolitik akciğer parankim hasarıdır. Bu hasar, amfizem gelişimine ve akciğer esnekliğinde kayba neden olmaktadır. Akciğerlerin elastik geri çekilme (recoil) özelliğindeki kayıp, alveollerin hava yollarına

uyguladıkları ışımsal çekişte azalmaya ve hava yollarının daralmasına yol açmaktadır. Bu durum, hava yollarının ekspirasyonda erkenden kapanmasına ve akciğerde hava hapsine (statik hiperinflasyon) yol açar. İkinci süreç ise küçük hava yolu hastalığıdır. Küçük hava yollarındaki inflamasyon ve peribronşiyal fibrozis, bu hava yollarının daralmasına yol açmaktadır. Küçük hava yolu hastalığı ve amfizem, hem hava yolu direncinde artmaya, hem de maksimum ekspiratuar hava akım hızında azalmaya neden olur(3).

Ancak, KOAH'ta kronik hava yolu obstrüksiyonu gelişmesinde hangi mekanizmanın egemen rol oynadığı bilinmemektedir. KOAH'ın temel özelliği olan kronik hava yolu obstrüksiyonu, ekspiratuar akım hızında azalmaya, ventilasyon dağılımı ve gaz değişiminde bozulmaya ve akciğerlerde aşırı havalanmaya neden olur. KOAH'ta hava akımını etkileyen patolojik değişikliklerin çoğu akciğerde düzenli bir dağılım göstermez. Kronik bronşitte hava yolu darlığının yeri düzensiz bir dağılım gösterirken, amfizematöz lezyonların şiddeti de bölgelere göre farklılık gösterir. Bu durum ventilasyonun tüm akciğerde benzer bir dağılım göstermemesine ve bazı akciğer bölgelerinin diğerlerine göre daha az ventile olmasına yol açar. Daha şiddetli etkilenen bölgeler, belirli bir soluk süresinde yeterince boşalamadıklarından bu bölgelerde hava tutulması (dinamik hiperinflasyon) görülür ve yine bu bölgelerde ekspirasyon sonu pozitif basınç (intrensek PEEP) gelişir. Nitekim, KOAH'ın tüm aşamalarında gaz değişimini bozan ve arteriyel hipoksemi gelişimine yol açan temel mekanizma ventilasyon/perfüzyon dengesizliğidir. Kronik hava yolu obstrüksiyonunun en önemli sonuçlarından biri, akciğerlerde aşırı hava birikimidir. Akciğerin aşırı havalanması, inspiratuar kasların istirahatteki uzunluğunu kısaltır ve sonuçta bu kasların kontraksiyonda oluşturacakları kuvvetin azalmasına yol açar(30, 37).

2.1.7.1. KOAH'ta solunum merkezindeki değişiklikler

Solunum merkezinin kimyasal uyarını olan CO₂ miktarı arttıkça akut dönemde CO₂ miktarı ile orantılı olarak aktivitesi artar. Artan CO₂ kan beyin bariyerini geçer ve beyin sıvısında H⁺ ve HCO₃ haline gelir. KOAH'ta solunum

merkezi beyin sıvısında artan H iyonu dışında; aşırı gerilmiş alveollerden kalkan Hering-Breuer refleksi, solunumun temel ve yardımcı kaslarının gergin içciklerinden ve PaO₂'nin 60 mm Hg altına inmesi ile aktif hale gelen periferik kemosensitif alanlardan kalkan uyarılarla da daha aktif hale gelmektedir. Solunum merkezi çok aktif iken hedef organ solunum kaslarının lifleri aşırı havalanma nedeniyle ekspiryum ve inspiryumda aşırı kontraksiyon halinde olup uyarılara düşük cevap oluştururlar(38,39).

2.1.7.2. KOAH'ta solunum kaslarındaki değişiklikler

İnspiratuar ve ekspiratuar yardımcı kaslar kasıldıklarında daha düşük güç oluştururlar. Diyafragma adalesinin liflerinin kimyasal ve fiziksel yapısı etkilenmiştir. Aşırı havalanma, artan RV diyafragmaları batına doğru itmiştir. Diyafragmalar düzleşmiştir. Bazı olgularda, kubbe; diyafragmanın yapıştığı serbest ön kotların altına inmiştir(3).

KOAH'lı hastalarda solunum kasları, artmış frekansla birlikte sık sık kasılmakta ve kısa süreli gevşeme periyodunda kalmaktadır. Kronik hipoksi, hiperkarbi, asidoz ve artmış frekans, solunum kaslarını yormaktadır. Elektron mikroskopi çalışmaları ile, solunum kaslarının kapiller sayısının sağlıklı kontrollere oranla azaldığı gösterilmiştir. Kas hücrelerinin mitokondri sayısı, KOAH olgularında azalmıştır. Vakaların kas biyopsilerinde sitrat sentetaz, suksinat dehidrogenaz ve 3 hidroksiasil-CoA dehidrogenaz gibi oksidatif enzimlerin de düşük olduğu gösterilmiştir. Sıvı-elektrolit dengesizliği, kardiyak fonksiyon kusurlarının varlığı, yaş ve kortikosteroid kullanımı da kaslarda fonksiyon bozukluklarına sebep olabilir. Kronik hipoksi, hiperkarbi, asidoz, uyku esnasında kortikal uyarının azalması ve üst solunum yollarındaki gerilim reseptörlerinin aktivitelerinin azalması, KOAH olgularında uyku apne-hipopne sendromuna neden olabilir(38, 40).

2.1.7.3. Pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale ve kardiyak fonksiyonlar

Solunum yollarında daralmanın ve VA/Q oranı bozukluğunun ortaya çıkarttığı hipoksi küçük, periferik pulmoner arter kapillerlerinin intimasında kalınlaşma ile birlikte. Müsküler nitelikteki bu arterlerde oluşan medial hipertrofi pulmoner hipertansiyon oluşmasında önemlidir. Kronik hipoksi ile birlikte hiperkarbi ve asidoz intima kalınlaşmasını hızlandırır(3).

KOAH olgularında, proteazlar ve oksidanlar elastik dokuda yıkım meydana getirmektedirler. Bu yıkım alveol duvarı ile birlikte pulmoner arter kapillerlerini de içermektedir. Ayrıca aşırı derecede gergin alveoller, duvarlarındaki pulmoner kapillerlere mekanik baskı uygulayabilir(3).

Artmış hematokrit ile birlikte kronik hipoksinin, endotel hücre yüzeyine lökosit ve trombositlerin adezyonunu kolaylaştırması, pulmoner arterlerde lokal trombüs oluşumunu kolaylaştırır(41). Ayrıca hareketleri dispne nedeniyle kısıtlanmış ve ortopneik olgularda, yaş faktörünün de katkısı ile alt ekstremitelerde oluşan tromboflebitik ve flebotrombotik alt ekstremitte venlerinden mikro embolilerin oluşumu da seyrek değildir(42,43). Tüm bunlar pulmoner arter basıncının artışı ile sonuçlanır. Pulmoner hipertansiyon ise kor pulmonaleye sebep olur. Hiperkarbinin eşlik ettiği kronik hipoksemili olgularda, sağ ventrikül hipertrofisi daha sık görülür. Kor pulmonale akciğerlerin fonksiyon ve yapısını etkileyen hastalıklara bağlı olarak oluşur, sağ ventrikül hipertrofisidir. Kronik hipoksinin olduğu KOAH vakalarında hiperkarbi ile birlikte periferik ödem ve artan dispnenin varlığı, stabil döneme göre yükselen pulmoner arter basıncına ve kor pulmonaleye işaret eder. Konjestif kalp yetmezliği oluşana kadar kardiyak atım hacmi normal kalabilir. Sağ ventrikül diyastol sonu basıncının artması ile birlikte, sağ ventrikül kontraktibilitesinin azalması periferik ödeme sebep olur. Sağ ventrikül yetmezliği yanında kronik hipoksi ve hiperkarbinin provoke ettiği tuz ve su retansiyonu ödemin önemli nedenidir. Hipoksi böbrek kan akımını kısıtlar. Hipoksik ve hiperkarbik KOAH'lılarda arginin–vazopressin seviyesi de uygunsuz şekilde yüksektir. KOAH'a bağlı kronik kor pulmonalede hipoksi ve hiperkarbi ile birlikte sol ventrikül

basıncındaki değişiklikler, tuz ve su retansiyonu; sol kalp yapı ve fonksiyonunu da etkileyerek konjestif kalp yetmezliğine neden olur(42,43).

2.1.8. KOAH akut atağı

Kronik obstruktif akciğer hastalığının alevlenme periyodu, stabil dönemdeki hastalık bulgularından farklı olarak akut gelişen yakınmalarla karakterizedir. Bu dönemde hastaların en önemli yakınmaları, akut veya subakut bir zaman diliminde artan nefes darlığı, öksürük, balgam miktarı ve balgam pürülansıdır(44).

- **Morbidite ve mortalite:** Tüm dünyada KOAH alevlenmesine bağlı hastaneye yatış son on yıl içerisinde anlamlı oranda artmıştır. Örneğin ABD’de KOAH alevlenmesine bağlı hastaneye yatış sayısı 1990’da 463.000 iken, 2000’de 726.000’e yükselmiştir. Hastaların hastaneye yatışının artması, uzun dönemde morbidite ve mortaliteye neden olması, hayat kalitesinin düşmesi ve tedavi maliyetlerinin yükselmesi KOAH alevlenmesinin neden olduğu olumsuz sonuçlardır. Bu durumun en çarpıcı sonucu tüm dünyada yıllar içerisinde KOAH’a bağlı ölümlerin giderek artmasıdır. Örneğin ABD’de tıptaki tüm gelişmelere karşın 1999’ da KOAH’a bağlı ölüm oranı 1998’e kıyasla %12 artmıştır. KOAH ABD’de yıllık ortalama 110.000 ölüme, 500.000’den fazla hastane yatışına ve 18 milyar dolar doğrudan sağlık harcamasına neden olmaktadır(44).

- **Yaşam kalitesi ve ekonomik yük:** KOAH alevlenmesi, hastanın yaşam kalitesi üzerine doğrudan olumsuz bir etkiye neden olmaktadır. Yılda ikiden fazla alevlenme sıklığının, dispnede artış, egzersiz kapasitesinde azalma ve sağlık durumunda kötüleşme ile pozitif korele olduğu gösterilmiştir. Benzer biçimde sigara içen KOAH olgularında FEV1’deki azalma, yıllık alevlenme sayısı ile pozitif koreledir. Pek çok çalışma KOAH alevlenmesinin sadece fizyolojik değil psikososyal olarak da insan hayatını olumsuz etkilediğini göstermektedir. Bu çalışmalarda alevlenme sırasında depresyon skor ölçümlerinin bazal değere göre anlamlı olarak yükseldiği saptanmıştır. KOAH toplumsal maliyeti yüksek bir hastalıktır. ABD’de 2002 yılında 18 milyar doları doğrudan hastane harcaması olmak üzere toplam 32 milyar dolar

harcamaya neden olmuştur. KOAH alevlenmesi sırasında hastanın sağlık harcamasının stabil dönemdekine kıyasla yükseldiği, hatta alevlenmenin ağırlığı ile sağlık harcaması miktarındaki artışın pozitif korele olduğu saptanmıştır(44).

Tablo 7. KOAH atakta risk faktörleri (45)

<ul style="list-style-type: none"> • Ağır KOAH • FEV1 <%50 • Hipoksi, hiperkarbi • Yılda 4'ten fazla atak geçirme • Altta yatan başka bir hastalığın olması • İleri yaş • Kronik sistemik kortikosteroid kullanımı 	<ul style="list-style-type: none"> • Geçirilmiş pnömoni • Yogun bakıma yatış • Sigara içmeye devam edilmesi • Düşük vücut-kitle indeksi • Anksiyete, depresyon • Yetersiz/yanlış tedavi • Tedavi uyumsuzluğu
--	---

2.1.8.1. Patogenez

KOAH solunum yolları, akciğer parenkimi ve damarlarında kronik inflamasyonla karakterize bir hastalıktır. Bazı olgularda inflamasyon sistemik hale gelip çizgili kasları, sistemik damarları ve kanı etkileyebilir. İnflamasyonda makrofajlar, T lenfositleri (özellikle CD8+) ve nötrofiller rol oynar. Aktif inflamatuvar hücreler lökotrien B4 (LTB4), interlökin 8 (IL-8), tömür nekroze edici faktör (TNF) gibi nötrofilik inflamasyonu sürdüren ve parenkim hasarına neden olan birçok mediatör salgırlar. KOAH patogenezinde rol oynayan diğer iki mekanizma proteinaz-antiproteinaz ve oksidan-antioksidan dengesizliğidir. Sigara oksidan kaynağıdır. Oksidanlar direkt hasar vermeleri dışında, antiproteazların da etkisini azaltmaktadır. Atakta inflamasyon, proteinaz-antiproteinaz ve oksidan-antioksidan dengesizliği artmakta, sistemik etkiler daha belirgin hale gelmektedir. Akciğerlerdeki patolojik değişiklikler hastalık seyri esnasında sırasıyla aşırı mukus salgılanması, silier disfonksiyon, hava akımı kısıtlanması, akciğerlerde aşırı havalanma, gaz değişimi anormallikleri, solunum yetmezliği, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale'ye

neden olur. KOAH atak'da ventilasyon/perfüzyon dengesi daha da bozularak hipoksemi ve solunum kas disfonksiyonu sonucu alveoler hipoventilasyon ve CO₂ retansiyonu gelişebilir. Atak FEV₁'deki yıllık düşüşü arttırmakta hastalığın ilerlemesini hızlandırmaktadır(45).

Tablo 8. KOAH atak semptomları

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Nefes darlığında artma • Göğüste sıkışma hissi • Öksürük ve balgam • Balgam miktarında artma, pürülan vasıf kazanması (45). |
|--|

2.1.8.2 Akut atak değerlendirilmesi

Anamnez ve fizik muayene ile akut atak değerlendirilmesi: Akut atak şiddetinin tesbitinde ilk yapılması gereken detaylı bir anamnez ile hastanın ataktan önceki stabil durumunun özelliklerinin öğrenilmesidir. Bu sayede atak öncesi ve sırasındaki günlük aktivasyon sınırları ve semptomların kıyaslanması gerçekleştirilebilir. Ayrıca atağın süresi, semptomların progresyon şiddeti, son günlerde aldığı düzenli tedavi, uyku ve beslenme özellikleri sorgulanmalıdır. Öksürük, balgam miktarı ve rengi, günlük aktiviteler atak şiddetini belirleyen semptomlardır. Öksürük ve balgamın karakteristiği akut atak sırasında değişmeyebilir. Çünkü atağın sebebi havayolunun enfeksiyonu olmayabilir. Diğer taraftan dispne en yaygın semptomdur ve istirahatte mevcut olduğunda ciddi atak işaretidir. En önemli bulgu hastanın uyanıklığındaki değişimdir. Eğer uyanıklık kaybı saptanırsa hasta hastanede değerlendirilmelidir. Yardımcı solunum kaslarının kullanımı, paradoksal göğüs duvarı hareketleri, santral siyanozda kötüleşme, ödem, hemodinamik instabilite ve kor pulmonale bulguları ciddi atak değerlendirmesinde yardımcı olan bulgulardır. Koma, kardiyak ve solunumsal arrest yoğun bakım gerektiren, yaşamı tehdit eden durumlardır. Vücut ısısının 38,5 C üstünde, solunum sayısının 25/dk'nın üstünde ve kalp hızının 110/dk'nın üstünde olması ciddi atağa işaret etmektedir. Bununla birlikte son çalışmalarda hastaneye akut atakla başvuran hastaların ortalama vücut ısısı 36,4 C bulunmuştur(46).

Solunum fonksiyon testleri ile akut atak değerlendirmesi: Solunum fonksiyonlarının ve kan gazlarının önceki değerlendirmesinin akut atak dönemindekilerle kıyaslanması faydalıdır. Doktorlar hastalarını akut atakla hastaneye geldiklerinde eski değerlendirmelerinin özetini yanlarında getirmeleri konusunda uymalıdır. Akut atak sırasında tüm solunum fonksiyon testlerini yapmak sıklıkla zordur. Ancak tepe akım hızı (PEF) ve 1.sn zorlu ekspiratuvar volüm (FEV1) atak şiddetini belirlemede yararlıdır. PEF<100L/ ve FEV1<1L ciddi alevlenme işaretidir(46).

Kan gazları ile akut alevlenme değerlendirmesi: Oda havasında arteriel O2 basıncının 60 mmHg'nın,arteriel O2 saturasyonunun %90'ın altında olması solunum yetmezliğini gösterir ve iyi değerlendirme ve tedaviye ihtiyaç gösterir(46).

Göğüs grafisi ile akut atak değerlendirmesi: PA göğüs grafisi diğer hastalıkları dışlamak ve atak nedenini belirlemek için yararlıdır. Erken dönemde patoloji saptanmaz. Normal bir akciğer grafisi KOAH'ı ekarte ettirmez. İleri dönemde asırı havalanma bulguları görülür(45).

Tablo 9. Aşırı havalanma bulguları

Diaframda düzleşme ve aşağı inme
Damla kalbi
Damar gölgelerinde azalma
Kalp gölgesi altında havalı akciğer dokusu
Lateral grafide retrosternal havalı alanın genişlemesi

Diğer değerlendirmeler: EKG, tam kan, balgam gram boyama /kültürü ve rutin biyokimya ciddi atak değerlendirmesi için yapılmalıdır Bunlar diğer nedenlerin ayırıcı tanısında da yardımcıdır. EKG; sağ kalp hipertrofisi, aritmiler ve iskemik epizodların tanısında yardımcıdır. Ayrıca pulmoner emboliden şüphelendirecek bulguları verebilir. Tam kan sayımı; polisitemi (Hct>%55), kanama veya bakteriyel enfeksiyonu (BK>12000) tanımlayabilir (46).

2.1.8.3. Atak etkileri ve tedavisi

Atak semptom ve sistemik etkileri arttırır, yaşam kalitesini düşürür, ekonomik olarak da ciddi bir yük yaratır, hastalığın ilerlemesini hızlandırır ve mortaliteyi arttırır(45).

Inhale bronkodilatörler, teofilin, sistemik steroidler, gerekirse antibiyotikler, hipoksi mevcutsa oksijen tedavisi atak tedavisinde etkilidir. Hastanın kullandığı bronkodilatör sayısı ve dozu arttırılır. Atak nedenine göre tedaviye ekleme yapılır(45).

Tablo 10. KOAH atak nedenleri

<ul style="list-style-type: none"> • Trakeobronşial enfeksiyonlar • Hava kirliliği • Pnömoni • Pulmoner emboli • Pnömotoraks • Göğüs travması • Sedatifler, narkotikler ve beta-blokerlerin aşırı dozda kullanılması • Sağ ve/veya sol kalp yetmezliği veya aritmiler • Metabolik hastalıklar (diabet, elektrolit bozukluğu, vs.) • Beslenme bozukluğu • Solunum kas yorgunluğu • Diğer hastalıklar (gastrointestinal kanama, vs.) • Düzensiz tedavi • Uygunsuz oksijen tedavisi(45)
--

KOAH akut atakta antibiyotiklerin ve bronkodilatörlerin yeri

Akut atağa neden olan bakteri ve viral enfeksiyonların KOAH patogenezi üzerindeki etkileri tam açıklanamamıştır. Ancak alt solunum yollarının sık tekrarlayan enfeksiyonlarının hastalık tablosunu daha kalıcı yaptığı ve en azından geçici olarak fonksiyonel bozuklukları arttırdığı kabul edilir. KOAH'ın bakteriyel

ataklarında alt solunum yollarında en sık izole edilen patojenler Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae ve Moraxella catarrhalis'tir. Ayrıca KOAH olgularının önemli bir kısmında kronik Chlamydia pneumoniae enfeksiyonu olduğu ve bu patojenin enfektif ataklardan sorumlu olabileceği üzerinde durulmaktadır. Bu organizmalar solunum yolları mukozasının lokal immünolojik savunma mekanizmalarını aşarak mukozada kalıcı biçimde kolonize olma özelliğine sahiptir. Bu nedenle KOAH'ın akut bakteriyel atakları egzojen bulaşmadan daha çok savunma mekanizmalarındaki yetersizlik sonucu mikroorganizma artışına bağlanır(46).

KOAH ataklarında atak nedeninin bakteriyel olup olmadığını ve patojenin türünü belirlemek her zaman mümkün değildir. Ateş, pürülan balgam ve enfeksiyonun diğer semptom ve bulguları varsa antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır. Bu bulguların olmadığı hafif ve orta ataklarda antibiyotik tedavisi gereksizdir. Ancak ağır ve sık tekrarlayan tüm KOAH akut ataklarının tedavisine antibiyotik eklenmesi tavsiye edilir. Dokuz çalışmanın sonuçlarını yorumlayan bir metaanalizde akut atak döneminde antibiyotik tedavisinin küçük fakat istatistiksel açıdan anlamlı oranda iyileşmeye katkıda bulunduğu sonucuna varılmıştır. Atak döneminde bulunmayan hastaların enfeksiyondan korunmak için antibiyotik profilaksisine alınması gereksizdir(46).

Tablo 11. Atakta bronkodilatör kullanımı (45)

Bronkodilatör ilaçlar		
Kısa etkililer	<u>Beta-2 Agonistler</u> Salbutamol Terbutalin	<u>Antikolinergikler</u> İpratropium
Uzun etkililer	<u>Beta-2 Agonistler</u> Formoterol Salmeterol	<u>Antikolinergikler</u> Tiotropium
Yedek	Teofilin	

Balgamın pürülan görünümü antibiyotik kullanımı için iyi bir gösterge gibi gözükmemektedir. Nötrofillerdeki myeloperoksidaza bağlı yeşil renk bakteriyolojik yükü

yansıtmaktadır. Kültür positifliği pürülan balgamda %84 pürülan olmayan balgamda %38 bulunmuştur(45).

Enfeksiyona neden olan patojen belirlenemediği için 7-14 günlük ampirik antibiyotik tedavisi uygulanır. Kıyaslamalı antibiyotik çalışmalarına rağmen eldeki bulgular bakteriyel enfeksiyonlu ataklarda kullanılabilecek ideal bir antibiyotik seçimi için yeterli değildir. Ampirik antibiyotik tedavisi için seçilebilecek antibiyotikler ampisilin, amoksisilin, ko-amoksiklav, tetrasiklin ve makrolidlerdir. En ideal olanı ampirik antibiyotik tedavisi için lokal antibiyotik direnç özelliklerinin dikkate alınmasıdır(46). Atak esnasında bronkodilatörleri spacer veya nebulizatörle vermek kolaylık sağlar(45).

Bronkodilatörler ve dozajları

Spacer:

- Salbutamol 100 İg x 6-8 doz (1.5-2 saatte bir)
- Terbutalin 250 İg x 6-8 doz (1.5-2 saatte bir)
- Ipr. Bromür 20 İgr x 6-8 doz (3-4 saatte bir)
- Ipr. Bro.+ Salb (20 İg-100 İg) 6-8 doz (3-4 saatte bir)

Nebülizatör:

- Salbutamol 2.5 mg/2.5 ml (1.5-2 saatte bir)
- Ipr. Bromür 250 İgr/2 ml (3-4 saatte bir)
- Ipr. Bro.+Salb (3-4 saatte bir)

Metil-ksantin tedavisi

Serum düzeyi 8-12 mg/ml olmasını sağlayacak şekilde teofilin uygulanır(45). Teofilin klirensini etkileyecek hastalığı olmayanlarda başlangıç dozu 5-6 mg/kg, minimum 20 dk. , idame dozu ise 0.5 mg/kg/saatdir. Teofilin klirensini etkileyecek hastalığı olanlarda ise başlangıç dozu 2.5 mg/kg'dan toplam 300 mg, idame dozu 400 mg/gün dür.

Tablo 12. Teofilin klirensini azaltan durumlar(45)

<ul style="list-style-type: none"> • Bazı ilaçlar (eritromisin, kinolonlar, simetidin, allopurinol) • Konjestif kalp yetersizliği, • Karaciğer hastalığı • Hipoksemi, solunumsal asidoz • İleri yaş • Pnömoni, viral enfeksiyonlar, aşılama

Atakta kortikosteroid kullanımı

Ağır atakta 10 günü geçmeyecek şekilde sistemik kortikosteroidlerin kullanımı atağın daha hızlı iyileşmesini sağlar (45). İnhaler kortikosteroidler; Beclamethazone, Budesonide, Fluticazonedir. Sistemik kortikosteroidler; Metilprednisolon ve Prednisolondur.

Atakta noninvasiv pozitif basınçlı solunum

Ağır atakta noninvasiv pozitif basınçlı solunum(NIMV) kan gazını, pH'ı düzeltip, invasiv mekanik ventilasyon ve entubasyon gereksinimi azaltır(45).

Tablo 13. NIMV endikasyonları ve kontraendikasyonları

NIMV endikasyonları	NIMV kontrendikasyonları
<ul style="list-style-type: none"> • Paradoks solunum ve yardımcı solunum kaslarının kullanıldığı ağır dispne • Asidoz pH 7.30-7.35 • PaCO₂ 45-60 mmHg • Solunum frekansı >25 	<ul style="list-style-type: none"> • Respiratuvar arrest •Kardiyovasküler instabilite (hipotansiyon, aritmi, myokard infarktüsü) •Somnolans, şuur kaybı kooperasyon bozukluğu • Yüksek aspirasyon riski •Yakın zamanda yüz veya gastroözofageal cerrahi girişim • Yüz ve kafa travması • Yanıklar

KOAH atak insidansını grip aşısı, pnömokok aşısı, düzenli uzun etkili bronkodilatörler, düzenli inhale steroid, mukolitik, antioksidan, antibiyotik kullanımı ve pulmoner rehabilitasyon azaltan faktörler arasında gelir (45).

2.1.8.4. Stabil dönem tedavisi

KOAH her ne kadar geri dönüşü olmayan ilerleyici bir hastalık olarak tanımlansa da KOAH lı hastalar tedaviden yararlanırlar. KOAH tedavisinde atakların engellenmesi en önemli hedeflerdendir. KOAH tedavisinde ve engellenmesinde en etkin ve ucuz metod sigaranın bırakılmasıdır. Her hastaya her ziyarette sigara öyküsü sorulup sigarayı bırakması net, kesin ve kisisel olarak söylenmelidir. Sigara bırakılmasıyla hastalığın ilerlemesi yavaşlatılıp, semptomlar kontrol altına alınır. KOAH tedavisinde bronkodilatörler esastır. Hem hedefe etki hem de yan etki insidansının azalması nedeniyle solunum yoluyla tedavi tercih edilir. Solunum yoluyla kullanılan ilaçların kullanılması konusunda hastalar eğitilmelidir. Uzun etkili bronkodilatörler tercih edilmelidir. Antikolinergik, Beta-2 agonist, teofilin arasında seçim hastanın kisisel özelliklerine göre yapılır. Hastalığın ağırlığına göre bronkodilatörler basamak tedavisine göre kombine edilerek kullanılabilir. Inhaler steroidler ağır KOAH lılarda atak sayısını ve yaşam kalitesindeki düşüş hızını azaltmaktadır(45).

2.2. CHLAMYDIAE PNEUMONIAE

Chlamydiae pneumoniae klamidya cinsinin üçüncü türü olarak yakın zamanda tanımlanmıştır. İnsanlarda en sık hastalık etkeni olan klamidya türüdür. İlk kez 1965'de Taiwan'da, 1968'de de İran'da iki çocuğun konjunktivasından, embriyonlu yumurtada izole edilmiştir. 1983 yılında bakteri ilk kez solunum yolundan izole edilmiştir. 1989'da yeni bir klamidya türü olarak tanımlanmış ve C. Pneumoniae diye isimlendirilmiştir(3,47).

2.2.1 Etkenin mikrobiyolojik özellikleri

Klamidyaları virüslerden ayıran en önemli özellikler hem DNA hem de RNA içermeleri, ortadan ikiye bölünerek çoğalmaları, ribozom içermeleri ve çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlı olmalarıdır. Yapısal olarak gram negatif bakterilerinkine benzeyen, lipopolisakkarit ve çeşitli membran proteinlerinden oluşmuş bir iç ve dış membranları vardır. Fakat gram negatif bakterilerden farklı olarak peptidoglikan içermez ancak lipid içeriği fazladır. Ayrıca klamidyalarda penisilin bağlayan proteinler de vardır. Hücre duvarı sentezi üzerine etkili antimikrobisidler, bakteri üzerinde in vitro etkili bulunmakla beraber klinik etkinlik göstermezler. Protein sentezini inhibe eden ilaçlar, C. Pneumoniae'ye bağlı infeksiyonların sağaltımında en etkili antimikrobisidlerdir(48).

C. Pneumoniae gram boyası ile gram olumsuz veya değişken özellik gösterir, ancak tanımlamasında bu yöntem değer taşımaz. Bakteri veya hücre içinde oluşturduğu inklüzyon cisimleri Giemsa ile boyanır; ancak, floresein ile işaretli monoklonal antikolar ile boyama daha özgül bir yöntem olduğundan inklüzyonların gösterilmesi için tercih edilmektedir(48).

Klamidyalar metabolik enerji üretme mekanizmaları olmayan, ATP sentezleyemeyen zorunlu hücre içi parazitidirler. Tüm klamidyaların üreme döngüsü aynıdır. Elemanter cisimler (EC'ler) bakterinin dış ortama dayanıklı, enfeksiyöz şekilleridir. Konak hücreyi enfekte ettikten sonra Retiküler cisimlere (RC) dönüşürler. RC'ler, ikiye bölünerek çoğalırlar ve tekrar EC'leri oluştururlar. Sonuçta hücre sitoplazmasında EC'lerden oluşan büyük bir inklüzyon cisimi meydana gelir. İnfeksiyöz EC'ler vaküolu parçalayarak hücre dışına yayılır, diğer hücreleri enfekte ederler ve infeksiyon böylece yayılır. Bakterinin üreme döngüsü 48-72 saat sürer. Önce EC'den RC'ye daha sonra da RC'den EC'ye gerçekleşen dönüşümlerde rol oynayan mekanizmalar kesin olarak bilinmemekle birlikte, hücre içindeki siklik adenozin monofostat ile siklik guanozin monofostatın rölatif konsantrasyonlarının rolü üzerinde durulmaktadır(48,49).

2.2.2. Klamidyalarda antijenik yapısı

Klamidyalarda cinse (grup) ve türe özgül antijenleri vardır. Cinse özgül antijenler lipopolisakkarit, tür ve serotipe özgül antijenler polipeptid yapısındadır. Klamidyalarda toksik etkisi bu antijenlere bağlıdır(3).

2.2.3. İmmunolojik özellikleri

C. Pneumoniae infeksiyonu IgM, IgG,ve IgA tipinde antikor yanıtı oluşturur. Bu antikorlar ELISA ya da flöresan antikor yöntemiyle infekte hücreler kullanılarak saptanabilir. Bu antikorların reinfeksiyonlara karşı koruyucu özellikleri çok az ve kısa sürelidir, etken yüksek antikor titrelerine karşın varlığını sürdürebilir. Daha önce geçirilmiş infeksiyon ya da bağışıklanmanın reinfeksiyonların daha hafif seyirli olmasına yaradığı ancak eşlik eden aşırı duyarlılığın yangıyı ve nedbeleşmeyi artırdığı saptanmıştır(3).

2.2.4. Epidemiyoloji

C. pneumoniae'nin halen bilinen tek rezervuarı insandır. Organizma, çevrede ve yüzeylerde 15-30 saat canlılığını korur; ancak deride 15 dakikadan daha uzun süre yaşayamaz. Mikroorganizmanın bulaşmasında, insanlar arasında yakın temasın ve kontamine eşyaların rol oynadıkları öne sürülmektedir(50).

C. pneumoniae'nin, aseptomatik infeksiyondan, bronşit ve pnömoniye kadar değişik solunum yolu hastalıklarında etken olduğu gösterilmiş(51) ve ayrıca ateroskleroz oluşumunda ve kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde de rol oynadığı kanıtlanmıştır(52).

Küçük yaşlarda infeksiyon sıklığı açısından kız ve erkek cinsiyet arasında belirgin bir ayırım saptanmazken, erişkinlikte erkeklerde kadınlara göre daha sık olduğu görülmektedir(53).

C. Pneumoniae infeksiyonları genellikle endemik özellik göstermekle birlikte, zaman zaman özellikle de askeri birlikler veya aileler gibi kapalı topluluklarda epidemiler şeklinde ortaya çıkabilir(51).

2.2.5. Patogenez

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda klamidyalarda oluşturdukları hastalıkların patogenezinin sorumlu tutulabilecek bir toksin ya da virülans faktörü tanımlanamamıştır. Buna göre hastalık prosesinin bağışıklık sistemini ilgilendiren bir patoloji sonucunda geliştiği üzerinde durulmuştur. Klamidya infeksiyonlarının belirgin özelliğini, konak ile parazit arasında kurulan ve de çoğu zaman persistan infeksiyon ile sonuçlanan bir denge oluşturmaktadır. Klamidyalarda doğal konaklarında daha çok subklinik infeksiyonlara yol açmaktadırlar(3).

C. pneumoniae, mukoza epiteli hücrelerinin yanısıra, monosit makrofaj, endotel hücreleri ve düz kas hücrelerini de infekte eder. Yapılan çalışmalarda intratrakeal ve intranasal olarak *C. pneumoniae*'nin inoküle edilmesinden sonra *C. pneumoniae* antijenine alveolar makrofajlar, interstisyel hücreler ve peribronşiyoller lenfoid dokunun yanısıra dalak, karaciğer ve aort dokusunda da rastlanmıştır(54). Ayrıca klamidya infeksiyonundan hemen sonra solunum sisteminin akut hava yolu hiperreaktivitesi de bildirilmiştir. Örneğin yeni wheezing'li vakalarda akut veya kronik klamidya infeksiyonunun serolojik bulgularına rastlanmıştır(3).

Sigara; artan *C. pneumoniae* serum antikör seviyeleriyle kantitatif olarak ilişkilidir. *C. pneumoniae*'nin akciğer infeksiyonunu kolaylaştırır ve/veya yüksek antikör cevabı oluşturarak daha derin penetrasyonunu sağlar. Kronik *C. pneumoniae* infeksiyonu; alt hava yollarına farklı patojenlerin girişini kolaylaştırır, KOAH hastalarının bronşlarındaki sigara ile ilişkili inflamasyonu artırır ve irreversibl hava yolu obstrüksiyonunun gelişimine katkıda bulunur. Buna ek olarak; hava yolu obstrüksiyonunu gidermek için verilen steroidler, bronş duvarının mukozal bariyerini etkileyerek yeni *C. pneumoniae* infeksiyonlarının oluşmasına neden olur (55).

KAOH'lı hastalardaki *C. pneumoniae* ile olan kronik infeksiyon ve bunun konakçı hücreleri ile olan ilişkisi hakkındaki daha önceki bilgiler bu ajanın kronik bronşit ve amfizemin doğal gelişimindeki modülasyondan sorumlu olabileceğini göstermiştir(3).

2.2.6. İlişkili olduğu klinik durumlar

C. pneumoniae, primer olarak solunum yoluna yerleşen ve solunum yolu infeksiyonları yapan bir patojendir. Etkenin, tamamen sağlıklı görünen kişilerin nazofaringiyal sürüntü örneklerinden izole edilmiş olması ve epidemiler sırasında, serolojik olarak akut enfeksiyon tanısı almış bazı kişilerde aşikar pnömoninin ortaya çıkmaması, asemptomatik solunum yolu infeksiyonlarına neden olabileceğini ortaya koymaktadır(56). Bugüne kadar yapılmış olan çeşitli çalışmalarda, toplumdan edinilmiş pnömonilerin %9-15'inden, atipik pnömonilerin ise yaklaşık %8'inden *C. pneumoniae*'nin sorumlu olduğu gösterilmiştir. *C. pneumoniae* pnömonisi genellikle hafif seyirli olmakla birlikte, yaşlı kişilerde ve zeminde kronik hastalığı olanlarda daha ağır tablolar görülebilir; hatta ölümlerle sonuçlanabilir (56). Öksürük, özellikle de prodüktif öksürük, ateş, anormal solunum sesleri, boğaz ağrısı ve farenjit hastalarda en sık rastlanan belirti ve bulgular arasında sayılabilir. Bunların yanı sıra, ses kısıklığı, baş ağrısı, rinit, göğüs ağrısı ve lenfadenopati hastalığın daha az rastlanan diğer belirti ve bulgularıdır(56).

C. pneumoniae pnömonisinin en dikkati çeken laboratuvar bulgusu, yaklaşık iki hafta kadar süren eritrosit sedimantasyon hızındaki artıştır (57). Bu hastalarda genellikle orta düzeyde lökositoz saptanır (58). Hastaların hemen hemen tümünde toraks grafisinde pnömonik infiltrasyonlar vardır. Bu infiltratlar çoğu kez orta veya alt akciğer bölgelerinde yerleşmiş, 2-3 cm çapında tek infiltratlar şeklinde olmakla birlikte, bazen segmental konsolidasyon da görülebilir (56). Uygun sağaltım gören hastalarda radyolojik opasitelerin 12-30 gün içinde tamamen kaybolduğu gözlenmektedir (56).

C. pneumoniae ayrıca, wheezing, astmatik bronşit ve astım alevlenmelerinde de etken mikroorganizma olarak dikkati çekmektedir(59). Yapılan serolojik çalışmalarla KOAH akut alevlenmelerinde *C. pneumoniae*'nin düşük de olsa rol oynayabileceği öne sürülmüştür (60). Saikku ve arkadaşları(61), ilk kez 1988 yılında *C. pneumoniae* infeksiyonlarının, akut miyokard enfarktüsü ve kronik koroner kalp hastalığı (KKH) ile ilişkili olduğu görüşünü ileri sürmüşler, daha sonra da geniş çaplı bir araştırma olan "Helsinki Kalp Çalışması" ile hem ilk çalışmayı destekleyen sonuçlar elde etmişler, hem de bu ilişkinin, koroner kalp hastalığına zemin hazırlayan

diğer risk faktörlerinden bağımsız olduğunu ortaya koymuşlardır. Daha sonra yapılan çalışmalarda, izolasyon, antijen arama ve nükleik asit arama temeline dayanan testler kullanılarak, *C. pneumoniae*'nin koroner arter, karotis arteri ve aort aterom plaklarında bulunduğu gösterilmiştir. Son olarak fareler ve tavşanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalar, *C. pneumoniae*'nin, aterom plağı gelişmesinde rol oynadığını ortaya koymuştur(54).

C. pneumoniae'nin sinüsit, otitis media, primer farenjit, endocardit, lumbosacral meningoradiculitis gelişiminde rol oynayabildiği iddia edilmiştir. *C. Pneumoniae* enfeksiyonlarının, diyabetik nefropati, multipl skleroz, reaktif artrit, miyokardit, sarkoidoz, erythema nodosum, Guillain Barre Sendromu, ve menengoensefalit ile ilişkili olabileceğine dair olgu sunumları da bulunmaktadır. Son yıllarda Koyii(62) ve Kocazeybek(63) tarafından yapılan araştırmalarda akciğer kanseri ve *C. pneumoniae* arasında bir ilişki olabileceği öne sürülmüştür.

2.2.7. Tanı

C. pneumoniae enfeksiyonlarının tanısı organizmanın izolasyonu, serolojik incelemeler ve nükleik asit araştırma yöntemlerine dayanmaktadır.

Kültür

C. pneumoniae, tüm klamidya türleri arasında izolasyonu en zor olanıdır. Kültür, *C. pneumoniae*'nin tanımlanmasında altın standarttır ancak gelişmiş laboratuarlarda *C. trachomatis* için hücre kültürünün başarısı %70-95 iken, *C. pneumoniae* için bu oran daha düşüktür. Bu yüzden son zamanlarda geliştirilen optimal serolojik tetkikler daha çok kullanılmaktadır. Kültürde izolasyon için en uygun örnekler, nazofaringiyal sürüntüler ve bronkoalveoler lavaj sıvısıdır (3,64).

Serolojik tanı

Akut *C. pneumoniae* enfeksiyonuna IgM yanıtı hastalığın başlangıcından 2-3 hafta sonra ortaya çıkar ve genellikle 2-6 ay sonra saptanamayacak değerlere düşer. IgG antikorları ise hastalığın başlangıcından 6-8 haftaya kadar yüksek titrelere ulaşamaz. Spesifik IgG antikorlarının yarı ömrünün bazı bireylerde 3 yıla kadar uzayabildiği rapor edilmiştir(65). *C. pneumoniae* enfeksiyonu vücutta iyi bir

koruyucu immün yanıt başlatamaz ve bu nedenle reenfeksiyonlar meydana gelebilir. Reenfeksiyonlu olgularda IgM yanıtı oluşmaz, IgG yanıtı ise 1-2 hafta gibi kısa bir sürede hızla yükselir. Reenfeksiyonlu olgularda IgA cevabı predominant bir özelliktir. IgA'nın yarılanma ömrü 5-7 gün olup hızlıca kaybolma eğilimindedir. Persistan olarak yüksek IgG'ler veya IgA antikor varlığı kronik enfeksiyon için güvenilir markırlar olarak kullanılmaktadır. Fakat günümüzde persistan veya kronik enfeksiyonlar için doğruluğu kanıtlanmış hiçbir serolojik markır bulunmamaktadır (55). *C. pneumoniae* izolasyonunun güç olması nedeniyle enfeksiyon tanısında serolojik incelemelere daha sık başvurulmaktadır. Serolojik testler sıklıkla sadece akut enfeksiyonun retrospektif olarak tanısını doğrulamak için kullanılır, çünkü akut enfeksiyon tanısı için remisyon (konvelesan) dönemindeki IgG titresindeki 4 kat artışın gösterilmesi gerekmektedir. Bu da serolojinin *C. pneumoniae* tanı ve tedavisi için kullanılabilirliğini sınırlar. Hastanın tek bir serum örneğinde gösterilen IgG pozitifliği, akut enfeksiyon tanısı için önerilmemektedir. Bu yüzden serolojik testler daha çok epidemiyolojik çalışmalarda enfeksiyonun prevalansını yada salgınları saptamak için kullanılmaktadır(3).

Centers for Disease Control (CDC) 2001 yılında *C. pneumoniae*'nin standardizasyonu için bazı öneriler yayınlamıştır.

Tablo 14. *C. pneumoniae*'nin serolojik tanısı için şunlar önerilmektedir (66):

Akut enfeksiyon	IgM $\geq 1/16$ ya da 4-8 hafta ara ile alınmış iki kan örneğinde IgG titresinin dört kat artması
Geçirilmiş enfeksiyon	IgG $\geq 1/16$

Kronik ya da persistent *C. pneumoniae* enfeksiyonu tanısının hangi antikor titrelerinde konulması konusunda bir öneri CDC tarafından verilmemekle birlikte yüksek IgA titrelerinin, IgG titrelerinden daha iyi kronik *C. pneumoniae* enfeksiyon göstergesi olabileceği önerilmektedir. Kronik *C. pneumoniae* enfeksiyonu serolojik göstergesi olarak yapılan çalışmaların bir çoğunda IgG $\geq 1/512$ ve IgA $\geq 1/40$ olarak alınmaya devam etmektedir(65).

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)

Son yıllarda geliştirilen ve genetik mühendisliğinin ilerlemesi ile ortaya çıkan, çok düşük miktarlardaki DNA ya da RNA'yı sınırsız sayıda çoğaltmaya yarayan hızlı ve duyarlı in vitro bir tanı yöntemidir. Bu teknik ile alınan sonuçlar hücre kültüründen %25 daha sensitiftir. PCR metodu için gereken cihazlar çok pahalı olduğu için klinik teşhiste çok yaygın olarak kullanılan bir yöntem değildir(55).

2.2.8. Tedavi

Eritromisin, tetrasiklin ve doksisiklin, in vitro *C. pneumoniae* 'ye etkili bulunmuş ve *C. pneumoniae* infeksiyonlarının sağaltımında ilk seçenek ilaç olarak tanımlanmışlardır. Daha sonra, klaritromisin ve azitromisin gibi yeni makrolitlerin de bakteri üzerinde in vitro etkileri gösterilmiştir. Bu yeni makrolitler, hücre içi konsantrasyonlarının yüksek olması ve eritromisin ve tetrasiklinlere göre daha iyi tolere edilmeleri nedeniyle, günümüzde, *C. pneumoniae* infeksiyonlarının sağaltımında daha çok tercih edilir hale gelmişlerdir(67).

2.3. MYCOPLASMA PNEUMONIAE

2.3.1. Mikrobiyolojik özellikleri

Mycoplasma pneumoniae solunum yolu patojeni olarak özellikleri iyi belirlenmiş bir mikoplazma türüdür. Özellikle 5-20 yaşlar arasında görülen atipik pnömoninin en önemli etkenlerinden birisi olmasının yanı sıra hastanede yatmakta olan, özellikle çocuk ve genç erişkin hastaların %25'inde de pnömoniye neden olmaktadır. *M. pneumoniae*'nin meydana getirdiği infeksiyon, kişinin yaşı ve immün sisteminin etkinliği ile ilişkilidir (68).

M. pneumoniae, aerobik olarak üreyen, glikozu enerji kaynağı olarak kullanmak üzere fermante ederek asit ürünler oluşturan, 10x200 nm boyutlarında küçük bir basildir. Klamidyalar sitoplazmik membran ve dış membranla birlikte gram (-) tip hücre duvarına sahipken mikoplazmalar sadece sitoplazmik membrana sahiptirler. İki katmanlı sitoplazma membranının iç yaprakçığı fosfolipitten, dış

yaprakçığı ise lipoproteinlerden oluşmuştur. Dış yaprakçığındaki lipoproteinlerin fonksiyonları; gram (-)'lerin lipopolisakkaritleri, gram (+)'lerin lipoteichoic asitlerine benzer olarak mikoplazma infeksiyonu sırasında görülen inflamatuvar cevabı başlatmaktadır. *M. pneumoniae* memeli hücrelerine sıkıca yapışmış eksternal bir parazittir, virüsler gibi yaşamları için konakçı hücrelerine bağımlıdır. Mikoplazmalar başka bakterilerden farklı olarak kendilerine özgü asimetrik şekillere sahiptir. Hücrenin iki ucu birbirinden farklı şekildedir ve muhtemelen de farklı fonksiyonlara sahiptir(3,69).

Konak hücre membranlarına tutunmasını bir ucunda bulunan bir organel sayesinde gerçekleştirir. Bu organelden soyutlanan P1 peptidinin iyi bir antijenik yapı gösterdiği ve solunum epiteline yapışmadan sorumlu olduğu saptanmış ve aşı yapımında kullanılabileceği düşünülmüştür. Diğer mikoplazmalara göre geç üreme gösterir. Bölünme zamanı yaklaşık olarak altı saattir(70).

2.3.2. Epidemiyoloji

M. pneumoniae'e bağlı solunum yolu infeksiyonları, ya tek tek ya da aile içi salgınlar şeklinde görülürse de toplu yaşanan okul, kışla gibi yerlerde toplu infeksiyonlara da neden olabilmektedir. Pnömoni dışı solunum yolu infeksiyonları, pnömonilerden on kat daha fazladır. Her yaşta görülebilir ancak yenidoğandaki infeksiyonları son derece ağır seyirlidir. Ilıman iklimlerde sonbahar aylarında sıklığı artar. Okula başlama zamanı da olduğu için bu dönemde çocuklardaki sıklığının fazla olduğu söylenebilir. Üç yaşın altındaki çocuklar genellikle üst solunum yolu infeksiyonu şeklinde geçirirler. Beş-yirmi yaş arasında bronşit ve pnömoni siktir. Bulaşma öksürükle havaya saçılan damlacıklar aracılığı ile olmaktadır. Bulaş için yakın temas gereklidir. İnkübasyon dönemi iki üç hafta kadardır (70).

2.3.3. Patogenez

M. pneumoniae'nin neden olduğu solunum yolu infeksiyonlarının patogenezinde, bu bakterinin epitelyum hücrelerine tutunma özelliği en önemli rolü oynamaktadır (68). *M. pneumoniae* suşlarının in vitro koşullarda sıvı besiyeri içinde

pasajlarının yapılmasıyla virülanları kaybolur ve bu suşlar artık trakea epitel hücrelerine tutunamazlar (68).

Virülan *M. pneumoniae* suşları ayrıca eritrositlere ve mononükleer hücrelere; cam ve plastik gibi inert yüzeylere de bağlanabilmektedir. Eritrositlere olan tutunma hemadsorbsiyon (HA) şeklinde tespit edilmekte ve bu aktivite patojenitenin ve solunum yolu epiteline tutunmanın bir indikatörü olarak kullanılmaktadır.

Eritrositler ve solunum yolu epiteline tutunma mekanizmaları birbirine benzemektedir. Oysa mononükleer hücreler üzerindeki *M. Pneumoniae* bağlanma bölgelerinin solunum yolu epitel hücrelerinden farklı olduğu saptanmış ve *M. pneumoniae*'nin bu hücrelere tutunmasının enfeksiyona karşı koruyucu bir yanıtın ortaya çıkmasına neden olduğuna ilişkin bazı kanıtlar elde edilmiştir (68).

Makrofajlar, mikroorganizmalarla ilk önce ve en çok ilişki içinde olan fagositer hücrelerdir. Bu hücrelerin antibakteriyel etkileri önce bakteriye tutunmakla başlamakta, fagositoz ve bakterinin parçalanmasıyla devam etmektedir. *M. pneumoniae* için de alveoler makrofajlar ilk karşılaştıkları hücrelerdir. Bu nedenle özellikle *M. pneumoniae* olmak üzere birçok mikoplazma türünün fagositik hücrelere tutunması ile ilgili yapılmış birçok çalışma sonucunda bu olayda görev alan adezinler tespit edilmiş, olayın kinetik özellikleri gösterilmiş; tutunma üzerine opsoninlerin ve antikorların etkisi incelenmiştir (68).

M. pneumoniae solunum yolu epiteline yüksek afinite gösterir. Hücreye yapışması üst solunum yollarının ana savunma mekanizması olan sililerin hareketini bozar (69). Hemoliz ve hücre hasarından hidrojen peroksit salınımı sorumludur. Mikoplazmalar arasında hidrojen peroksit salınımı yapan tek türdür(70). Makrofajlar mikoplazmaları yok etme konusunda başarılı değildir. Mikoplazmalar, lenfosit ve makrofaj uyarımı ile koloni stimülan faktörler ve interferon dahil olmak üzere pek çok sitokinin artışına yol açarlar. Enfeksiyon sırasında oluşan antikorların bir kısmı nötralizan antikorlar olup, bir kısmı da beyin, akciğer, kardiyolipin ve düz kaslara karşı oluşan otoantikorlardır. Otoantikorlar içinde en çok araştırılan soğuk aglütininlerdir. 1943 'te Finland ve arkadaşları tarafından saptanan soğuk aglütininler +4°C'de eritrositlerin kümelenmesine yol açar ve serum-eritrosit karışımı 37°C'ye ısıtılırsa kümelenme ortadan kalkar. Bu aglütininlerin eritrosit yüzeyindeki I antijenine karşı IgM yapısında antikorlar oldukları gösterilmiştir. Bir grup antijeni

olan I antijeni tüm matür eritrositlerde bulunur. Bu antikorlar infeksiyonun yedinci gününden itibaren oluşurlar, iki üç haftada en yüksek düzeye ulaşırlar ve iki üç ay yüksek kalırlar. Soğuk aglütininelere bağlı böbrek yetmezliği, hemoliz, Coombs testi olumluluğu ve uç organlarda dolaşım bozuklukları bildirilmiştir. Orak hücre anemisi olan hastalarda daha yüksek titrede oluştukları ve mikrovasküler yetmezliklere, parmak amputasyonlarına yol açtıkları gösterilmiştir. *M. pneumoniae* infeksiyonlarında iki ile üçüncü haftadan itibaren komplemanı bağlayan antikorlar da oluşur ve iki üç ay kalırlar. Hastalıktan korunmada IgG ve IgA antikorların oluşumu önemlidir. Hücresel bağışıklık da savunmada önemlidir ancak mikroorganizmanın eradikasyonu güçtür(70,72). Mikoplazmaların hücre duvarı olmadığından, immün sistem hücreleri onları göremez. Mikoplazma ile infekte lökositler öldürülmemiştir, ancak disfonksiyoneldir. Bu da immün sistemi yanıltarak dolaşımında yeterli sayıda lökositin bulunduğunu zannettirir. Mikoplazma infeksiyonları sonucu olarak hücresel immün sistemin hem inhibisyonu (anerji), hem de stimülasyonu (hipererji) bildirilmiştir (3,71).

2.3.4. Klinik

Solunum yolu infeksiyonları

M. pneumoniae subklinik infeksiyondan çok kliniği belirgin infeksiyonlara yol açar. İnfeksiyonlar çoğunlukla üst solunum yolu infeksiyonu şeklindedir. %5-10 hastada bu durum trakeobronşit ve pnömoniye ilerler. Bu olgularda başlangıç oldukça yavaş olup, yaklaşık bir hafta kadar süren öksürük, halsizlik, kas ve baş ağrıları gözlenir. Öksürük non prodüktiftir, giderek şiddetlenir, paroksizmal bir hal alabilir ve geceleri daha şiddetlidir. Baş ağrısı öksürükle artar. Nadiren beyaz renkli bazen kanlı balgam çıkabilir. Bu balgam Gram boyası ile boyanacak olursa, inflamatuvar hücre varlığına karşın floraya hakim olan bir etkenin olmayışı dikkat çekicidir. Ateş 37.7-39°C arasındadır, göğüs ağrısı nadirdir. Miyalji, bulantı-kusma gibi belirtiler influenza pnömonisine göre ve ishal gibi gastrointestinal belirtiler de adenovirus infeksiyonlarına göre nadirdir. Fizik bakıda; farinkste hiperemi, %20 olguda büllöz miringitis, akciğer oskültasyonunda minimal raller alınabilir. Ancak bazen hiçbir özgül fizik bakı bulgusu da olmayabilir. Radyolojik olarak hiçbir bulgu

olmaksızın ortaya çıkabileceği gibi; en sık bronkopnömonik infiltrasyonlar gözlenir. Diğer radyografik görünümler arasında pnömokoksik pnömoniyi anımsatan sağ orta, alt zonda lobar tutulum, iki taraflı alt zonlarda infiltrasyonlar, atelektazi, nodüler infiltrasyonlar veya hiler lenfadenopati sayılabilir. Plevral efüzyon %5-20 oranında oluşabilir ancak sıvı çok azdır. Klinik ve laboratuvar bulgularının değişkenliği nedeniyle pnömokoksik pnömoni, viral veya diğer bakteriyel etkenlerle olan atipik pnömoniler ve akciğer tüberkülozu ile ayırıcı tanısının yapılması önem taşımaktadır (70,72).

Mikoplazmalar; KOAH'taki akut ataklardan veya kronik bronşitten çok, yetişkinlerdeki akut bronşit ataklarından sorumludur. Akut bronşite en sık neden olan etkenler rinovirüs ve adenovirüs gibi virüslerdir. *M. pneumoniae* ve *C. pneumoniae* yetişkinlerdeki akut bronşitin %20'sinden sorumludur. *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* gibi bakterilere ise akut bronşitlerde çok az rastlanır. Klinik olarak akut bronşit tanısı; sağlıklı birinde bazen ağır sinüzit veya faranjiti takip edebilen persistan öksürük, balgam çıkarma ve ateşle konur. Akut bronşit genellikle kendi kendini sınırlar(73).

Ekstrapulmoner bulgular

Pnömoni seyrinde maküler, morbiliform, papüloveziküler döküntüler ve eritema nodozum veya ürtiker benzeri tablolar oluşabilir. Hastalarda %7 oranında eritema multiforme major veya Stevens-Johnson sendromu veya Reynaud fenomeni görülebilir. Kardiyovasküler sistemde aritmi, konjestif kalp yetmezliği, göğüs ağrısı ve A- V bloklar olabilir. Nörolojik olarak nadir de olsa, aseptik menenjit, meningoensefalit, transvers myelit, Guillain-Barre Sendromu ve periferik nöropati bildirilmiştir. Santral sinir sistemi tutulumunda beyin omurilik sıvısı bulguları değişken olup, hafif protein artışı ve glikoz düşüşü gözlenir(70,72).

Mikoplazma pnömonisi, orak hücre anemisi veya benzeri hemoglobinopatisi olanlarda ağır seyredebilir. Bağışık yetmezlikle ilgili olarak fırsatçı infeksiyon etkeni olduğu söylenemez. Bu gibi durumlarda sıklığının arttığı gösterilmemiştir (70,72).

2.3.5. Tanı

Klinik olarak başlangıçta hastalığın öngörülebilmesi son derece önemlidir. Rutin laboratuvar tetkikleri çoğu hastada normal sınırlarda olduğundan tanıda fazla yarar sağlamaz. Hastaların dörtte bir kadarında lökositoz ve üçte birinde eritrosit sedimentasyon hızında artış saptanır. Özgül tanıda mikroorganizmanın klinik örneklerden soyutlanması veya *M.pneumoniae*'ye karşı antikor saptaması yöntemleri kullanılabilir. *M.pneumoniae*'nin kültürde üretilmesi zaman alır (yaklaşık iki hafta) ve özel besiyerleri gerektirir. İlk üremesi bir iki haftada olur ve koloni morfolojisi diğer mikoplazmalardan farklı olarak dut şeklindedir. Mikroorganizmanın tanımlanmasında hidrojen peroksit üretimi, eritrosit hemolizi yapması, kobay ve civciv eritrositlerini adsorbe etmesi gibi özelliklerinden yararlanılır(70,74).

Soğuk aglütinasyon fenomeni hastalığa özgü değildir ve mikoplazma pnömonili hastaların %30-50'sinde pozitif bulunur. Yine de 1:32 ve üzerindeki titreler saptanması halinde anlamlıdır. Soğuk aglütininer adenovirus, EBV, RSV, Legionella, Chlamydia psittaci ve rubella virus infeksiyonlarında, kardiyovasküler hastalıklarda, lenfoproliferatif hastalıklarda, hemolitik anemiler ve karaciğer hastalıklarında da pozitif olabilir. Soğuk aglütininer ve kompleman fiksasyon testlerinin duyarlılık ve özgüllükleri düşüktür. Organizmanın izolasyonu zaman alıcı olduğu için, *M. Pneumoniae* infeksiyonunun laboratuvar tanısı için çoğunlukla serolojik testler kullanılmaktadır. IgM antikorları 7-10 günden sonra ve IgG antikorlarından yaklaşık 2 hafta önce olumlu olur ve 4-6 haftada en yüksek düzeye ulaşırlar. Bu testin duyarlılığı %98, özgüllüğü %99 civarındadır. Yalnızca hastalığın 7-10. günlerinde IgM tespiti için kan alınması teorik olarak avantajlı görülmekle birlikte serum örneği eğer çok erken alınırsa infeksiyonu kanıtlamak için ikinci defa örnek alınmasına ihtiyaç olabilir(3,75).

2.3.6. Tedavi

Üst solunum yolu infeksiyonu şeklindeki *M.pneumoniae* infeksiyonlarında özgül tedavi gerekli değildir, yalnızca semptomatik tedavi yeterlidir. Mikoplazma pnömonileri de sıklıkla kendi kendini sınırlayan özellikte infeksiyonlardır. Tedavinin

gerekli olduğu ağır formlarda beta laktam grubu antibiyotikler etkisizdir. Bu yüzden tedavide tetrasiklin ve eritromisin ilk önerilen ilaçlardır. On veya ondört gün süreyle günde 2 g tetrasiklin veya eritromisin tedavi için yeterli olabilmektedir. Eritromisin ve tetrasiklinle tedavi sonrası klinik iyileşme tam olmakla beraber balgam kültüründe mikoplazma üremesi devam edebilir. Bu da intrasellüler kalabilen bakteriye bağlıdır ve intrasellüler mikroorganizmaların eradikasyonu güçtür. Doksisiklin; tetrasiklin kadar etkili olup, daha iyi tolere edildiğinden tercih edilebilir. Eritromisin dışında yeni makrolitlerden klaritromisin, azitromisin; kinolon grubundan siprofloksasin ve lomefloksasin de etkilidir. Tedavide antibiyotiklerin yanısıra yatak istirahati, bol sıvı desteği, antitusif ve bronkodilatatörler gibi destek sağaltımının da yeri büyüktür (70,72,76).

2.4. AKUT FAZ YANITI

Bilindiği gibi bakteriyel ve viral enfeksiyonlarda bozulan homeostazın yeniden sağlanması için konakta birçok fizyolojik değişiklikler olur. Bu sistemik değişiklikler, genel olarak akut faz yanıtı olarak bilinir ve metabolik, endokrinolojik, nörolojik ve immünolojik olayları kapsar. Enfeksiyon etkeni veya ürünlerinin uyarısıyla aktive olan makrofajlar salgıladıkları sitokinlerle (TNF, IL-1 ,IL-6) bu akut faz yanıtını başlatırlar (77).

TNF (tumor necrosis factor) öncelikle mononükleer fagosit hücreler tarafından sentezlenir. İnfeksiyon sırasında görülen bir çok fizyolojik değişikliğin önemli mediyatörü olmasına rağmen, infekte konağın dolaşımında TNF'nin saptanabilmesi her zaman mümkün olmamaktadır. Bir çok çalışmada infekte hastalarda TNF'nin saptanma sıklığı %30-70 arasında bulunmuştur (78,79). Biyolojik yarılanma ömrü yaklaşık 10 dakikadır. TNF- α dolaşımdan hızla kaybolduğundan saptanması güç olmaktadır. Gönüllü kişilere yapılan endotoksin enjeksiyonundan 90 dakika sonra TNF seviyeleri pik yapmış ve enjeksiyondan 4 saat sonra ölçülemeyecek düzeylere indiği gözlenmiştir(80). TNF- α lenfositleri ve diğer sitokinlerin sentezlenmesini uyarır, antijenik uyarının olduğu bölgeye diğer immun

hücrelerin toplanmasına neden olur, IL-2 (interlökin-2) reseptörü gibi yüzey antijenlerinin ekspresyonunu indükler, fosfolipazA2'yi aktive ederek damar endotel hücrelerinden PG (prostoglandin) E2, PGI2 ve PAF (platelet activating factor) gibi araşidonik asit metabolitlerinin salınmasını sağlar(81). Bakteriyel sepsiste TNF- α düzeyinin yüksek olması prognozunu kötü olduğunu göstermektedir(82).

IL-1 çeşitli dokulara yayılmış olan mononükleer hücrelerden salgılanır. IL-1 α ve IL-1 β olmak üzere iki formu vardır. İn vitro olarak IL-1 yapımını uyaran en önemli faktör lipopolisakkarittir. Ancak başka antijenler de IL-1 yapım ve salgılanımını uyarmaktadır(83). IL-1 sağlıklı insanlarda her hangi bir uyarı olmaksızın plazma, amniyotik sıvı ve idrarda bulunmaktadır.. IL-1 TNF salgılanmasından hemen sonra üretilir ve dolaşımında TNF'ye göre biraz daha uzun süre kalır (84).

İnfeksiyonlar, inflamatuvar olaylar ve immünolojik reaksiyonlar mononükleer hücrelerden IL-1 salgılanmasına neden olmaktadır. IL-1 periferik kan hücreleri dışında karaciğer, pankreas, kemikler, kaslar, fibroblastlar ve beyin dokusunu da etkilemektedir. Bu etkileşim sonucu konakta akut faz yanıtı adı verilen metabolik, endokrin, nörolojik ve immünolojik değişiklikler ortaya çıkar(85). Akut faz reaksiyonunun ilk ortaya çıkan komponenti ateş yükselmesidir. IL-1, TNF- α ve IL-6 hipotalamusta PGE2 sentezini arttırarak ateşin yükselmesini sağlar. IL-1 sepsis sırasında da PGI2'yi salgılatıcı etkisi ile şok benzeri bir tablo oluşturur(86).

IL-6 monositler, makrofajlar, lenfositler, endotel hücreleri, fibroblastlar, hepatositler ve diğer bir çok hücreler tarafından salgılanır(84). IL-6 karaciğerde akut faz reaktanlarının sentezlenmesini sağlayan en etkili uyarıcıdır. Diğer fonksiyonları arasında B hücrelerinin farklılaşması ve immünglobülin sentezinin uyarılması, T hücrelerinin çoğalması ve sitotoksik T hücrelerinin farklılaşmasının başlatılması, hemopoetik kök hücrelerinin G0 fazından G1 fazına aktivasyonu sayılabilir(87). IL-6, TNF- α ve IL-1'den sonra salgılanır ve enfeksiyonun başlamasından bir kaç saat sonra serumda saptanmaya başlayarak günlerce dolaşımında kalabilir(84).

Akut faz proteinlerinin sentezi TNF, IL-1 ve IL-6 tarafından düzenlenir. Akut faz yanıtı ateş, vasküler geçirgenlikte değişiklik ve bir çok organda metabolik ve katabolik değişikliklerle karakterizedir(88).

Sitokinlerin uyarısı sonucu karaciğerde yapı ve işlev olarak heterojen bir grup protein üretilir. Bakteriyel uyarı sonucu düzeyleri artan bu proteinlere pozitif akut faz proteinleri denir. Kan düzeyleri düşen proteinler ise negatif akut faz proteini olarak adlandırılır(84) (Tablo 15).

Tablo 15. Akut faz proteinleri

Pozitif akut faz proteinleri	Negatif akut faz proteinleri
C-reaktif protein	Albumin
Serum amyloid A	Pre-albumin
Serum amyloid P	Transferrin
Alfa 1 antitripsin	Apo A1
Alfa 1 antikimotripsin	Apo A2
Alfa 2 antiplasmin	
Heparin kofaktör 2	
Haptoglobülin	
Seruloplasmin	
Fibrinojen	
Von-Willebrand faktör	
Kompleman proteinleri (C2, C3, C4, C5, C9)	
Alfa 1 asit glikoprotein	

KEAH Tıp dergisi 2003; 3: (225-8)

2.4.1. Akut faz yanıtının değerlendirilmesinin klinik önemi

Akut faz yanıtı infeksiyon dışında immunolojik ve allerjik reaksiyon, termal injuri, travma, cerrahi girişim, malignite gibi doku hasarına yol açan bir çok sebep sonrasında gelişebilir. Akut faz yanıtının sonucunda oluşan akut faz proteinleri ortopedik cerrahide infeksiyon tanısında yardımcı olarak kullanılırlar. Akut faz yanıtının bir çok faktörden etkilenmesinden dolayı, akut faz proteinleri infeksiyon tanısı için nonspesifiktirler(89). Fakat klinikte hastalığın aktivitesine bağlı olarak

inflamasyonun derecesini ve tedaviye verdiği cevabı akut faz proteinlerinin değerlerindeki değişimleri takip ederek gözlemleyebiliriz(78).

Günlük uygulamada akut faz yanıtları bakteriyel ile viral enfeksiyonların ayırımı için yaygın bir biçimde kullanılmaktadır. Lökosit sayısı, mutlak nötrofil sayısı, çomak sayısı ve oranı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve serum C-reaktif protein (CRP) düzeyi klinikte en sık kullanılan akut faz yanıtlarıdır. Ateşli hastalıklarda lökosit sayısının $> 15000/mm^3$ veya $< 5.000/mm^3$, mutlak nötrofil sayısının $>10\ 000/mm^3$ 'den veya çomak sayısının $>1.500/mm^3$ veya çomak oranının $\%20$ 'den fazla olması bakteriyel enfeksiyon riskinin varlığını gösterir. Fakat bakteriyel-viral enfeksiyon ayırımında yeterli değildir. Eritrosit sedimentasyon hızı eritrositlerin çökmesi ile ilgilidir. C-reactive protein, karaciğer hücrelerinden salgılanan bir proteindir. Sağlıklı insanlarda serumda çok düşük düzeyde çok düşük düzeyde (1mg/dl) bulunabilir. Doku hasarının olduğu durumlarda ilk 12-18. saatten itibaren oldukça yüksek düzeylere erişebilir. Yarılanma ömrü ise 25-30 saattir. C-reactive protein yanıtı spesifik bir bulgu değildir ve iyi bir klinik değerlendirmeyle birlikte yorumlanmalıdır. Viral enfeksiyonlarda düşük akut bakteriyel enfeksiyonlarda ise CRP'nin serum düzeyi yükselmektedir(77).

Bakteriyel viral enfeksiyonları kısa zamanda, ucuz, her laboratuvarında belirlenebilecek bir gösterge ile saptamak için günümüzde de çabalar sürdürülmektedir. Son yıllarda bakteriyel-viral enfeksiyon ayırımında serum PCT düzeyinin faydalı olabileceği bildirilmektedir(77).

2.4.2. C-Reaktif protein (CRP)

CRP bu ismi, Streptococcus Pneumoniae'nin C-polisakkaridini presipite edebildiği için almıştır. CRP, enfeksiyonun, travmanın, inflamatuvar romatizmal ve malign hastalıkların yol açtığı inflamasyonu en iyi gösteren testtir. Salınımı esas olarak karaciğerde, inflamasyon olan dokudan salgılanan sitokinlerin (en önemlisi IL-6) etkisi ile gerçekleşir. CRP ölçümü özgül olmayan, inflamasyonu gösteren bir test olmasına karşın, bazı hastalıkların tanısında, riskinin belirlenmesinde ve izlenmesinde çok önemlidir(1).

CRP her biri 206 aminoasitten oluşan, birbirine kovalen olmayan şekilde bağlı beş adet alt üiteden (protomerden) meydana gelir. Bu şekilde beş alt üiteden oluşan proteinlere pentraksinler denilir. CRP'nin yanı sıra serum amiloid-A (SAA) proteini de bu gruba dahildir.

Sağlıklı genç bireylerde serum CRP düzeyi ortalama 1mg/L'dir. Yaşlanma ile CRP'nin normal kişilerdeki ortalama değeri 2,0 mg/L'ye çıkar. CRP kadınlarda erkeklerden biraz daha yüksektir. Sağlıklı bireylerin %90'da CRP<3,0 mg/L olarak saptanır(90). CRP inflamasyonu çok iyi kantite eder. Dolaşımdaki CRP'nin hemen tamamı hepatositlerden salgılanır. İnflamasyondan sonra kısa sürede yükselmeye başlayıp, 6 saat sonra CRP düzeyi >5 mg/L olur. CRP 48 saatte maksimuma ulaşır. CRP'nin yarı ömrü 19 saat kadardır (91). Hastalıklı ve sağlıklı kişilerde CRP'nin yarı ömrü değişmez. Bu nedenle CRP yüksek olan bir kişide, ertesi gün CRP düzeyinde değişiklik olmazsa, CRP'nin yükselmesine yol açan inflamatuvar durumda değişiklik olmamıştır diye yorum yapılır. İnflamatuvar neden ortadan kalktığında CRP düzeyinde, diğer akut faz proteinlerinden daha hızlı bir azalma olur. Yarı ömrü 19 saat olduğundan, inflamatuvar neden ortadan kalkmışsa, CRP düzeyinin ertesi gün belirgin olarak azalması beklenir(92).

CRP yaşla birlikte bir miktar yükselmektedir. Ancak akut inflamatuvar hastalıklara bağlı olarak ortaya çıkan yükselmeler hariç tutulacak olursa, CRP düzeyleri genel olarak stabildir. Yani sağlıklı bir kişide CRP 2mg/L ise daha sonra yapılan kontrol ölçümlerde de CRP bu düzeylerde saptanır. CRP'de mevsimsel değişiklik, diüurnal varyasyon olmaz, açlık veya toklukla düzeyi değişmez. Ayrıca CRP'nin ölçümü eritrositlerin şekil ve sayısından, immunglobulin seviyelerinden, renal fonksiyondan etkilenmez. Ancak karaciğerden sentezlendiğinden, karaciğer yetmezliği olanlarda beklenenden daha az yükselebilir (93).

Çok sayıda araştırmaya rağmen, CRP'nin invivo biyolojik fonksiyonu ve önemi hala tam olarak anlaşılamamıştır. İn vitro deneylerin sonuçlarına dayanarak, CRP'nin konak savunmasında ve doku onarımında rolü olduğu sonucuna varılabilir.

CRP, kalsiyum bağımlı olarak çeşitli ligandlara bağlanabilir. Bunların en önemlisi, bakterilerin, mantarların ve parazitlerin hücre duvarında bulunan C-polisakaritlerin parçası olan fosforilkolindir ki bu aynı zamanda insan hücre duvarındaki fosfolipidlerin de bileşenidir. Ek olarak histonlara ve U1 küçük

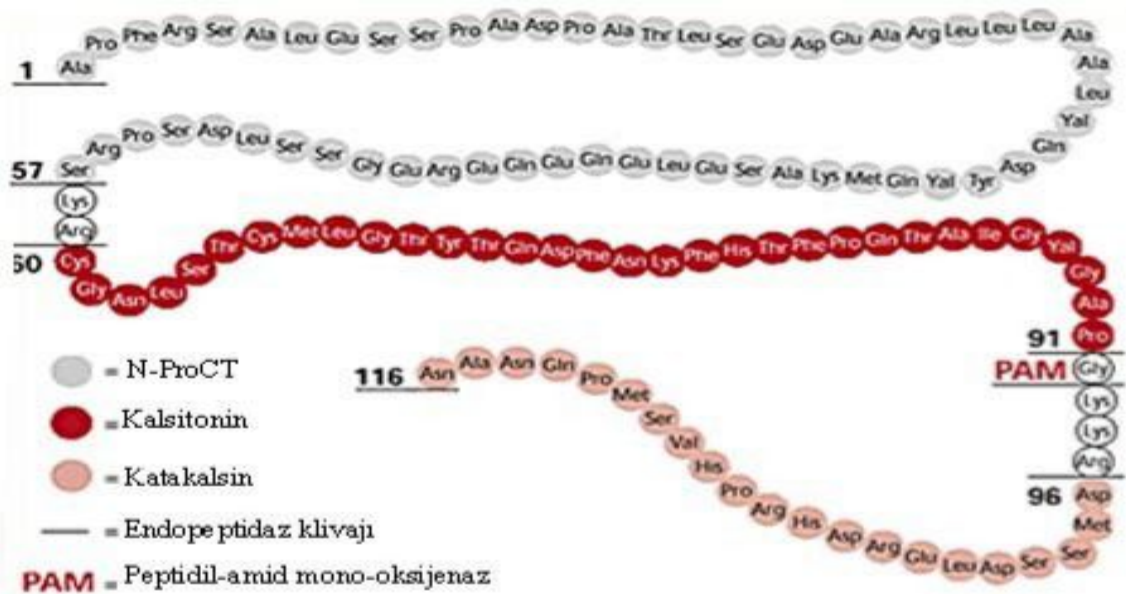
ribonükleoproteine de bağlanabilir. Bağlanma sonrasında, CRP-ligand kompleksi presipitasyon ve klasik yoldan kompleman aktivasyonu gibi bir dizi reaksiyona sebep olabilir. Birikmiş CRP; LDL ve VLDL'ye bağlanır. CRP monosit ve nötrofillere de bağlanır. Ayrıca süperoksit üretimini, nötrofil kemotaksisini, PAF (platalet-activating factor) aracılığı ile trombosit agregasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (92).

CRP viral infeksiyonlarda genellikle hafif yükselir. Bakteriyel infeksiyonlarda ise CRP genellikle belirgin yüksektir. Erişkinde CRP > 100mg/L ise, % 80–85 ihtimalle bakteriyel infeksiyonu vardır (94). CRP her ne kadar diğer akut faz reaktanlarına göre infeksiyon markırı olarak üstün olsa da, bakteriyel infeksiyonlara spesifik olamaması ve akut faz yanıtını uyaran tüm etkenlerden etkilenmesi (cerrahi travma, otoimmun hastalıklar, yanık) nedeniyle araştırmacıları daha spesifik markırları araştırmaya itmiştir. Son yıllarda popüleritesi artmakta olan prokalsitonin acaba bu ihtiyaca bir cevap olabilir mi(78)?

2.4.3. Prokalsitonin (PCT)

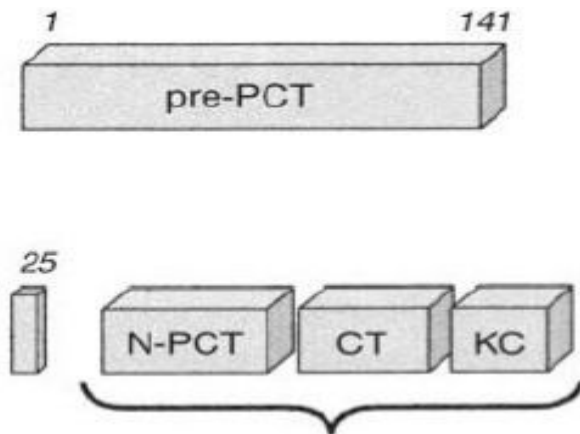
2.4.3.1. Prokalsitonin biyokimyası ve fizyolojisi

Prokalsitonin (PCT) moleküler ağırlığı yaklaşık 13 kDa olan, 116 aminoasid içeren bir polipeptiddir (Şekil 3) (95,96).



Şekil 2. Prokalsitoninin aminoasid dizilişi. (Meisner M. Procalcitonin: A new, innovative infection parameter. In: Michael Meisner (ed). Biochemical and clinical aspects. 23 tables, 3rd rev. and expanded edition. Stuttgart, New York, Thieme, 2000).

Bu hormon, tiroid bezinde üretilen ve 32 aminoasid içeren kalsitoninin prekürsörü olarak ilk kez 1989 yılında Ghillani ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (95,97). Aktif kalsitonin, tiroid bezinin C hücrelerinde spesifik proteolitik enzimler aracılığı ile prokalsitoninden üretilir. PCT ve kalsitonin sentezi preprokalsitonin adı verilen 141 aminoasid içeren peptidin transkripsiyonu ile başlamaktadır. Bu protein bir sinyal dizisi (1-25. aminoasidler), prokalsitoninin N-terminal bölgesi (N-ProCT), kalsitonin dizisi ve katakalsin adı verilen PCT'nin C-terminal bölgesini içermektedir (95,96).



Prokalsitonin

Şekil 3. Prokalsitonini oluşturan yapılar. Pre-PCT= Preprokalsitonin, N-PCT=N terminal bölge, CT=Kalsitonin , KC= Katakalsin. (Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. Ann Clin Biochem 2001; 38: 483-93).

Sinyal dizisi proteinin endoplazmik retikuluma alınmasına aracılık eder. Endoplazmik retikuluma alındıktan sonra bu sinyal peptidi degrade olur ve geriye kalan protein, kalsitoninin 60- 91. pozisyonlardaki aminoasid dizisini içeren PCT'dir.

Daha ileri proteoliz ile kalsitonin prokalsitoninden ayrışır. Endotoksin ve sitokinlerin etkisi altında bu son proteolitik basamak inhibe olur ve PCT ve fragmanları (katakalsin ve N-ProCT) dolaşıma salınır (95,98) Normalde ise tüm PCT parçalanır ve kan dolaşımına salınmaz. Bu nedenle sağlıklı erişkinlerde PCT düzeyi 0.1 ng/ml'nin altındadır. Kalsitoninin kısa yarı ömrüne karşılık (10 dakika), PCT'nin yarı ömrü yaklaşık 20-24 saattir (Şekil 4) (95,96).

Tiroid bezinin medüller C hücreli karsinomasında kalsitonin ve kalsitonin prekürsör peptid düzeylerinin yüksek bulunmasına karşın PCT gibi kalsitonin prekürsör peptidleri özellikle septik hastalarda plazma kalsitonin düzeylerinde artış olmaksızın yüksek bulunmaktadır. Tiroidektomize hastalarda kalsitonin üretimi olmamasına karşın bu hastaların kalsitonin benzeri immün reaktivite göstermeleri kalsitonin prekürsörlerinin tiroid dışı üretimini akla getirmektedir (98). Sepsiste PCT'nin esas üretim yeri tam olarak bilinmemektedir. Bununla beraber, septik hastalarda karaciğerin kendisi veya akciğerdeki nöroendokrin hücreler tiroid dışı PCT'nin olası üretim yerleridir (95,99). Ancak PCT nereden ve nasıl salınırsa salınsın, infeksiyonlar sırasında artmış olan PCT düzeyi ile birlikte kalsitonin düzeyinde ve/veya aktivitesinde herhangi bir artış olmamakta, ayrıca kalsiyum düzeyleri ile PCT artışı arasında da herhangi bir ilişki bulunmamaktadır (99).

PCT'nin sepsisteki patofizyolojik rolü kesin değildir. Deneysel bir çalışmada PCT uygulanmasının sağkalım oranını azalttığı, PCT'nin nötralizasyonunun ise artırdığı gözlemlenmiştir (95,100).

Polimeraz zincir reaksiyonu ile mononükleer lökositlerdeki PCT mRNA'sının üretimi değerlendirildiğinde endotoksin ve sepsis ile ilişkili proinflatuar sitokinlerin belirgin uyarıcı etkisi ortaya konmuştur. PCT üretimini indükleyici en potent etken endotoksin iken, endotoksinden sonra en güçlü uyarıcı TNF-alfa'dır. Sağlıklı gönüllülerde *Escherichia coli* endotoksininin injeksiyonu sonrasında yaklaşık 4 saat içinde PCT düzeyleri ölçülemeyen miktardan 4 ng/ml'ye yükselmiş olup 8-24 saat boyunca aynı düzeyde devamlılık göstermiştir. Oysa TNF- alfa ve IL-6, endotoksin injeksiyonundan 2-3 saat sonra en yüksek düzeye ulaşırlar ve 24 saat sonra serumda ölçülemeyecek düzeylere gerilerler (101). Bu durumu PCT'nin yarılanma ömrünün uzun olması açıklamaktadır(95).

Sağlıklı kişilerde PCT'nin normal değeri <0.1 ng/ml'dir. İnfeksiyon sırasında bu değer 0.5 ng/ml'nin üzerine çıkmaktadır. Sistemik bulguları olan ciddi bakteriyel, paraziter veya fungal infeksiyonlarda 1 000 ng/ml'nin üzerinde serum PCT düzeyleri ölçülebilmektedir. Bakteriyel uyarıya verdiği yanıt, PCT'yi ağır bakteriyel infeksiyonun erken ve sensitif bir göstergesi haline getirmiştir (95,98).

Yeni yapılan araştırmalar, PCT'nin lenfositlerde in vitro prostaglandin ve tromboksan sentezinin belirgin inhibisyonuna yol açtığını göstermiştir. Buradaki sorumlu mekanizma olasılıkla siklooksijenaz aktivitesinin inhibisyonudur. Eikosanoid sentezinin in vivo inhibisyonu, ciddi bakteriyel infeksiyon ve sepsiste PCT'nin ulaştığı serum konsantrasyonunda olmaktadır (95,98).

PCT değerleri, septik şoktaki hastalarda görülen oldukça büyük artışlarla (ort. 72-135 ng/ml) karşılaştırıldığında, kardiyojenik şokta çok az bir artış (ort. 1.4 ng/ml) göstermektedir (102). Bu bulgulardan anlaşılmaktadır ki, septik şoktaki PCT artışının nedeni kötü organ perfüzyonu değil, infeksiyona olan inflamatuvar reaksiyondur(95).

PCT'nin eliminasyonu için özgül bir yol tanımlanmamıştır. Diğer plazma proteinleri gibi proteoliz yolu ile parçalandığı düşünülmektedir. PCT'nin böbrekten atılımı eliminasyonda küçük bir rol oynar. Klinik veriler ağır böbrek yetersizliği olan hastalarda PCT'nin birikmediğini göstermiştir. Böbrek yetersizliği olan hastalarda plazma PCT konsantrasyonundaki azalma, böbrek işlevi normal olan hastalarinkinden farklı değildir (95,103).

Kritik hasta grubunda sepsisin erken tanısı, ortaya çıkabilecek komplikasyonların önlenmesi için gereklidir. Birçok olguda anamnez ve fizik muayene, rutin laboratuvar tetkiklerine eklenince sepsis tanısı için yeterlidir. Ancak yalancı pozitif ve yalancı negatif değerlendirmeleri önlemek amacı ile kullanılmaya başlanan yeni inflamasyon mediyatörlerinden biri de PCT'dir. PCT, infeksiyonun ağırlığının belirlenmesinde, hastalığın prognozunun tahmininde ve tedaviye yanıtın tayininde yararlı bir göstergedir. Ağır infeksiyon süresince yüksek olan PCT düzeyleri uygun tedavi ile çok düşük düzeylere gerilemektedir. Ancak bu düşüş infeksiyon etkeninin tamamen ortadan kaldırıldığı anlamına gelmemekte, yalnızca yaygın infeksiyonun kontrol altına alınıp sınırlandırıldığını göstermektedir. PCT gibi inflamasyon mediyatörlerinin destekleyici sonuçlarına rağmen, hastadan kültür

alınmasının, infeksiyon etkeninin belirlenmesinin ve duyarlılık testlerinin yerini alabilmesi kesinlikle düşünülmemelidir (95).

- Prokalsitonin ve diğer infeksiyon parametreleri

İnfeksiyon gelişmesi durumunda vücutta pek çok belirteç vücudun infeksiyona karşı yanıtının göstergesi olarak ortaya çıkarlar. Bunlar içinde CRP inflamasyonun oldukça sensitif bir göstergesidir, ancak CRP her zaman bakteriyel kaynaklı olan inflamasyonu, olmayandan ayırt etmede kullanılamaz. Çünkü CRP düzeyi cerrahi sonrasında, multitravmada, infeksiyonlarda, tümörde, otoimmün hastalıklarda, kronik inflamatuvar hastalığı olanlarda da belirgin şekilde yükselmektedir (98). CRP düzeyleri septik odağın ortadan kaldırılmasından, sistemik inflamasyonun gerilemesinden ve hastanın klinik olarak iyileşmeye başlamasından birkaç gün sonrasına kadar yüksek kalmaya devam eder. CRP'nin aksine, serum PCT düzeyleri sadece ciddi ve yaşamı tehdit eden sistemik inflamatuvar durumlarda artar ve septik odağın ortadan kaldırılmasından hemen sonra CRP'den daha hızlı bir şekilde normale döner(95,98).

Tam kan sayımı ve vücut sıcaklığı inflamasyonun saptanmasında ve takibinde kullanılan basit, güvenilir ölçümlerdir. Ancak spesifik olmayışları yoğun bakımdaki tanısal yararlılıklarını sınırlamaktadır. PCT ise infeksiyona oldukça spesifiktir ve inflamatuvar prosesin takibine olanak tanır (95,104).

IL-6 ve TNF-alfa da sistemik inflamatuvar yanıtın büyüklüğü ile yakından ilişkilidir. Normal kişilere endotoksin injeksiyonunu takiben, TNF-alfa düzeyleri 1. saatte keskin bir şekilde artar, 2. saatte pik yapar ve daha sonra düşmeye başlayarak 6. saatte normale döner. IL-6 düzeyleri daha yavaş bir artış gösterir. 3. saatte pik yapar, 8. saatte normale döner. Serum PCT düzeyi ise; TNF-a ve IL-6'dan daha sonra artmaya başlar. PCT endotoksin verilmesinden 4-6 saat sonra artar, 6-8. saatte pik yapar ve 25-30 saatlik uzun yarılanma süresi nedeniyle maksimum değerler 12-48. saatler arasında plato yapar. PCT'nin plazmada saptanmasından önce TNF-a ve IL-6'nın pik yapması, hedef hücreden PCT salınımının indüklenmesinde bu sitokinlerin rolü olabileceğini düşündürmektedir (101). Sepsis olgularında PCT, TNF-alfa ve CRP düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada her üç belirtecin de en

fazla septik şoklu hastalarda arttığı, bunu ağır sepsis ve sepsis olgularının izlediği bildirilmiştir (105). Diğer yandan, cerrahi prosedürleri takiben de yüksek IL-6 düzeyleri saptanmaktadır. Bu da, sitokinlerin akut bakteriyel infeksiyonları, normal yara iyileşmesinden ayırt edemeyeceğini göstermektedir. Diğer yandan PCT düzeyleri sadece bakteriyel infeksiyonda ve majör cerrahi sonrasında artmaktadır (95,98).

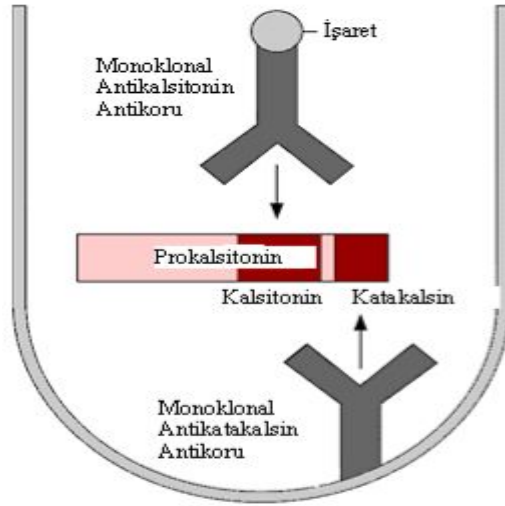
- Prokalsitonin üzerine ortam koşullarının etkisi

Prokalsitonin vücut dışında değerlendirildiğinde, oda ısısında dahi oldukça stabil bir proteindir. Aynı zamanda tekrarlayan dondurma ve eritme işlemleri de plazma PCT konsantrasyonları üzerine belirgin bir etki göstermez. Arteriyel ve venöz kan örnekleri arasında da plazma PCT konsantrasyonları bakımından bir fark bulunmamıştır. Arter kanındaki % 4.1'lik bir fark göz ardı edilmektedir. Farklı tipte antikoagülanlarla hazırlanan serum ve plazma örneklerindeki PCT konsantrasyonları karşılaştırıldığında, sadece lityum-heparinize plazmada bir fark bulunmuştur. Ancak bu fark çok küçüktür ve ortalama % 8 kadardır. Plazma örneklerini depolamada, +4 C'de depolamaya göre +25 C'de depolamada oluşan PCT konsantrasyonundaki kayıp oldukça düşüktür. Oda ısısındaki depolamada 24 saat sonra PCT konsantrasyonunda % 12.4 kayıp olurken, +4 C'deki depolamada % 6.3 oranında kayıp gerçekleşmektedir. Prokalsitonindeki bu kayıplar ilk saatlerde maksimumdur. Bu saatlerde saat başına kayıp % 2.13 iken, 6 saat sonrasında kayıplar saat başına % 0.21'e inmektedir(78,96). Prokalsitonin depolanmasında ısı ve zamanlamada oluşan küçük farklar ile, arter ve ven kanları arasındaki ve kullanılan farklı antikoagülanlar yüzünden oluşan farkların hepsi bir hastada oluştuğunda sinerjik etki olabilmekte ve bu plazma PCT konsantrasyonunda belirgin bozulma yapabilmektedir(96). PCT'nin sitokin gibi diğer inflamatuvar medyatörlerle karşılaştırıldığında, farklı depolama koşullarında, oldukça iyi bir stabiliteye sahip olma avantajı vardır(78).

- Prokalsitonin ölçüm yöntemi

PCT ölçümü için immünoлюминометрик yöntem kullanılır. İmmünoлюминометрик yöntem, iki monoklonal antikorun kullanıldığı sandviç tip kemilüminesans yöntemidir. Bu yöntemde, test solüsyonunda tayin edilecek maddeye

iki farklı bağlanma bölgesinden bağlanabilen antijen-spesifik monoklonal antikorlar fazla miktarda eklenir. Bu antikorlardan bir tanesi lüminesans işaretlidir (tracer), diğeri de tüpün iç duvarına fikse olmuştur (kaplı tüp sistemi). İnkübasyon süresi boyunca, her iki antikor da test solüsyonunda tayin edilecek madde ile sandviç kompleksi oluşturmak üzere reaksiyona girer. Sonuçta lüminesans işaretli antikor tüpün içi yüzeyine bağlanır. Reaksiyon tamamlandığında, fazla “tracer” yıkama basamağı ile tüpten tamamiyle uzaklaştırılır. Test tüpünün duvarında kalan “tracer” miktarı, lüminometre ile lüminesans sinyali ölçülerek tayin edilir (96).



Şekil 4. Prokalsitonin ölçüm yöntemi. (Meisner M. Procalcitonin: A new, innovative infection parameter. In: Michael Meisner (ed). Biochemical and clinical aspects. 23 tables, 3rd rev. and expanded edition. Stuttgart, New York, Thieme, 2000).

PCT kiti akridinyumla işaretlenmiş anti-kalsitonin monoklonal antikor içermektedir. Kullanılan test tüpleri ise, PCT'nin katakalsin segmentine spesifik monoklonal antikorla kaplıdır. Oluşan immünokimyasal reaksiyon sonucunda yayılan ışık lüminometre kullanılarak tayin edilir. Elde edilen lüminesans sinyali numune içindeki PCT konsantrasyonu ile doğru orantılıdır (95,106).

Bu yöntemle PCT'yi değerlendirme sınırı 0.1 ng/ml'dir ve sağlıklı bireylerde PCT seviyesi bu değer altındadır. Bu yöntem PCT için spesifiktir. Ölçüm için 20 mikrogram plazma gerekir. Kan hemen kullanılmayacaksa, 4 saat içerisinde

serumuna ayrıştırıldıktan sonra -20°C 'de güvenle saklanabilir. PCT stabil bir protein olduğundan oda ısısında 24 saat, $+4^{\circ}\text{C}$ 'de ise bir hafta bekleyebilir(96). (Şekil 4).

2.4.3.2. Akciğer patolojilerinde PCT

Akut bakteriyel pnömonilerde her zaman plazma düzeyleri artmaz. Pnömonideki PCT düzeyleri sıklıkla sepsis, peritonit veya ağır yumuşak doku infeksiyonundakinin üzerinde değildir. Ancak bu PCT düzeylerinin bazı olgularda yüksek olmayacağı anlamına gelmez. Bu düşük PCT değerleri inflamasyonun lokal seyirli olması ile ilişkilidir ve birlikte septik belirtiler veya ARDS gelişirse yükselebilir. İzole akut pnömonili hastalarda immünreaktif kalsitonin düzeyi artar. Viral nedenli pnömonilerde serumda immünoreaktif kalsitonin düşük düzeylerde dir. Viral nedenli akciğer infeksiyonlarında bir süre sonra bakteriyel süperinfeksiyon geliştiğinden sekonder olarak PCT değerlerinde yükselme olabilmektedir. Aspirasyon pnömonisinde genellikle PCT ve kalsitonin düzeyleri artar. Aspirasyonu takiben komplikasyon gelişmezse PCT değerleri birkaç gün içinde düşer (107).

Tüberkülozla ilgili çok fazla çalışma olmamakla birlikte mevcut yayınlarda tüberküloz hastalarında hem tanı aşamasında hem de tedavi süresince serum PCT hafif artmış veya normal düzeylerde dir (107).

Bazı kronik nonneoplastik akciğer hastalıklarında serum kalsitonin ve kalsitonin öncül molekülleri hafif artmış bulunabilir. Bu hastalıklarda PNE hücreleri hiperplastiktir. Sigara içme alışkanlığı olan kronik obstrüktif akciğer hastalıklı bireylerde hafif artmış PCT değerleri bulunabilir. Bu değerler sağlıklı insanlardakinin çok az üzerindedir. Kronik inflamasyon ve bakteriyel süperinfeksiyonlar bu durumu açıklayabilir .Pulmoner hastalıklarda, sistemik inflamasyon nedeniyle PCT stimülasyonuna ek olarak nöroendokrin hücreler üzerinde lokal bir biyolojik etkinin olduğu tartışmalıdır. Sigara dumanına maruz kalan tiroidektomili hamsterlerde akciğer nöroendokrin hücrelerden kalsitonin peptid deplasyonu gösterilmiştir. Bu nöroendokrin hücrelerin sadece parakrin yolla değil aynı zamanda hematokrin yolla dolaşıma salgılama yaptıkları speküle edilmektedir (107).

ARDS oluşumunda farklı etyolojiler bulunabilir. Bakteriyel nedenli etyolojiler ve diğer infeksiyonlar, noninfeksiyöz veya toksik nedenler, emboli, otoimmün hastalıklar ve ilaçla tedavinin ciddi yan etkileri sayılabilir. Prognoz ve tedavi farklı etyolojilerde farklılıklar gösterir. Klinik koşullarda ARDS'nin altında yatan etyolojiyi tanımlamak kolay değildir. ARDS'nin etyolojisi aydınlatılmadığında PCT bu durumda tanısal destek sağlar. Bakteriyel nedenli ARDS hastalarında serum PCT düzeyi sıklıkla 5 ng/mL'nin üstündedir. Toksik nedenli ARDS'lerde ise düşük PCT değerleri ile karakterizedir. Genellikle 3 ng/mL'yi aşmaz. Bu iki grubun ayrımında, IL6 ve CRP'nin kullanılması nonspesifik inflamasyonlarda artması nedeniyle olası değildir (107).

Öncelikle nöroendokrin tümörler serumda PCT yönünden araştırılmıştır. Bunlar insülinoma, nöroblastoma, karsinoid tümör, malign feokromasitoma veya nonspesifik nöroen dokrin tümörlerdir. Bu tümörler nöral crest orijinli olup multipl peptid sekresyonu potansiyeline sahiptirler. Özellikle bu tür malignensiler nöropeptid sentezlemektedirler. Bazı malign tümörler paraneoplastik olarak prokalsitonin veya benzer peptitler sentezleyebilirler. Kalsitonin veya kalsitonin öncülleri sentezlediği gösterilen küçük hücreli akciğer kanseri ve tiroid medüller C hücre kanseri iyi birer örnektirler. Bu malign hücreler hem kalsitonin hem de PCT'yi eşzamanlı olarak sentezleyerek plazma konsantrasyonlarını artırabilirler. Serum immünreaktif kalsitonin ölçümü tiroid medüller C hücre kanserinin tanısında ve takibinde önemlidir (107).

2.4.3.2. Prokalsitoninin klinik kullanımı

Pek çok klinik çalışma, PCT'nin çeşitli tıbbi durumların tanısal ve terapötik yaklaşımındaki yararlılığını göstermiştir. PCT'nin klinik yararlanımının kanıtlandığı durumlar şunlardır (95,96).

- **Dahili bilimler:** Sepsisin erken ve güvenilir tanısında ve sepsis ciddiyetinin tayininde, akut pankreatitte infeksiyon ile steril nekrozun ayırıcı tanısında ve biliyer pankreatiti toksik etyolojiden erken dönemde ayırt etmede, nedeni bilinmeyen ateşin infeksiyöz etyolojisinin belirlenmesinde, otoimmün hastalıklarda; viral infeksiyon

veya akut atağı, akut bakteriyel infeksiyondan ayırt etmede, akut respiratuar distres sendromunda infeksiyöz ile noninfeksiyöz etyolojiyi ayırt etmede kullanılır (95,96).

- **Hematoloji ve onkoloji:** İmmünoşüprese hastaların takibinde, kemoterapi sonrasında nötropenik hastaların takibinde, onkoloji hastalarında tümör lizisi veya kemoterapinin indüklediği ateş ile infeksiyöz etyolojilerin ayırıcı tanısında, viral ve bakteriyel infeksiyonların ayırımında kullanılır (95,96).

- **Transplantasyon:** Akut organ reddi veya viral infeksiyonu, bakteriyel infeksiyondan ayırt etmede, transplantasyon öncesi akut bakteriyel infeksiyonun dışlanması kullanılır (95,96).

- **Pediyatri:** Akut menenjitte bakteriyel ve viral etyolojilerin ayırımında, yenidoğan ve süt çocuklarındaki akut ateş durumunda sistemik bakteriyel infeksiyon veya sepsis oluşumunu nonseptik hastalıklardan ayırt etmede kullanılır (95,96).

- **Cerrahi ve yoğun bakım ünitesi:** Postoperatif bakteriyel veya septik infeksiyöz komplikasyonların erken göstergesi olarak, infeksiyon odağının cerrahi eliminasyonu sonrası tedavi başarısının takibinde, peritonitte, anastomoz kaçağında ve nonspesifik abdominal semptomların varlığında hastalık seyrinin takibinde, sepsisin hızlı tanısında ve sepsis riski altındaki hastaların takibinde, sistemik inflamasyon veya sepsis tanısı alan hastalarda, hastalığın seyri ve tedavisinin takibinde kullanılır (95,96).

- **Sistemik enfeksiyonların tanısında:** Normal sağlıklı insanlarda serum PCT seviyeleri ölçülemeyecek kadar düşüktür. Prokalsitoninin serumda 0.5ng/ml'nin üstüne çıkması sistemik enflamasyonla giden akut bir enfeksiyonun göstergesi olmaktadır. Lokal enfeksiyonlarda, prokalsitoninde artış olmaz veya çok hafif artabilir(77).

- **Hastalığın gidişinin ve tedavi yanıtının izlenmesinde:** Ardışık PCT ölçümleri, yaşamı tehdit eden bakteriyel enfeksiyonların gidişini ve tedaviye yanıtını izlemede

kullanılır. Prokalsitonin düzeyinin yüksek seyretmesi hastalığın aktivitesinin devam ettiğini, PCT düzeyinin düşmeye başlaması ise tedavinin etkin veya enfeksiyonun iyileşme dönemine girdiğini gösterir(77).

- **Enflamatuvar hastalıkların ve nedeni bilinmeyen ateşin ayırıcı tanısında:** Prokalsitonin , akut bakteriyel pankreatitleri diğer pankreatitlerden ayırmada kullanılabilir. Ayrıca bakteriyel-viral menenjitlerin, akut solunum yetmezliğine yol açan bakteriyel durumların ayırımında, immün yetmezliği veya otoimmün hastalığı olan ateşli hastalarda bakteriyel enfeksiyonun belirlenmesinde, transplantasyonlu hastalarda akut organ rejeksiyonu ile bakteriyel enfeksiyonun ayırımında kullanılabilir(77).

- **Bakteriyel-viral enfeksiyon ayırımında PCT:** Bir akut faz yanıtı olarak kabul gören PCT, özellikle bakteriyel-viral enfeksiyonların ayırımında klinikte giderek kullanım alanı bulmaktadır. Bakteriemi ve sepsis tanısında, bakteriyel-viral menenjit ayırımında, toplumdan kazanılmış pnömonilerin saptanmasında, üriner enfeksiyonların belirlenmesinde, febril nötropenilerde yardımcı bir gösterge olarak çalışmalara konu olmuştur. Otoimmün hastalıklar ile enflamatuvar barsak hastalıklarında PCT düzeyi, CRP ve ESH'ın aksine ilginç olarak artmamaktadır. Bu hastalıklardaki artış daha çok sekonder enfeksiyonlarda gözlenmektedir. Yine ilginç olarak HIV-enfekte hastaların Pneumocystis Carinii gibi sekonder enfeksiyonlarında PCT yanıtı olmamaktadır (108).

- **Üriner enfeksiyonlar:** Ateşli çocuklarda PCT artışı üriner enfeksiyonların kanıtlanmasında yardımcı olabildiği gibi PCT artışının renal skar oluşumuyla iyi bir korelasyon gösterdiği de ileri sürülmektedir (77,109).

Sonuç olarak bir enfeksiyon hastalığının tanısında hiçbir yöntem etkenin kendisinin izole edilerek belirlendiği mikrobiyolojik yöntemler kadar güvenilir değildir. Ancak bu her zaman olanaklı olmayabilir ve hastanın bulgularının enfeksiyon ile bağlantılı olup olmadığının acil olarak ortaya çıkarılması gerekebilir. Özellikle sepsisin erken tanımlanması çoğu kez yaşam kurtarıcı olmaktadır. Yapılan

tüm çalışmalar göstermektedir ki ağır bakteriyel infeksiyonların ve sepsisin erken dönemde tanımlanmasında PCT kullanışlı bir belirteçtir(109).

2.4.4. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), klinikte akut faz yanıtı değerlendirmede en yaygın kullanılan laboratuvar testlerinden biridir. Teknik olarak minimal gereç kullanılarak yapılabilir ve eritrositlerin çökme hızını yansıtır. Klinikte tanı koydurucu bir test olmamasına karşın, hastalık varlığının anlaşılmasında, bilinen hastalığın seyrini ve sürecini izlemekte, tedaviye yanıtı değerlendirmede basit, ucuz ve yaygın kullanılabilir bir yöntem olarak hala güncelliğini korumaktadır(110).

Eritrositler, dansitelerinin plazmadan daha fazla olması nedeniyle in vitro ortamda çökerler. Eritrosit çökme hızını en çok etkileyen etmenler fibrinojen, alfa-2 makroglobulin ve immunglobulinler gibi büyük asimetric plazma proteinlerinin yoğunluklarıdır. Yüksek moleküler ağırlığı ve iğne biçimindeki yapısıyla en güçlü eritrosit agregatörü olan fibrinojen, hemostazda major rol oynayan ve aynı zamanda doku onarımı ve iyileşmesinde de rolü olan bir plazma proteindir. ESH'na etkileri oransal olarak fibrinojenin %55, alfa-2 makroglobulinin %27, immunglobulinlerin %11 ve albuminin %7'dir. İnflamasyon sırasında fibrinojen düzeyinin yavaş artmasına bağlı olarak ESH geç yükselir ve fibrinojen yarılanma ömrünün uzun olması nedeniyle inflamasyon sonlandıktan sonra da bir süre yüksek kalmayı sürdürür. Fibrinojen stabil bir molekül olmadığı için saklanmış ya da bekletilmiş kanda ESH çalışmaz. Yaşa ve cinsiyete göre değişkenlik gösteren ESH'nın normal değerleri kabaca: Erkeklerde; $\text{yaş}/2$, Kadınlarda; $(\text{yaş}+10)/2$ formülleri ile hesaplanabilir. 1-12 yaş arası çocuklar için 10- 20 mm/saat olan normal değerler, 12 yaşından büyük kızlarda 0-20 mm/saat, erkeklerde 0-15 mm/saat'dir. Puberteden sonra normal değerın üst sınırı her beş yıl için 0.85 mm/saat artar. Ayrıca ESH şişmanlarda zayıflara göre biraz daha yüksek bulunur(110).

Eritrosit sedimentasyon hızı ölçümünde en iyi bilinen, yüksek ve düşük değerleri en iyi ayırt eden yöntem, Westergren yöntemidir. ESH birçok akut faz

proteinindeki değişikliği indirekt olarak yansıtan basit bir testtir. Spesifik bir hastalık tanısı koyduramaz. Cinsiyet, ilaçlar, gebelik, tokluk, kriyoglobulinler, anemi, hiperkolesterolemi ve eritrositlerin yapısal özellikleri gibi birçok etmenin ESH'yi etkilediği bilinmektedir. Özellikle bakteriyel olmak üzere bazı invazyon yapma yeteneğindeki viral enfeksiyonlarda (Adeno, influenza virüsleri gibi) bir hayli yüksek ESH değerleri saptanırken, genelde viral enfeksiyonlar bakteriyellere göre daha düşük ESH değerleri ile seyreder. Multiple myeloma gibi hematolojik problemlerde olduğu gibi monoklonal immünglobulin düzeyindeki önemli miktarda artış, akut faz yanıtından bağımsız olarak ESH'da yükselmeye yol açar. Başta lenfoma, kolon ve meme kanserleri olmak üzere malignensilerde ve paraneoplastik hastalıklarda, kollajen doku hastalıklarında, inflamatuvar barsak hastalıklarında, azotemi ile giden böbrek patolojilerinde, myokard enfarktüsünde, ilaç ateşinde, lenfositik tiroidit ve hipotiroidi durumlarında, yanıklarda, nedeni bilinmeyen ateş durumlarında ESH çok yüksek düzeylere ulaşabilir. Olguların 3%ünde hiçbir nedene bağlı olmadan açıklanamayan ESH yüksekliği de tesbit edilebilir (110)(Tablo 16).

ESH'nın düşük bulunduğu durumlar da olabilir. Polistemideki fazla eritrosit rulo ağının sertliğini azaltarak ESH'nda azalma yaparken, orak hücreli anemi, sferositoz, akantositoz, mikrositoz, anizositoz, hemoglobinopatiler gibi eritrosit anomalilerinde ve piruvat kinaz eksikliği durumlarında sedimentasyon azalır. Herediter tablolara bağlı primer ya da dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) ve masif hepatik nekroza bağlı sekonder hipofibrinojenemi durumlarında, aşırı antikoagülasyon durumunda, yüksek beyaz küre sayısı varlığında, karaciğer yetersizliği ve kalp yetersizliğinde ESH normalden düşük bulunur. Kaşeksi ve anoreksi tablolarında malnütrisyonu bağlı düşük fibrinojen sentezi sonucunda sedimentasyon hızında azalma tespit edilebilir. Özellikle antiinflamatuvar ajanlar, asparaginaz gibi ilaçların da düşük ESH'na neden olduğu gösterilmiştir. Klasik bilgi olarak kalp yetmezliğinde sedimentasyon hızının düşük olduğu söylenmesine rağmen son yıllarda bu gözlemin doğruluğu tartışılmaktadır(110) (Tablo 16).

ESH, C-reaktif protein (CRP) gibi romatolojik hastalıkların tanısından çok hastalık aktivitesinin takibinde faydalıdır. Özellikle CRP ile birlikte kullanılması kronik inflamasyonda yararlı olmaktadır. Seri ölçümler enflamatuvar yanıtı izlemede daha sağlıklı sonuçlar verir. Sonuç olarak; Eritrosit sedimentasyon hızı, tanı

koydurucu bir test olmamasına karşın, çeşitli hastalıkların tanı ve izleminde basit, ucuz bir yöntemdir (110).

Tablo 16. Eritrosit sedimentasyon hızını (ESH) etkileyen etmenler

ESH'yi artıranlar	ESH'yi azaltanlar
Anemi, Hiperkolesterolemi, Obezite, Hamilelik, Enfeksiyonlar, Azotemiyle birlikte giden böbrek patolojileri, Kronik böbrek yetmezliği, Malignansiler (lenfoma, kolon, meme başta olmak üzere), Myeloma, İnflamatuvar barsak hastalıkları, Kollajen doku hastalıkları, Amiloidoz, Otoimmün hastalıklar, Hipotiroidi, Diyabet ve nefropati, Yanık, Doku hasarı (MI, inme),	Eritrosit anomalileri, Orak hücreli anemi, Sferositoz, Anizositoz, Mikrositoz, Yüksek lökosit sayısı, Aşırı antikoagülasyon, Polisitemi, Hipofibrinojenemi (DIC, Masif hepatik nekroz), Karaciğer yetmezliği, Konjestif kalp yetmezliği, Kaşeksi ve anoreksi.
İlaçlar: Dekstran, teofilin, metil dopa, metiserjit, penisilamin, vitamin A, trifluperidol, doğum kontrol hapları, vb	İlaçlar: Kinin, salisilatlar, yüksek doz steroidler
Teknik nedenler: Sedimentasyon tüpünün sallanması, Yüksek oda ısısı *%3 olguda hiçbir neden yokken ESH yüksekliği saptanabilir.	Teknik nedenler: Düşük oda sıcaklığı, Kan örneğinin pıhtılaşması (test iki saat içinde yapılmazsa)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Şubat 2009-Mayıs 2009 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalına KOAH Akut Alevlenme ile başvuran hastaların prospektif incelenmesi yöntemiyle yapıldı. Yaptığımız çalışmaya dair, Yerel Etik Kurul Başkanlığı'ndan 10.02.2009 tarihi, 2009/08 sayılı ve 2009-02/6 karar numarasıyla onay alındı.

Çalışmaya yaşları 37 ile 94 arasında değişen 126 olgu dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen olgular, ya doğrudan acil servisimize başvuran ya da çevre hastanelerden ilk müdahaleleri yapılarak sevk edilen hastalardan oluşturuldu.

KOAH akut atağı, stabil seyreden bir olguda nefes darlığında artış ve günlük performansta azalma, balgam miktarı ve renginde değişiklik, öksürükte şiddetlenme, yüksek ateş ve/veya mental durumda bozulmanın eşlik edebildiği kötüleşme dönemi olarak tanımlanmaktadır (19,111). Olgularımız KOAH akut atağı açısından bu tanımdaki belirtilerle birlikte, fizik muayene bulguları, lökosit sayımı, balgamın bakteriyolojik kültürü, akciğer grafisi ve arter kan gazları ile değerlendirildi. Balgam örnekleri, hasta antibiyotik tedavisi almadan önce her hasta için bir kez olmak üzere kültür antibiyograma gönderildi. Olguların çoğunluğu önceden KOAH tanısı almış iken, bir kısmı da öntanı olarak Göğüs Hastalıkları servisine yatırılıp, tanıları kesinleştirildi. Çalışmaya aldığımız hastalarda laboratuvar parametrelerimizi etkilemeyen fakat ek hastalığı (HT,DM,KAH) olan hastalar dahil edilirken, izole KOAH alevlenme ön tanısı ile sevk edildiği halde diğer dispne nedenleri (Astım bronşiale, KKY gibi) tespit edilen olgular dahil edilmedi.

Olguların yaşı, cinsiyeti, ek hastalıkları, kullandığı ilaçları, son üç gün içinde antibiyoterapi alıp almadığı, evinde ya da sevk edildiği hastanede oksijen ve bronkodilatatör alıp almadığı kaydedildi.

Tüm hastalardan tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, PCT, C.pneumoniae ve M.pneumoniae serolojisi için kan örnekleri alındı. C.pneumoniae ve M.pneumoniae'nın neden olduğu akut enfeksiyon tanısı IgM değerinin pozitif bulunması ile konuldu.

Olguların yatırıldıktan sonra, hastanede kalış süreleri, antibiyotik tedavisi, taburculuk ve exitus durumları takip edildi.

Olgulardan acil serviste CBC, rutin biyokimya, CRP, sedimentasyon, M.pneumoniae IgM, C. pneumoniae IgM için venöz kan örneği alınırken, prokalsitonin için de ilave olarak 3 cc kuru biyokimya tüpüne kan alındı. Prokalsitonin için alınan tüp, sanrifüj edilerek serumu ayrıldı. Bu serumlar numaralandı ve -27°C'de dondurularak saklandı. Toplanan dondurulmuş serumlar, soğuk zincir kurallarına uygun olarak Ankara Özel Düzen Laboratuvarına gönderildi. Prokalsitonin düzeyi immünoluminometrik yöntemle ölçüldü. Serumlar çözülerek T.R.A.C.E metoduyla Kryptor marka otoanalizörde çalışıldı. Çalışmada Brahms marka (BRAHMS Diagnostica-Berlin, Germany) kit kullanıldı. 0.25 ng/ml altı değerler laboratuvar referans aralıklarına göre alt solunum yolu enfeksiyonu olarak kabul edilmedi.

Tablo 17. Serumların çalışıldığı laboratuvar tarafından PCT için referans aralıkları

<0,05 ng/ml	Normal, sistemik enflamatuvar cevap yok.
0,05-0,5 ng/ml	Sepsis varlığını düşündürmez. Lokal bakteriyel enfeksiyon olabilir.
0,25-0,50 ng/ml aralığı	Alt solunum yolları enfeksiyonlarının tanısında kullanılabilir.
0,5-2,0 ng/ml	Enfeksiyon veya sepsis olabilir. Klinik bulgular ile birlikte değerlendirilmelidir. Sepsis şüphesi varsa 6-24 saat sonra alınacak yeni bir örnek ile takibi önerilir.
2,0-10,0 ng/ml	Sepsis varlığını düşündürür.
>10,0 ng/ml	Ciddi sepsis veya septik şok

Çalışmamızda PCT değerleri ile şu parametreler karşılaştırıldı:

- Olguların cinsiyet ve yaş grupları
- Prokalsitonin sonucunun CRP, ESH ve WBC ile ilişkisi
- Pnömoni ve atipik pnömöni tanısı alanlar ile bakteriyel enfeksiyon tespit edilmeyenlerin PCT, CRP, ESH ve WBC değerlerinin ortalamaları
- Balgam kültürü sonucuna göre PCT, CRP, ESH ve WBC ortalama değerleri arasındaki ilişki
- PCT değerleri ile ek hastalıkları arasındaki ilişki

- Prokalsitonin sonucu ile O₂, CO₂, pH ve respiratuar asidoz ilişkisi
- Acilden taburcu edilenler ile hastaneye yatış yapılanların PCT değerleri
- Hastaların prokalsitonin değerleri ile hastaneye yatış süreleri
- Yaşamını yitirenler ile taburcu edilen olguların PCT, CRP, ESH ve WBC değerleri
- Hastaların hastaneye gelmeden önceki son 3 gün antibiyotik kullanımı ile PCT değerleri arasındaki ilişki
- Hastaneye yatan hastalara antibiyotik uygulanması durumuna göre PCT değeri ortalaması.

Aktif mantar enfeksiyonları ve parazitik enfeksiyonların prokalsitonin artışına yol açtığı bilindiğinden hastalarda aktif mantar enfeksiyonu bulunanlar çalışmaya alınmadı. Dışkıda parazit incelemesi için de dışkı örneği alındı. Dışkıda parazit incelemesinde parazit tespit edilenler de çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmanın verileri SPSS (Ver.14.0) programına yüklenerek, verilerin değerlendirilmesinde Ki-kare testi, Kruskal-Wallis testi ve Tukey testi kullanıldı. Veriler tablolarda aritmetik ortalama, \pm standart sapma, denek sayısı ve %'si şeklinde belirtilerek yanılma düzeyi 0,05 olarak alınıp $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız Şubat 2009-Mayıs 2009 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalına KOAH akut alevlenme ile başvuran hastaların prospektif incelenmesi yöntemiyle yapılmıştır.

Çalışmaya 126 olgu dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan 126 hastanın 52'si (%41.3) kadın, 74'ü (%58.7) erkektir. Hastaların cinsiyet yönünden PCT seviyeleri Ki-kare testi ile karşılaştırıldığında $p=0,11$ olduğu için, gruplar arası bir farklılık bulunmadı (Tablo 18).

Tablo 18. Olguların cinsiyet gruplarına göre dağılımı ve PCT arasındaki ilişki

CİNSİYET	PCT(ng/ml) <0,25	PCT(ng/ml) >0,25	TOPLAM	%
KADIN	46	6	52	41.3
ERKEK	51	23	74	58.7

Başvuran hastaların yaşları 37 ile 94 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 65.95 ± 10.12 yıl olarak bulunmuştur. Olguların % 56.3'ü (71 olgu) 66 yaş ve üzeri iken 5 olgu (% 4.0) 36-45 yaş aralığındadır. Yaş gruplarına göre hastalar 4 gruba ayrıştırılarak ortalama PCT değerleri yönünden Tukey testi ile karşılaştırıldığında $p=0,504$ olup gruplar arası farklılık bulunmadı (Tablo 19).

Tablo 19. Olguların yaş gruplarına göre dağılımı ve PCT arasındaki ilişki

YAŞ	SAYI	%	PCT (ng/ml) (Ort±SD)
36-45	5	4,0	15,14±14,89
46-55	14	11,1	0,207±0,11
56-65	36	28,6	0,88±0,53
66+	71	56,3	3,53±3,11
TOPLAM	126	100,0	

Tablo 20. Prokalsitonin sonucunun CRP, ESH ve WBC ile ilişkisi

	PCT (ng/ml) <0,25 (Ort±SD)	PCT (ng/ml) >0.25 (Ort±SD)
CRP (mg/L) KW=16,24 p=0,00, p<0,05	59,75±35,13	185,48±80,20
ESH (mm/saat) KW=3,69 p=0,55, p>0,05	25,04±16,27	54,84±24,46
WBC (10 ³ /μL) KW=10,55 p=0,001, p<0,05	13681,01±11372,59	18915,86±13704,82

Bu çalışmada 0,25 ng/ml ve üzerindeki değerler, serumların çalışıldığı laboratuvar tarafından PCT için alt solunum yolu enfeksiyonlarında anlamlı olarak belirtildiğinden, olgular bu rakamın altı ve üstü şeklinde iki gruba ayrılmıştır (Tablo 17'ye bkz.). Çalışmaya alınan olguların prokalsitonin değerleri enfeksiyon açısından sınır kabul edilen 0,25 ng/ml altı ve üstü şeklinde sınıflandırılıp, bu gruplar CRP, ESH ve WBC ortalama değerleri ile Kruskal-Wallis yöntemiyle karşılaştırıldıklarında, CRP (p=0,00) ve WBC (p=0,001) ile aralarında p<0,05 olduğu için istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunurken, ESH açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 20).

126 hastada KOAH alevlenme nedeni olarak klinik, laboratuvar bulguları ve akciğer grafisine dayanılarak 28 hastada (%22.2) pnömöni gösterilmiştir. Pnömöni tanısı alan 28 hastadan 10'unda balgam kültüründe üreme kaydedilmiştir. Üreyen patojenler, 4 hastada P.aeruginosa (%5.2), 2 hastada S. aureus(%2.6), 2 hastada E. coli(%2.6), 1 hastada K. pneumoniae(%1.6), 1 hastada S. marcescens(%1.6). 13 hastada ise (%10.3) KOAH alevlenme nedeni olarak atipik pnömöni tespit edilmiştir. Bu 13 hastadan 9'unda (%7.14) Mycoplasma pneumoniae IgM, 4'ünde (%3.2) ise Chlamydia pneumoniae IgM pozitif olarak bulunmuştur. 85 hastada (%67.5) ise herhangi bir bakteriyel enfeksiyon ajanı tespit edilmemiştir (Tablo 21).

Tablo 21. Pnömoni ve atipik pnömoni tanısı alanlar ile bakteriyel enfeksiyon tespit edilmeyenlerin PCT, CRP, ESH ve WBC değerlerinin ortalamaları

	Pnömoni n=28 , (Ort±SD)	Atipik pnömoni n=13 , (Ort±SD)	Bakteriyel enfeksiyon tespit edilmeyen n=85 , (Ort±SD)
PCT (ng/ml) KW=6,43 p=0,011 p<0,05	21,22±3,43	18,77±6,08	0,40±0,11
CRP (mg/L) KW=3,66 p=0,056 p>0,05	148,63±60,77	129,74±4,65	63,69±38,02
ESH (mm/saat) KW=0,274 p=0,274 p>0,05	43,48±20,45	48,70±1,04	27,39±17,00
WBC (10 ³ /μL) KW=3,32 p=0,068 p>0,05	16859,22±12398,67	15847,56±9706,28	14109,24±11622,57

Çalışmaya dahil edilen hastalarda prokalsitonin için pnömoni ve atipik pnömoni grubu ile bakteriyel enfeksiyon tespit edilmeyen grup arasında p=0,011 olduğundan istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Ancak WBC, CRP ve ESH için gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 21).

Çalışmaya alınan 126 hastanın 76'sından (%60.3) balgam alınarak mikrobiyoloji laboratuvarında kültür antibiyogram yapıldı. Hastaların 50'si (%39.7) ise balgam veremedi. Çalışmaya alınan olguların balgam kültür sonuçları PCT, CRP, ESH ve WBC değerleriyle karşılaştırıldığında hepsinde de p>0,05 olduğu için balgamda üreme olanlar ve olmayanlar arasında bir farklılık bulunmadı (Tablo 22).

Tablo 22. Balgam kültürü sonucuna göre PCT, CRP, ESH ve WBC ortalama değerleri arasındaki ilişki

	Balgam kültürü (-) n=66 , (Ort±SD)	Balgam kültürü (+) n=10 , (Ort±SD)
PCT (ng/ml) KW=1,33 p=0,512 p>0,05	12,19±1,88	2,53±0,70
CRP (mg/L) KW=1,65 p=0,438 p>0,05	99,81±48,20	172,61±13,83
ESH (mm/saat) KW=0,86 p=0,649 p>0,05	33,11±19,79	51,53±2,66
WBC (10 ³ /μL) KW=1,42 p=0,492 p>0,05	16138,84±12536,91	14017,90±8542,09

Hastaların 112'sinde (%88.9) ek bir yada birkaç hastalık mevcut idi. Ek hastalıklar olarak Hipertansiyon, Diabetes mellitus ve Koroner arter hastalığı tespit edildi. Ek hastalıklar içerisinde hipertansiyon %57.1 ile (72 hasta) ilk sırada bulunmaktadır.

Çalışmaya alınan olguların prokalsitonin yönünden laboratuvar olarak alt solunum yolu enfeksiyonu kabul edilenler (PCT >0,25ng/ml) ve edilmeyenler (PCT <0,25 ng/ml) olarak gruplandırılıp sonuçları kan gazı parametreleri olan O₂, CO₂, pH ile karşılaştırıldığında grup içi ve gruplar arası farklılık bulunmadı (p>0,05) (Tablo 23).

Tablo 23. Prokalsitonin sonucu ile O₂, CO₂, pH ve respiratuar asidoz ilişkisi

	O ₂ (Ort±SD)	CO ₂ (Ort±SD)	pH (Ort±SD)	Respiratuar asidoz	
				Var	Yok
PCT (ng/ml) <0,25	51,00±12,91	44,59±10,31	7,44±0,03	9 (%75)	88 (%77,19)
PCT (ng/ml) >0,25	46,68±11,96	41,46±17,56	7,43±0,03	3 (%25)	26 (%22,81)
SONUÇ	KW=2,56 p=0,109 p>0,05	KW=5,05 p=0,25 p>0,05	KW=0,261 p=0,609 p>0,05		

Acil servise başvuran 126 hastanın %86.5'i (109 olgu) yatırılmış ve %8.7'si (11 olgu) yattığı serviste yaşamını yitirmiştir. Hastaların %13.5'i (17 olgu) ise acil servisteki tedavilerinin ardından taburcu edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar yine PCT<0.25 ng/ml ve >0.25 ng/ml olacak şekilde gruplandırıldığında hastaneye yatırılanlar ve yatırılmayanlar arasında grup içi ve gruplar arası farklılık görülmedi (p=0,957, p>0,05) (Tablo 24).

Tablo 24. Acilden taburcu edilenler ile hastaneye yatış yapılanların PCT değerleri

	Hastaneye yatış n=109	Acilden taburcu n=17	Toplam n=126	%
PCT (ng/ml) <0,25	84 (%66,7)	13 (%10,3)	97	76.98
PCT (ng/ml) >0,25	25 (%19,8)	4 (%3,2)	29	23.02

Hastaların yatış süreleri tablo 17 deki PCT tanımlamalarına göre sınıflandırıldığında p=0,010 P<0.05 olduğu için prokalsitonin değeri ile yattığı gün sayısı istatistiksel olarak önemlilik arz etmektedir. PCT değerinin artmasıyla, hastanın yattığı gün sayısının gittikçe arttığı görülmektedir. Özellikle 2 ng/ml ve üzerindeki değerlerde ortalama yatış süresinin belirgin şekilde arttığı gözlenmektedir. (Tablo 25)

Tablo 25. Hastaların prokalsitonin değerleri ile hastaneye yatış sürelerinin karşılaştırılması

PCT (ng/ml)	Yattığı Gün (Ort±SD)
< 0,05 n= 5	7,16±4,45
0,05-0,5 n=89	7,69±5,12
0,5-2,00 n=5	9,80±5,92
2,0-10,0 n=6	14,00±6,57
>10,0 n=3	14,66±5,50

Acile başvuran 126 hastanın %86.5'i (109 olgu) yatırılmış ve %8.7'si (11 olgu) yattığı serviste yaşamını yitirmiştir. Çalışmaya alınan olgularda yaşamını yitirenler ve taburcu edilenler CRP ve WBC ortalamaları yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Fakat PCT ve ESH açısından karşılaştırıldığında taburcu edilenler ve yaşamını yitirenler arasında anlamlı bir fark bulundu ($p=0.003$) (Tablo 26).

Tablo 26. Yaşamını yitirenler ile taburcu edilen olguların PCT, CRP, ESH ve WBC değerlerinin ortalamaları.

	Taburcu edilenler n=115 , (Ort±SD)	Yaşamını yitirenler n=11 , (Ort±SD)
PCT (ng/ml) KW=8,61 p=0,003 , p<0,05	2,4±0,22	65,92±23,29
CRP (mg/L) KW=2,79 p=0,094, P>0,05	77,82±46,37	213,88±24,79
ESH (mm/saat) KW=4,42 p=0,035 , P<0,05	26,96±17,96	83,99±20,73
WBC ($10^3/\mu\text{L}$) KW=2,05 p=0,151, p>0,05	14348,38±12049,87	19258,54±11686,90

Hastaların %11.9'una (15 olgu) acil servis başvurusundan önceki üç gün içinde dış merkezler tarafından antibiyotik başlanmış olup, %88.1'i (111 olgu) antibiyotik tedavisi almamış olarak acil servise başvurmuştur. Bu hastaları çalışmaya dahil etmemizin nedeni, aldıkları tedaviye rağmen hastaların kliniğinde düzelme olmaması ve enflamasyonun devam ediyor olmasının hastaların PCT düzeyinde bir değişikliğe neden olmayacağına dair beklentimizden dolayıdır. Çalışmaya alınan 126 hastadan 97'sinde(%76.98) prokalsitonin değeri 0,25 ng/ml'nin altında bulunmuştur. 29 hastada (%23.02) 0,25 ng/ml'nin üzerinde bulunmuştur. Son üç gün antibiyotik kullanan hasta sayısı 15'tir. Son üç gün antibiyotik kullananlar ile kullanmayanların PCT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p=0,314, p>0,05) (Tablo 27).

Tablo 27. Hastaların hastaneye gelmeden önceki son 3 gün antibiyotik kullanımı ile PCT değerleri arasındaki ilişki

	Son üç gün antibiyotik kullanımı var	Son üç gün antibiyotik kullanımı yok	Toplam
PCT (ng/ml) <0,25 n=97	10 (%10,3)	87 (%89,7)	97 (%100)
PCT >0,25 (ng/ml) n=29	5 (%17,2)	24 (%82,8)	29 (%100)
Toplam	15(%11,9)	111(%88,1)	126(%100)

Yatış yapılan 109 hastanın 105'i antibiyotik tedavisi almıştır. Acil servisten taburcu edilen 17 hastadan 9'una da antibiyotik başlanmıştır. Antibiyotik tedavisi başlanan toplam hasta sayısı 114'tür (%90.47) (Tablo 28).

Tablo 28. Hastaneye yatan hastalara antibiyotik uygulanması durumuna göre PCT değerleri

	PCT (ng/ml) < 0.05	PCT (ng/ml) >0.05
Yattığı serviste antibiyotik verilen n=105	4	101
Yattığı serviste antibiyotik verilmeyen n=4	3	1

Yattığı serviste antibiyotik tedavisi alanlar ile antibiyotik tedavisi başlanmayanların PCT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p=0,049) (p<0,05) (Tablo 28). Bu karşılaştırmada antibiyotik başlama kriteri olarak PCT düzeyi lokal enfeksiyonların dışlanmaması için 0.05 ng/ml olarak alındı. Yatış yapılan 109 hastanın 105'ine yattığı serviste antibiyotik tedavisi uygulanmıştır. Bunların PCT ortalaması 3.41 ng/ml iken, uygulanmayan 4 hastanın PCT ortalaması ise 0.10 (0,05 ile 0,42 aralığında) ng/ml olarak bulunmuştur. Antibiyotik tedavisine başlamada hastanın klinik durumu ve radyolojik bulguların yanı sıra WBC ve CRP değerlerinin artışı dikkate alınmaktadır. Antibiyotik tedavisi uygulanmayan 4 hastanın WBC ortalaması 9150 (6200-12400 aralığında)10³/μL, CRP ortalaması ise 19,07 (7,33- 32,9 aralığında) mg/L bulunmuştur.

Tablo 29. PCT değerleri 2 ng/ml ve üzerinde olan hastaların karakteristikleri

VAKA	TANI	SONUÇ	PCT ortalama	WBC ortalama	ESH ortalama	CRP ortalama	ATEŞ ortalama	YAŞ ortalama	YATTIĞI SÜRE ort.
1	KOAH+pnömöni	Ex	50,586	21640	49	276,4	37,04	66	14
2	KOAH+pnömöni	Tab urcu							
3	KOAH+pnömöni	Taburcu							
4	KOAH+pnömöni	Taburcu							
5	KOAH+pnömöni	Taburcu							
6	KOAH+Akc ca+ Atipik pnömöni	Taburcu	21,65	19175	93	168,65	37,25	62	16,5
7	KOAH+Akc ca	Ex							
8	KOAH+Akc ca	Ex							
9	KOAH+Akc ca	Ex							

PCT değerleri sepsisi dūřundüren ve 2 ng/ml ve üzerinde olan 9 hastanın 5'inde pnömöni, 4'ünde akciğer kanseri mevcuttu. Akcięer kanseri olan bir olguda aynı zamanda atipik pnömöni tespit edilmiştir. 9 hastanın 4'ü yaşamını yitirmiştir (Tablo 29). Bu tabloyu pnömöni grubu ve akciğer kanseri grubu olarak ikiye ayırdığımızda; pnömöni grubunda PCT, WBC ve CRP ortalamalarının daha yüksek olduğunu, akciğer kanseri grupta ise ESH ortalamalarının daha yüksek olduğunu görmekteyiz. Bundan çıkardığımız sonuç, bakteriyel enfeksiyonlara PCT, WBC ve CRP'nin daha duyarlı olduğu, malignite durumlarında ise ESH'nın daha duyarlı olduğudur.

5. TARTIŞMA

Prokalsitonin (PCT), sağlıklı insanların plazmasında saptanamayan (<0,05 ng/ml), ağır viral enfeksiyonlarda, otoimmün hastalık ve pankreatit gibi enfeksiyon dışı inflamatuvar hastalıklarda plazmada hafif-orta derece olarak nitelendirilecek (<1,5 ng/ml) düzeyde saptanan bir kalsitonin prohormonudur. Buna karşın ağır bakteriyel, paraziter ve fungal enfeksiyonlarda 1.5 ng/ml'nin üzerinde artış görülmektedir (111).

C-reaktif protein (CRP) enfeksiyon, inflamasyon, malignensi ve otoimmün hastalıklar gibi birçok durumda serum seviyesi yükselen bir akut faz proteindir. CRP'nin aksine, serum PCT düzeyleri sadece ciddi ve yaşamı tehdit eden sistemik inflamatuvar durumlarda artar ve septik odağın ortadan kaldırılmasından hemen sonra CRP'den daha hızlı bir şekilde normale döner PCT, enfeksiyonun ağırlığının belirlenmesinde, hastalığın prognozunu tahmininde ve tedaviye yanıtın tayininde yararlı bir göstergedir (95,98).

Tam kan sayımı ve vücut sıcaklığı inflamasyonun saptanmasında ve takibinde kullanılan basit, güvenilir ölçümlerdir. Ancak lökositöz çoğu zaman bir enfeksiyon parametresi olarak kullanılmakla beraber her enfeksiyonda görülmemekte, diğer yandan enfeksiyon dışı süreçlerde de (yanık, toksik gaz inhalasyonu) ortaya çıkabilmektedir (112). PCT ise enfeksiyona oldukça spesifiktir ve inflamatuvar prosesin takibine olanak tanır (95,104).

Prokalsitonin ile ilgili değişik yaş gruplarında ve değişik hasta grubunda çok sayıda çalışma yapılmış ve yayınlanmıştır.

Taşdelen ve ark.(113) kesin sepsis tanısı konan (n= 19) ve sepsis dışı nedenlere bağlı sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS) saptanan hastaları (n= 11) iki ayrı grupta değerlendirmişler ve kontrol grubu olarak sepsis ve/veya SIRS tablosu olmayan ancak bir enfeksiyon hastalığı saptanan hastaları (n= 13) almışlar. Üç grupta da prokalsitonin için yaş ve cinsiyet arasında farklılık bulmamışlardır.

Genç ve ark.(114) da 79 çocuk hastayı kapsayan çalışmalarında olguları bakteriyel enfeksiyon grubu (26 olgu), viral enfeksiyon grubu (18 olgu) ve kontrol grubu (35 olgu) olarak üçe ayırmışlar. Gruplar arasında prokalsitonin için cinsiyet ve yaş arasında anlamlı fark bulmamışlardır. Bizim çalışmamızda da cinsiyet ve yaş

grupları ile PCT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 18 ve 19).

Taşçı ve ark.(115)'nin yaptığı ondokuz KOAH alevlenmeli ve kontrol grubu olarak onaltı KOAH stabil hastayı kapsayan bir çalışmada KOAH alevlenmeli hastalarda enflamatuar yanıtı belirlemede serum PCT seviyelerinin yüksek duyarlılık ve özgüllüğü olduğu kanıtlanmıştır. Kontrol grubunu teşkil eden stabil KOAH'lı hastalarda serum PCT seviyeleri normal limitler içerisinde bulunmuştur. Sin ve ark.(116) KOAH akut atakta yüksek serum lökosit değerlerinin, atağın şiddeti ile doğru orantılı olduğunu göstermişlerdir. Gan ve ark.(117)'ları da artmış lökosit değerinin KOAH akut atakta sistemik inflamasyonun artışı gösterdiğini ve atağın ağırlığını yansıttığını belirtmişlerdir. Poyrazoğlu ve ark.(118) bakteriyel pnömoni grubunda başlangıç ESH düzeylerinin, 8-10. gün ESH düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek iken ($p=0.01$), bakteriyel olmayan pnömoni grubundabu iki dönem ESH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmamışlardır ($p=0.17$).

Çalışmamızda ise olguların prokalsitonin değerleri ile enflamatuar yanıt göstergesi olarak kullanılabilen diğer parametreleri karşılaştırdığımızda, PCT ile CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0,00$ $p<0,05$). Aynı şekilde PCT ile WBC arasında da anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0,001$, $p<0,05$). Prokalsitonin ile ESH arasındaki ilişki ise istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p=0,55$, $p>0,05$). (Tablo 20)

Al-Nawas ve ark.(119), klinik olarak infeksiyonun kanıtlandığı hasta grubunda, enfeksiyöz olmayan SIRS (sistemik inflamatuvar yanıt sendromu) hastalarına göre daha yüksek PCT değerleri belirlendiğini bildirmişlerdir.

Ortatatlı ve ark.(120)'nin yaptıkları SIRS'ı bulunan 38'i erkek, 12'si kadın 50 hastayı içeren bir çalışmada hastalar için üç grup oluşturulmuş ve sistemik infeksiyon alt grup (SISG) için ortalama PCT değeri 26.08 ng/ml, diğer SIRS alt grup (OSSG) için bu değer 0.08 ng/ml, kontrol grubu (KG) için ortalama PCT değeri 0.02 ng/ml bulunmuştur. Bu çalışmada SISG içindeki gruplar ele alındığında; sepsis olgularında bulunan ortalama PCT düzeyinin 46.88+22.76 ng/ml gibi yüksek bir değerde olduğu, menenjit olgularında ortalama PCT değeri 20.57+7.30 ng/ml, pnömonide 15.52+2.77 ng/ml, sıtmada 9.99+7.61 ng/ml, peritonitte 5.08+1.20 ng/ml,

infeksiyon dışı nedenlerde ise $0.08+0.02$ ng/ml olarak bulunmuştur. Elde edilen değerlerden, inflamasyon şiddeti ile PCT değerleri arasında güvenilir bir paralellik söz konusu olduğu, PCT ölçümünün gerçekten de prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceğini, çalışmalarında da bu ilişkiyi güvenilir olarak bulduklarını belirtmişlerdir ($p<0.0001$). Yapılan araştırmalarda da, odağı bilinsin ya da bilinmesin, PCT değerinin anlamlı düzeyde yüksek bulunduğu olgularda sepsis ve birden fazla organın tutulduğu tabloların (MODS) düşünülmesi gerektiği öne sürülmektedir (121).

De Werra ve ark.(122)'nin yaptığı çalışmada da septik şoklu olgularla bakteriyel pnömonili olgular karşılaştırılmış ve prokalsitonin değerleri septik şoklu hastalarda oldukça yüksek oranda bulunmuştur (ortalama 72 ng/mL).

Ugarte ve ark.(123)'ları 31 yataklı dahili ve cerrahi yoğun bakımı olan bir üniversite hastanesinde 190 erişkin hastada yaptıkları çalışmada hastaların 111'ine hastane kökenli infeksiyon tanısını koymuşlar ve infeksiyonu olan ve olmayan hastaları karşılaştırdıklarında infeksiyonu olanlarda PCT ve CRP değerlerinin olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseldiğini saptamışlar, ancak aynı karşılaştırmayı lökosit değeri açısından yaptıklarında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulamamışlardır.

Müller ve ark.(124)'ları iç hastalıkları yoğun bakım ünitesinde 101 hastada yapmış oldukları çalışmada, hastaların %58'ine sepsis tanısı koymuşlar ve bakteriyel etkenin saptandığı grup ile etkenin saptanamadığı grupta PCT ve CRP değerlerini karşılaştırmışlardır. Çalışma sonucunda her iki belirtecin de bu durumda normal değere göre yüksek olduğunu ölçmekle birlikte PCT'nin tanısız güvenirliliğinin CRP'ye göre daha iyi olduğunu belirtmişlerdir.

Literatürde pnömönili hastalarda yapılan çalışmalar, pnömöninin yol açtığı enflamatuar yanıtı göstermede serum PCT seviyelerinin yüksek duyarlılık ve özgüllüğünün bulunduğunu açığa çıkarmıştır (125). Aynı zamanda bazı çalışmalarda bakteriyel orijinli pnömönileri viral orijinli pnömönilerden ayırt etmede serum PCT seviyelerinin, oldukça yüksek duyarlılığının ve özgüllüğünün olabileceği öne sürülmüştür (126).

Zarka ve ark.(127) toplum kökenli pnömönisi bulunan 49 erişkin hastada yaptıkları çalışmada prokalsitonin ve CRP arasında anlamlı korelasyon saptamışlardır ($r = 0.58$, $p < 0.05$)

J. Hedlund ve ark.(128) toplum kökenli pnömönisi bulunan ve yaşları 50-85 arasında değişen 96 hasta ile yaptıkları çalışmada CRP ve PCT değerlerini tanısal değer ve prognoz yönünden karşılaştırmışlar. Tüm hastalarda CRP değeri yüksek bulunurken (10 mg/L üzerinde), 60 hastada (%54) PCT değeri yüksek bulunmuş. Bu hastalardan 9'una atipik pnömöni tanısı konurken 27 hasta ise başlıca S.Pneumoniaenin neden olduğu tipik pnömöni tanısı almış olup gruplar için PCT seviyeleri arasında anlamlı farklılıklar bulmuşlardır ($p = 0.03$).

Lorrot ve ark.(129) hastanede bakteriyel veya viral enfeksiyon nedeniyle yatan 436 çocukta prokalsitonin ve CRP düzeylerini araştırmışlardır. Bakteriyel menenjitli ya da septisemili çocuklarda PCT düzeyi 41.3 ± 77.4 , viral enfeksiyonlu çocuklarda 0.39 ± 0.57 ng/ml olarak saptanmıştır. 1 ng/ml veya üzerindeki PCT değerlerinin bakteriyel-viral enfeksiyon ayırımında CRP'den daha iyi spesifite, sensitivite ve prediktif değere sahip olduğunu belirtmişlerdir.

Jereb ve ark.(130) Enfeksiyon hastalıkları bölümüne başvuran tipik ya da atipik pnömöni tespit edilen 30 hastayı kapsayan çalışmalarında, tipik pnömönili hastaların serum PCT ortalamalarını 7.64 (range 0.26-63.16) ng/ml, atipik pnömönili hastaların ise serum PCT ortalamalarını 0.80 (range 0.13-34.30) ng/ml olarak belirlemişlerdir. Bakteriyel pnömönili hastalarda serum PCT düzeylerini daha yüksek bulmuşlar, buradan hareketle PCT'nin hastalığın prognozu ve tedavi yaklaşımında standart laboratuvar markerleri olan CRP ve WBC değerlerine göre daha belirleyici olduğunu vurgulamışlardır.

Bizim çalışmamızda da araştırmaya dahil ettiğimiz 126 hastadan 28 olguya pnömöni, 13 olguya atipik pnömöni tanısı konurken 85 olguda ise enfeksiyon ajanı belirlenemedi ve bu gruplar arasında prokalsitonin yönünden anlamlı fark bulundu ($p = 0.011$, $p < 0.05$). CRP ve WBC değerlerinde ise gruplar arası farklılık anlamlı değildi (CRP için $p = 0.056$, WBC için $p = 0.068$, $p > 0.05$) (Tablo 21).

Chang ve ark.(131), KOAH akut alevlenmeli ve bakteriyel patojen için pozitif balgam kültürü hastaların kayda değer yüksek PCT değerleri olduğunu

göstermişlerdir. Benzer sonuç aynı araştırmacının diğer bir çalışmasında da bulunmuştur(132).

Ece ve ark.(133)'nın yaptığı çalışmada KOAH alevlenmesi ile hastaneye başvurup akut solunum yetmezliği ile yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatırılan 24 hasta incelenmiş, YBÜ'e gelen her hastanın CRP ve prokalsitonin seviyeleri ölçülmüş, rutin olarak her hastanın trakeal sekresyon, idrar ve kan örneklerinin kültürleri yapılmış, kültür pozitif olan hastalarda CRP ve prokalsitonin seviyeleri kültür negatif hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Bakteriyel enfeksiyon tanısını etkeni kültürde üreterek koymak altın standart olmakla birlikte pratikte bunu sağlamak her zaman mümkün olmamaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde yapılan çalışmalarda kültür üremesi hastaların ancak %25'inde sağlanabilmektedir (134). Gendrel ve ark(135) sepsisli yenidoğanlarda yaptıkları çalışmada sepsis tanısı klinik olarak veya kültür pozitifliği ile konmuş hastaları karşılaştırmışlar ve PCT değerlerinin iki grup arasında önemli farklılıklar göstermediğini bulmuşlardır.

Genç ve ark.(114)'nın yukarıda bahsedilen çalışmalarında kültür pozitif olan ve olmayan bakteriyel enfeksiyonlu hastaların PCT ve diğer parametreleri karşılaştırılmış ve aralarında önemli farklılık olmadığı görülmüştür.

Çalışmamızda ise balgam kültür sonuçları ile serum PCT, ESH, CRP ve WBC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p>0.05$). CRP ve ESH ortalamalarının, balgam kültürü pozitif olanlarda, negatif olanlardan daha yüksek olduğu, buna karşın PCT ve WBC ortalamalarının negatif olanlarda, pozitif olanlardan daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Tablo 22).

Çalışmamızda ayrıca PCT ile O₂, CO₂ ve pH değerleri arasındaki ilişki incelendi ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla $p=0,109$ $p=0,25$ $p=0,609$) ($p>0.05$). Çalışmaya alınan olguların respiratuar asidoz olan %75'inin prokalsitonin değeri $<0,25$, %25'inin prokalsitonin değeri $>0,25$ bulunmuştur. Çalışmaya alınan olgulardan respiratuar asidozu olmayanların %77.19'unun prokalsitonin değeri $<0,25$, %22.81'inin prokalsitonin değeri $>0,25$ olarak bulunmuştur (Tablo 23). Yaptığımız araştırmada PCT ile O₂, CO₂ ve pH değerleri arasındaki ilişkiyi inceleyen herhangi bir literatüre rastlanmadı.

PCT değerlerindeki değişimler, organizmada sürmekte olan sistemik inflamatuvar yanıtın derecesini yansıtmaktadır. PCT değerlerinin, hastanın klinik durumuyla şaşırtıcı derecede paralellik gösterdiği, tedavinin başarısı ve hastalığın düzelmesi ile ilgili bilgi sağladığı görülmüştür. PCT değerleri ağır sepsis olgularında normal düzeye inmemekte, sonraki hafif yükselmeler ise çoğunlukla kötü prognozu ve devam eden inflamasyonu göstermektedir (136). Clech ve ark(137)'lerinin yoğun bakım ünitelerinde 75 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, septik ve septik olmayan şokta PCT değerleri karşılaştırılmış, septik şokta ilk gün alınan serum örneklerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmıştır. İlk gün yüksek saptanan PCT seviyeleri, günlük takipler sırasında yüksek seviyede devam ediyor ise, prognozun kötü olacağına işaret ettiği saptanmıştır.

Çalışmamızda PCT değerlerinin 0,25 ng/ml'nin altında ve üzerinde olmasına göre oluşturduğumuz tabloda acilden taburcu edilenler ile hastaneye yatış yapılanların PCT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,957$, $p>0,05$). (Tablo 24) PCT ortalamalarına göre olguları değerlendirdiğimizde olgulardan hastaneye yatışı yapılan 109 hastanın prokalsitonin ortalaması 3.25 ng/ml, acilden taburculuğu yapılan 17 hastanın prokalsitonin ortalaması ise 0,39 ng/ml olarak bulunmuştur. Bu da bize hastaneye yatış kararı vermekte PCT değerinin dikkate alınabileceği fikrini vermektedir.

Taşçı ve ark.(115)'nin yaptığı ondokuz KOAH alevlenmeli ve kontrol grubu olarak onaltı KOAH stabil hastayı kapsayan yukarıda bahsedilen çalışmada hastaların serum prokalsitonin değerleri ile hastanede kalış süresi, sedimentasyon ve balgam pürülansı parametreleri arasında anlamlı korelasyon saptamışlardır (sırasıyla $p = 0.002$, $p = 0.001$, $p = 0.007$). Bizim çalışmamızda da hastaların prokalsitonin değerleri ile hastanede kalış süreleri karşılaştırıldığında sonuç istatistiksel olarak anlamlı çıkmaktadır ($p= 0,010$ $p<0.05$). Prokalsitonin değeri arttıkça hastaların hastanede kalış süresi artmaktadır. Özellikle 2 ng/ml ve üzerindeki değerlerde ortalama yatış süresinin bariz şekilde arttığı gözlenmektedir (Tablo 25).

Bousekey ve ark.(138)'ları yoğun bakım ünitesinde takip edilen 110 pnömoni gelişen hasta üzerinde yaptıkları çalışmada PCT değerlerinin hasta mortalitesi ve ortaya çıkabilecek komplikasyonların gösterilmesi açısından önemli olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda yaşamını yitiren hastalarla taburcu edilenlerin ortalama serum PCT, CRP, ESH ve WBC değerleri karşılaştırıldığında, yaşamını yitiren hastalarda PCT ve ESH değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (PCT için $p=0,003$, $p<0,05$ ESH için $p=0,035$, $P<0,05$). Acil servisten yada yattığı servisten tedavileri sonrasında taburcu edilen 115(%91,3) hastanın PCT ortalamaları $2,4\pm 0,22$ ng/ml iken, yaşamını yitiren 11 (%8,7) hastada PCT ortalamaları $65,92\pm 23,29$ ng/ml gibi oldukça yüksek olan bir rakama ulaşmıştır. Bu iki grup arasındaki fark, CRP ve WBC değerlerinde de dikkate değer şekilde görülmekte, ancak PCT ve ESH gibi istatistiksel anlam oluşturmamaktadır. Sonuçta literatürle uyumlu olarak PCT değerlerinin hastalığın prognozu hakkında iyi bir belirteç olduğunu söyleyebiliriz (Tablo 26).

Pinto-Plata ve ark.(139)ları da yaptıkları çalışmada KOAH'lı hastalarda serum CRP düzeyinin kontrol grubuna göre oldukça yüksek olduğunu ve bu yüksekliğin artan mortalite göstergesi olduğunu belirtmişlerdir.

Oberhoffer ve ark.(136)'nın yaptığı çalışmada, sepsisli hastalar kendi içinde kaybedilen ve yaşayan hastalar olarak sınıflandırılmış ve kaybedilen hastalarda prokalsitonin değerleri belirgin olarak yüksek bulunmuştur.

Taşdelen ve ark.(113) ise yukarıda bahsedilen çalışmalarında bizim çalışmamızdan farklı olarak kaybedilen hastalarla yaşayan hastalar arasında prokalsitonin değeri açısından istatistiksel olarak bir fark bulamamışlardır.

KOAH alevlenmeli olup kliniklerde ayaktan kabul edilen hastalarda, antibiyotiklere başlayıp başlamamaya karar vermek daima zor olmuştur. Bu bağlamda hastanın yakınmaları(artmış öksürük, artmış balgam pürülansı, nefes darlığında artış ve yüksek ateş), radyolojik incelemeler ve laboratuvar ölçümleri klinisyenlere yol gösterir. PCT ölçümleri, bakteriyel enfeksiyonları nonbakteriyel enfeksiyonlardan ayırt etmede klinisyenlere olanak tanır ve antibiyotik kararının artmış bir güvenle daha kolay alınmasını sağlar(140).

Ece ve ark.(133) yaptıkları çalışmada KOAH alevlenmesi ile hastaneye başvurup akut solunum yetmezliği ile yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatırılan hastalarda C-reactive protein (CRP) ve prokalsitonin seviyelerinin KOAH alevlenmesi hastalarında uygulanacak antimikrobial tedavi kararı üzerindeki etkisini araştırmayı amaçlamışlardır. KOAH alevlenmesi sonrası akut solunum yetmezliği

ile YBÜ'ne yatırılan 24 hastayı incelemişler, YBÜ'e gelen her hastanın CRP ve prokalsitonin seviyeleri ölçülmüş, rutin olarak her hastanın trakeal sekresyon, idrar ve kan örneklerinin kültürleri yapılmış, antibiyogram test sonuçlarına göre hastalara antibiyotik tedavisi verilmiştir. Ancak ateş ($>40^{\circ}\text{C}$, $<35^{\circ}\text{C}$), lökositoz (>30000), lökopeni (< 4000), vb. gibi enfeksiyon şüphesi olduğunda ampirik olarak antibiyoterapi başlanmıştır. Kültür pozitif olan hastalarda CRP ve prokalsitonin seviyeleri kültür negatif hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu, antibiyotik tedavisinden sonra, CRP ve prokalsitonin seviyeleri hem ampirik tedavi grubunda hem de kültür pozitif grubunda azaldığını, ancak sadece kültür pozitif grubunda istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulmuşlar. Bu çalışmaya göre de CRP ve prokalsitonin seviyelerinin antimikrobiyal tedavi kararını vermede yönlendirici olabileceğini, antibiyoterapinin YBÜ'e yatan her KOAH hastası yerine sadece kültür pozitif hastalara verilmesi uygun olacağını söylemişlerdir.

Taşçı ve ark.(115) da PCT nin hem ESH ve hem de pürülan balgam ile orta derecede önemli ilişkisini bulmuşlardır. Bu her iki parametrenin bakteriyel enfeksiyonu tanımlamada PCT değeri ile kombinasyonda kullanılabileceğini söylemektedirler. Çalışmalarında KOAH akut alevlenmeli 19 hastanın 12'sinde serum PCT seviyelerinin 0.5 ng/ml den daha yüksek ve 7 hastada pürülan balgam tespit etmişlerdir. Yüksek PCT değeri olan KOAH alevlenmelerinin bir bakteriyel üreme mevcut olmasa bile bunun bir bakteriyel enfeksiyon olabileceğini ve antibiyotik kullanımının bu hastalarda gerekliliğine kanaat etmişlerdir.

Son üç gün antibiyotik kullanan 15 hasta ile kullanmayan 121 hastanın PCT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,314$, $p>0,05$). Bunun nedenini antibiyotik kullandığı halde yakınmaları azalmayan hastalarda enfeksiyonun ve enflamatuvar yanıtın devam etmesi olarak yorumladık. (Tablo 27).

Hastanemizde yattığı serviste hastalara antibiyotik tedavisine başlamada hastanın klinik durumu ve radyolojik bulguların yanı sıra WBC ve CRP değerleri dikkate alınmaktadır. Yatış yapılan 109 hastanın 105'ine yattığı serviste antibiyotik tedavisi uygulanmıştır. Bunların PCT ortalaması 3.41 ng/ml iken, uygulanmayan 4 hastanın PCT ortalaması ise 0.10 ng/ml olarak bulundu. PCT değerleri, hastaların yatış ve taburculuklarından daha sonra çalışıldığından antibiyotik tedavisine başlama

kriteri olarak kullanılmamıştır. Yattığı serviste antibiyotik tedavisi alanlar ve almayanların PCT değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur($p=0,049$) ($p<0.05$). Antibiyotik tedavisi uygulanmayan 4 hastanın WBC ortalaması 9150 (6200-12400 aralığında) $10^3/\mu\text{L}$, CRP ortalaması ise 19,07 (7,33- 32,9 aralığında) mg/L bulunmuştur. Buradan çıkaracağımız sonuç, antibiyotik tedavisine başlamada WBC ve CRP değerleri gibi PCT değerlerinin de dikkate alınmasıdır(Tablo 28)

Çoğu malignite olgularında karşılaşılan semptomatolojinin enfeksiyon semptomatolojisine şaşırtıcı derecede benzerlik göstermesi, her iki klinik tablonun ayırıcı tanısı yönünden önemli bir sorun oluşturmaktadır. Bazı araştırmacılar malignitesi bulunan olgularda PCT değerlerinde artış belirlememiştir (96). Ortatatl ve ark(121), yukarıda bahsedilen çalışmasında kanıtlanmış malignitesi bulunan iki olguda da PCT ölçümlerinde patoloji belirtmemişler ve olgu sayısının azlığına rağmen, ulaşılan bu sonucun önemli bir ayırıcı tanı avantajı sağlayabileceğini düşünmüşlerdir. Ancak bizim çalışmamızda PCT değerleri 2 ng/ml ve üzerinde olan 9 hastanın 5'inde pnömöni, 4'ünde akciğer kanseri mevcuttur. Akciğer kanseri olan bir olguda aynı zamanda atipik pnömöni tespit edilmiştir. Diğer üç hastada bakteriyel patojen gösterilememiş olmasına rağmen PCT değerleri 2 ng/ml'nin üzerinde ölçülmüştür. 9 hastanın 4'ü yaşamını yitirmiştir. Bu tabloyu pnömöni grubu ve akciğer kanseri grubu olarak ikiye ayırdığımızda; pnömöni grubunda PCT, WBC ve CRP ortalamalarının daha yüksek olduğunu, akciğer kanseri grupta ise ESH ortalamalarının daha yüksek olduğunu görmekteyiz(Tablo 29). Bundan çıkardığımız sonuç, bakteriyel enfeksiyonlara PCT, WBC ve CRP'nin daha duyarlı olduğu, malignite durumlarında ise ESH'nin daha duyarlı olduğu, malignite olgularında da PCT değerlerinin artmış olduğudur.

PCT ölçümlerinin sadece geliş serumunda bakılması ve seyrinin bilinmemesi, önceden tedavi alarak gelen bazı hastalarda PCT ve kan gazı karşılaştırması ve bazı hastalardan balgam alınamaması çalışmamızın sonuçlarını kısıtlayan durumları oluşturmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

KOAH çeşitli inflamasyon hücrelerinin ve değişik inflamasyon araçlarının rol oynadığı kompleks kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Sık görülmesi, solunum ve kalp yetersizliğine yol açması ve sosyoekonomik yönü nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. KOAH akut atağı ise; stabil seyreden bir olguda nefes darlığında artış ve günlük performansta azalma, balgam miktarı ve renginde değişiklik, öksürükte şiddetlenme, yüksek ateş ve/veya mental durumda bozulmanın eşlik edebildiği kötüleşme dönemi olarak tanımlanmaktadır

Vücudun herhangi bir yerindeki infeksiyon ve inflamasyonun varlığını/şiddetini gösterebilen, kanda ölçülebilir bir takım belirteçler tanımlanmıştır. Bunlar içinde PCT infeksiyona oldukça spesifiktir ve inflamatuvar prosesin takibine olanak tanır. PCT, infeksiyonun ağırlığının belirlenmesinde, hastalığın prognozunun tahmininde ve tedaviye yanıtın tayininde yararlı bir göstergedir.

Çalışmamızda pnömoni olgularının prokalsitonin değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olması bize akciğer tutulum düzeyi ile prokalsitonin ilişkisini gösterebilir.

Çalışmaya alınan olguların PCT değerleri ile CRP ve WBC arasındaki ilişki, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yaşamını yitiren hastaların PCT değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Hastaların PCT değerleri ile hastanede kalış süreleri karşılaştırıldığında sonuç istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Prokalsitonin değeri arttıkça hastaların hastanede kalış süresi artmaktadır. Malignite olgularında da PCT düzeyleri yüksek olarak ölçülmüştür.

Sonuç olarak, çalışmamızdaki bulgulara göre KOAH akut atağı ile başvuran hastalarda çok az bir serumla (20 µl), kısa sürede (<2 saat) sonuç alınabilinen basit bir test olan, serum PCT düzeylerinin ölçümü hastalığın şiddetinin belirlenmesinde, prognoza yönelik tahminde, klinik ve radyolojik korelasyonda, antibiyotik tedavisine karar vermede yol gösterici olabilir. Konunun daha detaylı aydınlatılması için, sürekli kan PCT düzeylerinin ölçüldüğü, saydığımız kısıtlamaların da olmadığı, büyük çaplı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

- 1) Kurnaz N. KOAH Akut Atakta ve Stabil Dönemdeki Olgularda Serum C-Reaktif Protein, Kompleman C3-C4, İmmunglobolin G, A, M ve E Düzeylerinin İnflamasyon Belirteci Olarak Önemi. Uzmanlık Tezi. İstanbul 2006
- 2) Samurkaşoğlu B. Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Saryal SB, Acıcan T (Ed), Ankara. Bilimsel Tıp 2003: 9–20.8
- 3) Yücel H. KOAH Akut Atakta Chlamydophila Pneumoniae ve Mycoplasma Pneumoniae İnfeksiyonunun Yeri. Uzmanlık Tezi. İstanbul 2004
- 4) American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with COPD. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: s77-s120
- 5) European Respiratory Society Consensus Statement. Optimal assesment and management of COPD. Eur Respir J 1995; 8: 1398-1420
- 6) American Thoracic Society. Standards for the Diagnosis and Care of Patients with COPD and Asthma. Am Rev Respir Dis 1986; 136: 225-44.
- 7) Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonarydisease NHLBI / WHO Workshop Report. Global initiative for chronic obstructive lung disease. National institutes of Healt, 2001: 12-25
- 8) Dodurgalı R, Öztürk S, Can H, Atabey F, Kaşkır N, Seçik F, Şentürk A, Poluman A. KOAH ayırıcı tanısı ve evrelemesinin klinik değeri. Türkiye Hastane Tıp Dergisi 51(3):73-75 1997
- 9) Highlights from COPD: Clearing the air. Paris 26-29 May 1999
- 10) Günen H. KOAH Tanım ve Epidemiyoloji. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya
- 11) Busset AS. Risk factors for COPD. Eur Respir Rev 1996; 6. 253-258
- 12) Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global burden of disease study. Lancet 1997; 349:1498-1504
- 13) I.Ü. Cerrahpasa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Toplumdan Edinilen Enfeksiyonlara Pratik Yaklaşımlar. Sempozyum Dizisi No:61 Şubat 2008; s.117-128

- 14) Akıncı N G Amfizemli KOAH Olgularında Stabil Dönemde, Kısa Süreli, Değişen Basınçlarda Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Uygulamasının Spirometrik Değerler Üzerine Etkisi. Uzmanlık Tezi. İstanbul 2005
- 15) Toraks Derneği. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Çavdar T, Ekim N (Ed). Ekim 2000.
- 16) Umut S, Erdinç E. (eds) Epidemiyoloji ve Doğal Gelişim. In: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Toraks Kitapları. Sayı 2. Turgut Yayıncılık İstanbul Ekim 2000; s:11-18
- 17) Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi Ağustos 2000; 1 (2).
- 18) Rijcken B, Britton J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. European Respiratory Monograph 1998;3: 41-72.
- 19) Kocabaş A. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı epidemiyoloji ve doğal gelişim. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Derneği. Ankara 2000; 2: 8-25.
- 20) Gold DR, Wang MPH, Wypij D et al. Effects of cigarette smoking on lung function in adolescent boys and girls. N Engl J Med 1996;335:931-937.
- 21) Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD. Eur Respir J 1999;13: 1109-1114
- 22) Seçik F, Dalar L, Sarıyıldız S, Kaplan Kılıçkesmez N, Güven S, Atabey F, Poluman A. KOAH olgularımızın retrospektif incelemesi. Toraks Derneği 7. Yıllık Kongresi, 28.04-01.05.2004 Belek Özet Kitabı PS:781 s:214
- 23) Saetta M, Timens W, Jeffery PK. Pathology, In; Postma DS, Siafakas NM (ed). Management of Chronic obstructive pulmonary disease. European Respiratory Monograph, 1998: 92–101.
- 24) Şahin F, Dodurgalı R, Seçik F, Karapınar G, Can H, Poluman A. KOAH'luların solunum yolu infeksiyon ataklarında periferik kan T-lenfosit subpopülasyonları. Toraks Derneği 7. yıllık kongresi 28.04-01.05.2004 Belek Antalya Özet PS:774 s:212
- 25) Jeffery PK. Pathology of asthma and COPD: a synopsis. Eur Respir Rev. 1997;7: 43;111-118

- 26) Müller B, Seifart C, Wichert P. Surfactant and Small Airway Diseases. In: Voelkel NF, MacNee W. (eds) Chronic Obstructive Lung Diseases, BC Decker Inc, Hamilton, London 2002; s:175
- 27) Pare PD, Stanford AJ, Bai TR. Pathophysiological processes in COPD. Barnes PJ, Buist AS. The role of anticholinergics in COPD and chronic asthma. 1997. First edition; 19-30.
- 28) Snider GI, Kleinerman J, Thurlbeck WM, Bengali ZH. The definition of emphysema: report of a National Heart and Blood Institute, Division of Lung Diseases, Workshop. Am Rev Respir Dis 1985; 132: 182–185.
- 29) Nagai A, Thurlbeck WM, Scanning electron microscopic observations of emphysema in humans: a descriptive study. Am Rev Respir Dis 1991; 144: 901–908.
- 30) KOAH Çalışma Grubu, Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. Toraks Dergisi, Cilt 1, Ek 2, Ağustos 2000. s:4-22
- 31) Acıcan T. Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Saryal SB, Acıcan T (Ed), Ankara. Bilimsel Tıp Yayınevi 2003: 21–33.
- 32) Fishman AP, Elias JA ve ark. Eds. Fishman's Pulmonary Disease and Disorders. 3rd. Ed, McGraw-Hill, 1998.
- 33) Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) workshop summary. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163(5): 1256– 1276.
- 34) Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: Molecular and cellular mechanisms. Eur Respir J 2003; 22: 672–688.
- 35) Liu AN, Mohammed AZ, Rice WR, ve ark. Perforin-independent CD8(+) Tcell-mediated cytotoxicity of alveolar epithelial cells is preferentially mediated by tumor necrosis faktor-alpha: Relative insensitivity to Fas ligand. Am J Respir Cell Mol Biol 1999; 20: 849–858.
- 36) Yıldırım N. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında kronik solunum yetersizliği döneminin fizyopatolojisi (Sistemik hastalık olarak KOAH). Solunum 2002; 1: 56 65.

- 37) Öztürk S, Kıral F, Dodurgalı R, Poluman A. KOAH'ta erken radyolojik hiperinflasyon bulgusunun belirlenmesinin önemi ve değeri. *Göğüs Hastalıkları Araştırma Dergisi Özel Sayı* 41-45; 1995
- 38) Cherniack NS, Pack AI. Control of ventilation. Fishman AP (ed), *Pulmonary diseases and disorders*. New York, McGraw-Hill, 3rd ed, 1998; 163-176
- 39) Dodurgalı R, Öztürk S, Kıral F. KOAH olgularında almitrin bismesilat tedavisinin etkinliğinin araştırılması. *Göğüs Hastalıkları Araştırma Dergisi Özel Sayı* 47-53; 1995
- 40) Wagner PD. Effect of COPD on gas exchange. Cherniack NS (ed), *COPD*. Philadelphia, WB Saunders Company, 1st ed, 1991; 73-78
- 41) Çetin S, Poluman A, İlker O. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığında kronik hipoksi ile trombosit volüm değişiklikleri arasındaki ilişkinin araştırılması. *Solunum Hastalıkları Dergisi* 3(1): 35-41, 1992
- 42) MacNee W. State of the art: Pathophysiology of cor pulmonale in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 150:Part I 883-852, Part II 1158-1168
- 43) Fishmann AP. Pulmonary hypertension and cor pulmonale. Fishmann AP (ed) *Pulmonary diseases and disorders*. New York, McGraw-Hill, 3rd ed, 1998; 1297-1330
- 44) Fakılı F, Elbek O. KOAH Alevlenmesi ve Sonuçları. *Gaziantep Tıp Dergisi* 2009;15(1):88-91.
- 45) Umut S. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığında Atak. I.Ü. Cerrahpasa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Sempozyum Dizisi No:61 Şubat 2008; s.117-128
- 46) Balkan A. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığında Akut Atak Tedavisi. *European. Respiratory Monograph* 1998;3:169-79
- 47) Everett KD, Bush RM, Andersen AA Amended Description of the Order Chlamydiales, proposal of Parachlamydiaceae and Simkaniaceae fam. nov. each containing one monotypic genus, revised taxonomy of the family Chlamydiaceae, including a new genus and five new species, and standards for the identification of organisms: *Int J. Syst Bacteriol.* 1999;49 Pt. 2:415-40
- 48) Brooks GF, Butel JS, Morse SA. Jawetz, Melnick and Adelberg's *Medical Microbiology*.

Stamford, Connecticut: Appleton and Lange; 1998.

49) Serter D. Virüs Riketsiya ve Klamidya Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1997.

50) Falsey AR, Walsh EE. Transmission of *C. pneumoniae*. *J.Infect Dis.* 1993;168:493-496

51) Gnarpe J, Gnarpe H, Sundelöf B. Endemic prevalence of *Chlamydia pneumoniae* in subjectively healthy persons. *Scand J.Infect Dis.* 1991; 23:387-388

52) Gupta S, Camm AJ. Chronic infection in the etiology of atherosclerosis-the case for *C. pneumoniae*. *Clin Cardiol* 1997; 20:829-836

53) Montes M. High prevalence *C. pneumoniae* infection in children and young adults in Spain. *Pediatr Infect Dis J.* 1992; 11:972-973

54) Moazed TC, Kuo C-C, Patton D, Grayston JT, Campbell LA. Experimental animal models of *Chlamydia pneumoniae* infection. *Am J Pathol* 1996,148:667-676

55) Karnak D, Beder S. Treatment of *Chlamydia pneumoniae* infection and chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Pharmacother* 2002 Oct;3(10):1461-70

56) Kleemola M, Saikku P, Visakarri R, Wang SP, Grayston JT. Epidemics of mild pneumonia caused by TWAR, a new *Chlamydia* organism, in military trainees in Finland. *J Infect Dis* 1988; 157:230-236.

57) Çöplü L. (ed) Modern Tıp Seminerleri: 23, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Güneş Kitabevi Ankara 2002; s:16

58) Grayston JT, Diwan YK, Cooney M, Wang S-P. Community- and hospital-acquired pneumonia associated with *Chlamydia TWAR* infection demonstrated serologically. *Arch Intern Med* 1989; 149:169-173.

59) Hahn DL, Dodge RW, Golubjatnikov R. Association of *Chlamydia pneumoniae* (Strain TWAR) infection with wheezing, asthmatic bronchitis, and adult-onset asthma. *JAMA* 1991; 266:225-230.

60) Blasi F, Legnani D, Lombardo VM, Negretto GG, Magliano E, Pozzoli R, Chiodo F, Fasoli A, Allegra L, *Chlamydia pneumoniae* infection in acute exacerbations of COPD, *Eur Respir J.* 1993 Jan;6(1):19-22.

61) Saikku P, Leinonen M, Tenkanen L, et al. Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Ann Intern Med* 1992; 116:273-278.

- 62) Koyi H, Branden E, Gnarp J, Gnarp H, Arnholm B, Hillerdal G. *C. pneumoniae* may be associated with lung cancer. *APMIS* 1999; 107:828-832
- 63) Kocazeybek B. Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection in lung cancer, a risk factor: a case control study. *J Med Microbiol* 2003; 52:721-726
- 64) Wong KH, Skelton SK, Chan YK. Efficient culture of *C. pneumoniae* with cell lines derived from the human respiratory tract. *J Clin Microbiol* 1992; 30:1625-163
- 65) Patnode, D., S.-P. Wang, and J.T. Grayston. 1990 Persistence of *C. pneumoniae*, Strain TWAR microimmunofluorescent antibody, p.406-409. In W.R. Bowie, H.D. Caldwell, R.P. Jones, et al. (ed) *Chlamydial infectious*. Cambridge University Press, Cambridge, England
- 66) Dowell SF, Peeling RW, Boman J, et al. and the *Chlamydia pneumoniae* Workshop Participants. Standardizing *Chlamydia pneumoniae* assays: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention (USA) and the laboratory centre for disease control (Canada). *Clin Infect Dis* 2001;33:492-503
- 67) Jackson LA, Grayston JT. *Chlamydia pneumoniae*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000:2007-2014.
- 68) Karaarslan A, Boyacıoğlu İ, Özdemir Ö. *M.pneumoniae*'nin insan alveolar makrofajlarına tutunması. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2000. Cilt 53, Sayı 2, s 95-98.
- 69) Abigail A. Solyers and Dixie D. Whitt (eds). *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae*. In: *Bacterial Pathogenesis A Molecular Approach* s:322-s:331
- 70) Baum SG. *Mycoplasma pneumoniae* and atypical pneumonia. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone; 1995:1704.
- 71) *Mycoplasma Infection; The Analyst TM*
- 72) Eraksoy H. Mikoplazma pnömonileri. Topçu A, Söyletir G, Doğanay M(editörler). *İnfeksiyon Hastalıkları*. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri; 1996:379.
- 73) Samuel Louie, M. D. *Acute Bronchitis & Acute COPD Exacerbation*

- 74) Koneman WE, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997:857.
- 75) Tamara Tuuminen, Sirpa Varjo, Heidi Ingman, Theodor Weber, Jarmo Oksi, and Matti Viljanen, Prevalence of Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae Immunoglobulin G and A Antibodies in a Healthy Finnish Population as Analyzed by Quantitative Enzyme Immunoassays, Clin. and Diag. Lab. Immun., Sept. 2000, p. 734-738, Vol. 7, No. 5
- 76) Ekim N, Köktürk O, Arseven O ve ark. Toplum Kökenli Pnömoni: Tanı ve Tedavi Rehberi. Klimik Derg. 1998; II (Özel Sayı):4.
- 77) Çelebi G, Taştan Y. Bakteriyel enfeksiyonlar için yeni bir gösterge; Prokalsitonin Procalcitonin as a marker of bacterial infection. Türk Pediatri Arşivi 2002 37: 186-193
- 78) Yasmin D. Ortopedide kırık cerrahisinde postoperatif enfeksiyon takibinde prokalsitonin yeni bir tanı ve takip kriteri midir? Uzmanlık tezi. İstanbul 2005.
- 79) Fong Y, Lowry S. Tumor necrosis factor in pathophysiology of infection and sepsis. Clin Immunol Immunopathol 1990 May; 55(2): 157-70.
- 80) Michie HR, Manogue KR, et all. Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. N Engl J Med 1988 Jun 9; 318(23): 1481-6.
- 81) Old LJ. Tumor necrosis factor (TNF). Science 1985 Nov 8; 230 (4726): 630-2.
- 82) Calandra T, Baumgartner JD, et all. Prognostic values of tumor necrosis factor/cachectin, interleukin-1, interferon in serum of patients with septic shock. J Infect Dis 1990 May; 161 (5): 982-7.
- 83) Dinarello CA. Interleukin-1. Rev Infect Dis 1984; 6: 51-95.
- 84) Saez-Lorens X, Lagrutta F. The acute phase reaction during bacterial infection and its clinical impact in children. Pediatr Infect Dis J 1993 Jan; 12(1): 83-7.
- 85) Dinarello CA. Interleukin 1 and the pathogenesis of the acute phase response. N Engl J Med 1984; 311: 1413-8.
- 86) Dinarello CA. The proinflammatory cytokines interleukin 1 and tumor necrosis factor and treatment of the septic shock syndrome. J Infect Dis 1991 Jun; 163 (6): 1177-84.
- 87) Kishimoto T. The biology of interleukin-6. Blood 1989; 74: 1-14.

- 88) Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunology Today* 1994 Feb; 15(2):81-8.
- 89) Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 735-47.
- 90) Hutchinson WL, Koe GW, Frochlich M, ve ark. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: Age-related values in the adult general population. *Clin Chem* 2000; 46: 34-38.
- 91) Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein, in health and disease. *J Clin Invest* 1993; 91: 1351-1357.
- 92) Kushner I, Rzewnicki DL. The acute phase response In: Mackowiak PA (Ed). *Fever basic mechanisms and management 2nd (Eds)*. Philadelphia: Lipincott- Raven, 1997: 165-176.
- 93) Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, ve ark. Absence of diurnal variation of CRP concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001; 47: 426-430.
- 94) Morley JJ, Kushner I. Serum C-reactive protein levels in disease. *Ann NY Acad Sci*. 1982; 389: 406-418.
- 95) Ertuğrul Ö, Ertuğrul M.B. Prokalsitonin ve İnfeksiyon. *Klimik Dergisi*. Cilt 18, Sayı:2, 2005, s:59-62
- 96) Meisner M. Procalcitonin: a new innovative infection parameter biochemical and clinical aspects. In: Meisner M, ed. *Biochemistry*. Stuttgart: Brahms Diagnostica; New York. 2000: 15
- 97) Aouifi A, Piriou V, Blanc P, et al. Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *Br J Anaesth* 1999; 83:602-7
- 98) Oczenski W, Fitzgerald RD, Schwarz S. Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period. *Eur J Anaesthesiol* 1998; 15: 202-9
- 99) Steinwald PM, Whang KT, Becker KL, Snider RH, Nylen ES, White JC. Elevated calcitonin precursor levels are related to mortality in an animal model of sepsis. *Crit Care (Lond)* 1999; 3: 11-6

- 100) Nylen ES, Whang KT, Snider RH, Jr, Steinwald PM, White JC, Becker KL. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med* 1998; 26: 1001-6
- 101) Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1605-8
- 102) De Werra I, Jaccard C, Corradin SB, et al. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 1997; 25: 607-13
- 103) Meisner M, Lohs T, Huettemann E, Schmidt J, Hueller M, Reinhart K. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18: 79-87
- 104) Monneret G, Labaune JM, Isaac C, Bienvenu F, Putet G, Bienvenu J. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatr* 1997; 86: 209-12
- 105) Demirdağ K, Özden M, Gödekmerdan A, Cihangiroğlu M, Kalkan A. Sepsis olgularında prokalsitonin, TNF-alfa ve C-reaktif protein düzeylerinin değerlendirilmesi. *Klimik Derg* 2003; 16(1): 21-24
- 106) Meisner M, Brunkhorst FM, Reith HB, Schmidt J, Lestin HG, Reinhart K. Clinical experiences with a new semi-quantitative solid phase immunoassay for rapid measurement of procalcitonin. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 989-95
- 107) Türker G, Balbay Ö A. Yeni Bir İnfeksiyon Belirteci Olarak Prokalsitonin ve Solunum Hastalıklarındaki Önemi. *Solunum Hastalıkları* 2000; 11: 321-327
- 108) Gerard Y, Hober D, Assicot M, et al. Procalcitonin as a marker of bacterial sepsis in patients infected with HIV-1. *J Infect* 1997; 35: 41-6.
- 109) Benador N, Siegrist CA, Genderel D, et al. Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis. *Pediatrics* 1998; 102: 1422-5.
- 110) Öztürk T, Egemen A. Birinci Basamakta Bir Laboratuvar Testi: Eritrosit Sedimentasyon Hızı. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 2003, cilt 12, sayı 10, s 383
- 111) Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2002;20: 1-9.8

- 112) Kushner I, Rzewnicki DL. The acute phase response: General aspects. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994;8:513-530.
- 113) Taşdelen N F, Bayram N, Portakal O A, Dokuzoğuz B. Yoğun Bakım Ünitesinde Sepsis ve SIRS Olgularında Prokalsitoninin Tanıdaki Rolü. *Yoğun Bakım Dergisi* 2003;3(1):43-47
- 114) Genç H. Çocukluk çağı enfeksiyonlarının tanı ve takibinde prokalsitonin, neopterin ve CRP' nin yeri. Uzmanlık tezi. Isparta 2003
- 115) Taşçı C, Balkan A, Karadurmuş N, İnal S, Kılıç S, Özkan M, Bilgiç H, Ekiz K. The Importance of Serum Procalcitonin Levels in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations *Turk J Med Sci* 2008; 38 (2): 139-144 TÜBİTAK
- 116) Sin Don D, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? *Circulation* 2000;107:1511-9.
- 117) Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin Don D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: A systematic review and a metaanalysis. *Thorax* 2004;59: 574-80.
- 118) Poyrazoğlu M H, Per H, Öztürk M, Bingöl N, Üzümk. Çocukluk çağı pnömonilerinde serum prokalsitonin düzeyleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2002; 46: 169-176
- 119) Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM. Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res* 1996; 1:331-333.
- 120) Ortatatlı M, Dizer U, Beker C.M, Özgüven V. Ciddi Bakteriyal İnfeksiyonların Tanı ve Takibinde Prokalsitonin. *Kocatepe Tıp Dergisi* 7: 23-30 / Ocak 2006 Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi
- 121) Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341:515-518.
- 122) De Werra I, Jaccard C, Corradin SB, et al. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: Comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 1997;25:607-13.
- 123) Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonca A, Vincent JL. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27: 498-504

- 124) Müller B, Becker KL, Schachinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28: 977-83
- 125) Müller B, Prat C. Markers of acute inflammation in assessing and managing lower respiratory tract infections: focus on procalcitonin. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 (Suppl 9): 8-16.
- 126) Toikka P, Irjala K, Juven T, Virrki R, Mertsola P, Leinonen M et al. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin 6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 598-602.
- 127) Zarka V, Valat C, Lemarie E, Boissinot E, Carre P, Besnard JC et al. Serum procalcitonin and respiratory tract infections. *Rev Pneumol clin.*1999;55(6):365-9.
- 128) Hedlund J, Hansson L O. Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels in Community-Acquired Pneumonia: Correlation with Etiology and Prognosis. *Infection* 28 · 2000 · No. 2
- 129) Lorrot M, Moilin F, Coste J. Procalcitonin in pediatric emergencies: comparison with CRP, IL-6 and interferon alfa in the differentiation between bacterial and viral infections. *Presse Med* 2000;29 (3):128-34.
- 130) Jereb M, Kotar T. *Wiener Klinische Wochenschrift*. Usefulness of procalcitonin to differentiate typical from atypical community-acquired pneumonia. 2006 Apr; 118(5-6):170-4
- 131) Chang C, Yao WZ, Chen YH, Liu ZY, Zhang XW. The changes and clinical implications of serum procalcitonin in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Zhoungha Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2006; 29(7): 444-7.
- 132) Chang C, Yao WZ, Chen YH, Liu ZY, Zhang XW. Value of serum procalcitonin in diagnosing bacterial lower respiratory tract infections in people with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Beijing Da Xue Xue Bao* 2006; 38(4): 389-92.
- 133) Ece F, Kılıçkan L. Solunum Yetmezliği ile Yoğun Bakıma Yatırılan KOAH Hastalarında İnfeksiyonu Değerlendirmede CRP ve Prokalsitoninin Etkisi *Türkiye Klinikleri Arch Lung* 2009;10(1):13-7
- 134) Sheldon J, Riches PG, Soni N, et al: Plazma neopterin as an adjunct to C-reactive protein in assessment of infection. *Clin Chem* 1991;37:2038-42.

- 135) Gendrel D, Assicot M, Raymond J, C et al: Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr* 1996;128:570-3.
- 136) Oberhoffer M, Bögel D, Meier-Hellmann A, Vogelsang H, Reinhart K. Procalcitonin is higher in non-survivors during the clinical course of sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intens Care Med* (Abstract) 1996; 22:A245.
- 137) Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, Fosse JP, Cupa M, Hoang P, Cohen Y. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2004 May;32(5):1166-9.
- 138) Boussekey N, Leroy O, Georges H, Devos P, d'Escrivan T, Guery B. Diagnostic and prognostic values of admission procalcitonin levels in community-acquired pneumonia in an intensive care unit. *Infection*. 2005 Aug;33(4):257-63.
- 139) Pinto-Plata VM, Müllerova H, Toso JF, et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax* 2006;61:23-8.
- 140) Heper Y, Akalın EH, Mıstık R, Akgül S, Tore O, Goral G et al. Evaluation of serum C-reactive protein, procalcitonin, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-10 levels as diagnostic and prognostic parameters in patients with community-acquired sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006 Aug; 25(8): 481-91.