

Amfizem ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Akılcı Antibiyotik Tedavisi

Çiğdem Kader



Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH); zararlı gaz ve partiküllere karşı havayolları ve akciğerin artmış kronik inflamatuvar yanıtı ile ilişkili ve genellikle ilerleyici özellikteki kalıcı hava akımı kısıtlanması ile karakterize, yaygın, önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır [1]. Geçmişte bu hastalık için kronik bronşit ve amfizem terimleri sıklıkla kullanılmıştır. Klinik olarak KOAH tanısı almış hastaların hemen tümünde alveoler harabiyet (amfizem) ve iletilen havayollarında kronik bronşitle uyumlu patolojik değişimler birlikte bulunduğundan bu terminoloji terk edilmiştir [2]. Amfizem patolojik olarak alveol duvarlarında harabiyet ve deformasyon sonucu hava boşluklarında anormal genişleme şeklinde tanımlanır. Amfizemin şiddeti aynı derecede havayolları obstrüksiyonu olan KOAH'lı hastalarda değişkenlik gösterir. Kronik bronşit klinik ola-

DOI: 10.4328/DERMAN.4600

Received: 09.05.2016

Accepted: 17.05.2016

Published Online: 21.05.2016

Corresponding Author: Çiğdem Kader, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, 66200, Yozgat, Türkiye.

E-Mail: dr_cigdemtr@yahoo.com

rak kalıcı öksürük ve balgam çıkarma ve patolojik olarak santral havayollarında mukus bezlerinde anormal genişleme olması şeklinde tanımlanır. Bir dönem kronik bronşitin KOAH gelişiminde anahtar faktör olduğu düşünülmüştür, ama şimdi KOAH'ta havayolu direncindeki artışın distal havayollarında (küçük havayolu hastalığı) oluşan çeşitli patolojik değişimlerle ilişkili olduğu bilinmektedir [2]. Alevlenmeler ve komorbiditeler KOAH hastalığının şiddetine katkıda bulunur [1]. KOAH hastalığının en sık görülen semptomları nefes darlığı, kronik öksürük ve kronik balgam çıkarmadır. KOAH genellikle komorbiditelerle birlikte dir. Kardiyovasküler hastalıklar, metabolik hastalıklar ve akciğer kanseri en sık görülen komorbiditelerdir. Genellikle kış aylarında oluşan, semptomlarda artış ve akciğer fonksiyonlarında azalma ile kendini gösteren alevlenmeler, komorbiditeler gibi hastalığın sonuçları üzerinde büyük etkiye sahiptirler.

Solunum sistemi enfeksiyonları KOAH'ın seyrini ve patogenezini en az iki şekilde etkiler. Viral ve bakteriyel enfeksiyonlar alevlenmelerin en önemli nedenidir. Hava akımı obstrüksiyonu ilerledikçe, alevlenmelerin sıklığı da büyük oranda artar. Alt solunum yollarının solunumsal patojenlerle kolonizasyonu ve kronik enfeksiyonu stabil KOAH'lı hastalarda inflamasyonun şiddetlenmesine ve sürmesine neden olabilir. Hastalık şiddetlendikçe, kronik bakteriyel kolonizasyon ve enfeksiyonun sıklığı artar.

KOAH'ta solunumsal semptomların alevlenmesi sık görülür. Alevlenmelerin başlıca nedenleri; bakteriyel veya viral enfeksiyonlar, çevresel kirleticiler veya bilinmeyen nedenlerdir. Pnömoni, tromboemboli ve kalp yetmezliği gibi durumlar, alevlenmeye benzer bir tablo oluşturabildikleri gibi, varolan bir alevlenmeyi şiddetlendirebilirler.

KOAH alevlenmesi; hastanın solunum yolu semptomlarında günlük gözlemlenen normal değişikliğin ötesinde ve ilaç değişikliğine yol açan bir kötüleşme ile karakterize akut olay olarak tanımlanmıştır. Temel alınan kriter bazal nefes darlığı, öksürük ve/veya balgam çıkarma semptomlarındaki akut değişikliklerdir [1].

KOAH alevlenmelerinde; %50-70 oranında trakeobronşiyal enfeksiyonlar (bakteriyel etkenler %40-50 , viral etkenler %30-40, atipik bakteriyel etkenler %5-10), %10 oranında hava kirliliği sorumlu tutulmakla birlikte, %30'unda etioloji belirlenmemektedir. Enfeksiyon etkeni olarak *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, Enterobacteriaceae ailesi üyeleri , *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia pneumoniae*, rhinovirus, respiratuar sinsityal virus (RSV), influenza, adenovirus, parainfluenza, coronavirus görülebilmektedir (Tablo 1) 3). Potansiyel olarak

Tablo 1. KOAH alevlenmelerinde enfeksiyöz etkenler

Mikrobiyolojik etken tipleri	Enfeksiyöz alevlenmelerdeki oranı	Etkenler	Etken tipi içindeki oranlar
Bakteriyel etkenler	%40-50	<i>Tiplendirilemeyen</i>	%30-50
		<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	
		<i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pseudomonas spp*</i> ve	%15-20
		<i>Enterobacteriaceae*</i>	%15-20
		<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	
		<i>Haemophilus hemolyticus</i>	
Viral etkenler	%30-40	<i>Rhinovirus</i>	%40-50
		<i>RSV</i>	%10-20
		<i>Influenza</i>	%10-20
		<i>Parainfluenza</i>	%10-20
		<i>Coronavirus</i>	%10-20
		<i>Adenovirus</i>	%5-10
Atipik bakteriyel etkenler	%5-10	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	%90-95
		<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	%5-10

*Çok ağır KOAH, bronşektazinin eşlik ettiği, tekrarlayan alevlenmeleri olan KOAH'lılarda daha sıklıkla izole edilirler

Tablo 2. Enfektif KOAH alevlenmelerinde antibiyotik tedavi önerileri

Grup	Alevlenme ve hastanın özellikleri	Olası etkenler	İlk seçenecek oral antibiyotikler ¹	Diğer seçenekler ¹	Parenteral tedavi seçenekleri
A	Hafif ve basit alevlenme (solunum yetmezliği ve ciddi obstrüksiyon yok, eşlik eden komorbidite yok, son 1 yıl içinde üç yada daha az alevlenme, son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı yok)	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>C. pneumoniae</i> ² Virüsler	Amoksisilin ³ Beta-laktam + beta-laktamaz inhibitörü ² Kuşak sefalosporinler ⁴ Makrolidler ^{2,5}		
B	Orta- ağır şiddette, komplike alevlenme (tedavi başarısızlığı için risk faktörü var. <i>P.aeruginosa</i> için risk faktörü yok)	Grup A bakteriler Beta laktamaz üreten bakteriler Enterik Gram (-) bakteriler (<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> vb)	Betalaktam+ betalaktamaz inhibitörü veya 2.ve3. kuşak sefalosporinler ⁶	Solunum yolu etkenlerine etkili florokinolonlar (gemifloksasin, levofloksasin, mok-sifloksasin) ⁷	Beta-laktam+beta laktamaz inhibitörü 2. ve3. Kuşak sefalosporinler Solunumsal florokinolonlar
C	Grup B bakteriler <i>P.aeruginosa</i> ESBL(+) EGNB	<i>P.aeruginosa</i> 'ya etkili florokinolon ⁸ (siprofloksasin)	<i>P.aeruginosa</i> 'ya etkili florokinolon ⁸ (siprofloksasin)		<i>P.aeruginosa</i> 'ya etkili beta-laktam antibiyotikler ⁸)

¹Sıralamada öncelik yoktur

²Metin içinde de belirtildiği gibi, alevlenmelerde serolojik olarak serolojik olarak saptanmasına karşın, atipik bakterilerin gerçek bir enfeksiyon etkeni olup olmadığı net değildir, antimikrobiyal tedavide kapsanmasının gerekliliği konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır.

³Balgam kültürü sonrasında penisilin duyarlı *S. pneumoniae* veya beta laktamaz üretmeyen bakteri olması durumunda amoksisilin verilmelidir. Ampisilinin biyoyararlanımının amoksisiline göre daha düşük olduğu unutulmamalıdır.

⁴Sefuroksim aksetil ve sefprozil *H. influenzae*'ye karşı en etkin 2. kuşak sefalosporinlerdir.

⁵*H. influenzae*'ye karşı en etkili makrolid azitromisin, *S. pneumoniae*'ye karşı en etkili ise klaritromisindir.

⁶ Üçüncü kuşak non-pseudomonal sefalosporinler; seftriakson, sefotaksim

⁷Son üç ay içinde beta-laktam kullanan ya da penisilin allerjisi olan hastalarda ilk seçeneklerdir. Bu florokinolonlar, alevlenme etkenlerine etkinlik düzeylerinin yüksek olması, akciğer dokusu ve solunum yolu sekresyonlarında yüksek konsantrasyonlara ulaşmaları ve iyi bakteriyel eradikasyon sağlamaları nedeniyle ilk

seçenek olarak düşünülebilirler. Ancak kullanım sıklığının artmasının direnç gelişme riskini arttırabileceği unutulmamalıdır.

⁸Bu hastalarda balgam kültür-antibiyoqramı yapılması önerilir. Etkene ve direnç sonuçlarına göre, başlanan ampirik tedavi yeniden düzenlenebilir, daha dar

spektrumlu bir ilaç seçilebilir.

Tablo 3. KOAH alevlenmelerinde tedavi başarısızlığı/erken nüks için risk faktörleri

- Komorbiditelerin (özellikle kalp hastalığı) bulunması
- Ağır KOAH (FEV1 <%50)
- Son 1 yıl içinde üçten fazla alevlenme
- Son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı

Tablo 4. Bronşektazinin eşlik ettiği KOAH alevlenmelerinde *P. aeruginosa* için risk faktörleri

- Son bir ay içinde hastaneye yatış
- Son 1 yılda dört ya da daha fazla sayıda ya da son bir ay içinde antibiyotik kullanımı
- Ağır (solunum yetmezliğine neden olan) alevlenme
- Önceki alevlenmede veya stabil dönemde balgamda *P. aeruginosa* saptanması

patojen bakteriler; hafif alevlenmelerde balgam kültürlerinde %30 oranında saptanırken, solunum desteği gereken alevlenmelerde %70 oranında saptanmaktadır [3]. Solunum patojenlerinin; hastalığın stabil döneminde de solunum yollarında kolonize olarak bulunmaları nedeniyle, enfeksiyon etkenlerinin alevlenmelerdeki rolü tartışmalıdır.

Ancak bronkoskopik çalışmalarda, hastaların yaklaşık yarısında alevlenme sırasında, alt solunum yollarında stabil döneme göre daha yüksek konsantrasyonlarda bakteri bulunduğu gözlemlenmiştir [4].

KOAH alevlenme şiddetinin değerlendirilmesinde Anthonisen ve arkadaşlarınınca yapılan sınıflama önerisi antibiyotik tedavi endikasyonunun belirlenmesinde kullanılmaktadır. Buna göre ciddi alevlenmelerde nefes darlığı, balgam miktarı ve balgam pürülansında artış şeklinde üç temel özellik varken (Tip 1), orta derecede bir alevlenmede (Tip 2) bunlardan ikisi yer alır. Hafif bir alevlenmede (Tip 3) ise, bu üç özellikten birine eşlik eden, yakın zamanda üst solunum yolu enfeksiyonu veya ateş veya "wheezing, öksürük, solunum hızı veya nabız hızında artma" gibi özelliklerden en az biri söz konusudur [5].

Anthonisen ve ark.'ı antibiyotik endikasyonunu belirleme açısından en sık referans alınan bu çalışmalarında hastalar ı antibiyotik alan ve plasebo uygulanan olarak randomize ederek; hafif derecede alevlenmelerde (Tip 3) antibiyotik ve plasebo alan grupta klinik olarak bir fark olmazken, orta derecede alevlenmelerde (Tip 2) klinik olarak sınırlı, ancak istatistiksel olarak anlamsız, ciddi alevlenmelerde ise (Tip 1) klinik ve istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlemiştirler [5].

Aynı konuda yapılan bir başka çalışmada, antibiyotik endikasyonunu belirleyen temel kriterin balgam pürülansı olduğu gösterilmiştir [6]. Bu çalışmada; balgam kültüründe üreme olan 86 olgudan 73'ünde ve kantitatif kültüründe >107 cfu düzeyinde üreme olan 71 olgudan 67'sinde balgamın pürülan olduğu saptanmıştır (duyarlılık %84-94, özgüllük %77-84). Bu nedenle, üç semptomun tümüne sa-

hip hastalara antibiyotik tedavisi başlanması, iki semptomu olanlarda antibiyotik seçeneğinin dikkate alınması, bu iki semptomdan biri balgam pürülansı ise, antibiyotik verilmesi önerilmektedir. Diğer bir anlatımla, tek bir semptomu olan ve balgam pürülansı olmayan hastalarda antibiyotik kullanılmamalı, enfeksiyon dışı nedenler gözden geçirilmelidir.

Hastane yatışı gerektiren alevlenmelerde antibiyotik tedavisi , balgam pürülansından bağımsız olarak önerilmektedir [7].

KOAH alevlenme nedeniyle hastaneye yatırılarak tedavi alan 53900 hastanın retrospektif değerlendirildiği bir çalışmada ; hastaların %85'inin antibiyotik tedavisi aldığı, %15'ine ise verilmediği anlaşılmıştır. Bu çalışma sonuçlarına göre hastanede kalış süresi ve mortalite oranları başta olmak üzere bazı sonuçların antibiyotik alan grupta daha iyi olması hastaneye yatış gerektiren olgularda antibiyotik uygulanmasının balgam pürülansından bağımsız olarak uygun olabileceği sorusunu akla getirmektedir [8].

Bir başka çalışmada ; alevlenme nedeniyle mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda, antibiyotik verilmediğinde, mortalitenin arttığı ve hastane kökenli pnömoni gelişme riskinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle, mekanik ventilasyon uygulanan ciddi alevlenmesi olan hastalara da antibiyotik verilmesi gerekmektedir [9]. Balgamda Gram boyama ile bakteri görülmesi, solunum fonksiyonlarında düşme, son bir yıl içerisinde 2 ve daha fazla alevlenme öyküsü özelliklerinden üçünün varlığında antibiyotik tedavisinin verilmesi, hiçbirisinin olmaması durumunda verilmemesi önerilmektedir. (Hiçbirinin olmaması %100 negatif prediktif özelliğe sahiptir (COPE çalışması) [10].

Buna karşın, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014 rehberi, üç temel semptomu (dispne, balgam miktarında ve balgam pürülansında artış) sahip olan hastalarda (Kanıt B), birisi balgam pürülansında artış olmak üzere iki temel semptomu olanlara

(Kanıt C) ve invaziv veya noninvaziv mekanik ventilasyona gereksinim duyulan hastalara antibiyotik tedavi verilmesini önermektedir (Kanıt B). Aynı rehber, antibiyotik tedavi süresinin 5-10 gün olmasını uygun görmektedir (Kanıt D). Prokalsitonin pahalı bir yöntem olmakla birlikte, serum düzeyi bakteriyel nedenlere bağlı alevlenmelerde arttığı için viral nedenlerden ayırt etme noktasında ve antibiyotik tedavisi kararında yararlı olan bir belirteçtir. 2012'de Cochrane meta-analizinde, KOAH alevlenmelerinin de dahil edildiği akut solunum enfeksiyonlarında prokalsitonin kullanıldığında; mortalite veya tedavi başarısızlığında artış olmadan antibiyotik kullanımında azalma olduğu bildirilmiştir [11]. Alevlenmelerde en sık etken olan bakteriler; *H. influenzae*, *S. pneumoniae* ve *M. catarrhalis*'tir. Ancak ciddi hava yolu obstrüksiyonu, hipoksemisi, malnütrisyonu, sık hastaneye yatış ve/veya antibiyotik kullanım öyküsü ve komorbiditesi olan olgularda; enterik Gram (-) bakteriler ve *Pseudomonas aeruginosa* artan sıklıkta izole edilmektedir [9,12-15].

Son yıllarda, *Chlamydia pneumoniae* ve *Mycoplasma pneumoniae*'nin KOAH alevlenmelerinin önemli bir bölümünden (%4-34) sorumlu olabileceğine ilişkin çalışmalar yayımlanmış olmakla birlikte, tüm bu çalışmalarda tanı serolojik yöntemlerle konulmuştur. İzleyen dönemde moleküler yöntemlerin (PCR= polimeraz zincir yöntemi) kullanıldığı araştırmalarda atipik bakteriler saptanmamıştır [16]. Ayrıca, alevlenmelerde atipik bakterilere yönelik antibiyotik kullanımının klinik sonuçları değiştirmedeği gözlenmiştir [17,18]. Seemungal ve ark. KOAH alevlenmelerinin %64'ünde alevlenmeden 18 gün önce semptomatik soğuk algınlığının eşlik ettiğini, rhinovirüsün %58 oranında en sık saptanan solunum virüsü olduğunu, dispne ve nezle birlikteliğinde alevlenmelerinin iyileşme süreçlerinin daha uzun olduğunu bildirmişlerdir. RSV, KOAH'ta stabil dönemde de nazal örneklerde saptanabilir ve bu hastalarda inflamasyon daha fazladır. Influenza virüsünün kısmen az oranda olması aşılama ile ilişkili düşünülmüştür [19]. Virüsler, enfektif KOAH alevlenmelerinin %15-40'undan

sorumlu tutulmaktadır. Bu enfeksiyonların önemli bir bölümü bakterilerle birlikte bulunmaktadır [20,21].

Viral enfeksiyon, izleyen dönemde bakteriyel enfeksiyon gelişmesini kolaylaştırabilmekte ya da kolonize olan bakterilerin sayısının artmasına neden olabilmektedir [9,22]. Antibiyotik tedavileri KOAH alevlenmelerinin nüksünü de anlamlı düzeyde azaltmaktadır. Antibiyotikler genel olarak, hava yolu obstrüksiyonunun ve alevlenmenin şiddetli olduğu olgularda, daha yararlı olmaktadır [9,23]. Tedavi başarısızlığı ve alevlenmenin tekrarlama riski yüksek olan olgularda, daha yoğun antibiyotik tedavisi önerilmektedir [24]. Bu risk faktörleri; ileri yaş (>65), ciddi hava yolu obstrüksiyonu (FEV1 <%50), önceki yılda üçten fazla alevlenme öyküsü ve komorbiditeler olarak belirtilmektedir (özellikle kalp hastalığı) [9,25]. Bu hastalarda yapılmış birkaç çalışmada; moksifloksasin, levofloksasin (750 mg/gün) ya da gemifloksasin kullanımı ile diğer antibiyotikler (amoksisilin, amoksisilin-klavulanik asid, azitromisin, klaritromisin) karşılaştırıldığında, klinik başarı oranında farklılık olmamakla birlikte, semptomlarda daha hızlı düzelleme, daha yüksek oranda bakteriyel eradikasyon ve buna bağlı olarak bir sonraki alevlenmeye dek geçen sürede uzama gözlenmiştir [9,26-31]. Uluslararası rehberlerde; hafif alevlenmelerde per-oral ampisilin, amoksisilin, doksisisiklin önerilmektedir [32]. Ancak bilindiği gibi, bu grupta temel etkenler arasında *H. Influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* bulunmaktadır ve ülkemizde bu bakterilerin beta-laktamaz üretme oranları sırasıyla, %15-90 dolaşındadır. Ayrıca orta düzeydeki penisilin direnci nedeniyle, ampisilin kullanan olgularda alevlenme nüksünün anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır [33]. Hastaların klinik özelliklerine göre tedavi önerileri Tablo 2’te sunulmuştur [34].

KOAH alevlenmelerinde tedavi başarısızlığı/ erken nüks için risk faktörleri Tablo 3’da gösterilmiştir [9].

Bronşektazinin eşlik ettiği KOAH alevlenmelerinde *P. aeruginosa* için risk faktörleri ise Tablo 4’de verilmektedir [9].

Aşılama

ABD'de 6 aydan büyük tüm bireylere influenza aşısının uygulanması önerilirken, ülkemiz için belli risk faktörü olan bireylerde yıllık olarak uygulanması önerilmektedir. KOAH bu risk faktörleri arasında yer almaktadır. İnfluenza aşısı KOAH'lı hastalarda hastaneye yatışı gerektiren alt solunum yolu enfeksiyonlarını ve ölümleri azaltabilmektedir. 23 valan polisakkarid pnömokok aşısı 65 yaş ve üzerindeki bireylerde, aynı zamanda genç yaşta olmasına rağmen özellikle kardiyak hastalık gibi komorbid hastalığı olan bireylerde önerilmektedir. Ayrıca, < 65 yaş ve FEV1'i %40'ın altında olan bireylerde, toplumda gelişen pnömoni insidansını azalttığını gösterilmiştir. 13 valan konjuge pnömokok aşısının, ortak olan serotiplerde en az 23 valan polisakkarit pnömokok aşısı kadar etkili olduğu, birçok yönden de üstün olduğu vurgulanmaktadır [35,36].

AŞILARLA İLGİLİ SAĞLIK UYGULAMA TEBLİĞİNDE BULUNAN MADDELER

2.4.3 - Finansmanı sağlanan kişiye yönelik koruyucu sağlık hizmetleri

2.4.3-A- Sağlık Bakanlığı "Genişletilmiş Bağışıklama Programı" kapsamına dahil olmayan aşı bedelleri; kronik böbrek yetmezliği, kistik fibrozis, KOAH, kanser, HIV/AIDS enfeksiyonu, splenektomi olanlar ve immünsupresif tedaviye bağlı olarak bağışıklık durumu olumsuz etkilendiği için enfeksiyon hastalıklarının daha ağır seyrettiği yüksek riskli kişilerin bu durumlarını belgeleyen sağlık raporuna istinaden karşılanır [36].

2.4.3-B- Grip aşısı bedeli; 65yaş ve üzerindeki kişiler ile yaşlı bakımevi ve huzurevinde kalan kişilerin bu durumlarını belgelendirmeleri halinde sağlık raporu aranmaksızın; astım dâhil kronik pulmoner ve kardiyovasküler sistem hastalığı olan erişkin ve çocuklar, diyabet dâhil herhangi bir kronik metabolik hastalığı, kronik renal disfonksiyonu, hemoglobinopatisi veya immün yetmezliği olan veya immünsupresif tedavi alan erişkin ve çocuklar ile 6 ay -18 yaş arasında olan ve uzun süreli asetil salisilik asit tedavi-

si alan çocuk ve adolesanların hastalıklarını belirten sağlık raporuna dayanılarak tüm hekimlerce reçete edildiğinde yılda bir defaya mahsus olmak üzere karşılanır [36].

2.4.3-C- Pnömonok aşısı bedeli (polisakkarit); iki yaş üstü çocuklarda ve erişkinlerde, aspleni, dalak disfonksiyonu, splenektomi (medikal, cerrahi ve otosplenektomi) yapılan veya planlanan olgular, orak hücre hastalığı, çölyak sendromu, immünsupresif tedavi, radyasyon tedavisi, organ transplantasyonu ve HIV tüm evreleri dahil tedaviye veya hastalıklara bağlı immün yetmezlik ve immün baskılanma durumları, kronik renal hastalık ve nefrotik sendrom, kronik kalp hastalıkları, astım dahil kronik akciğer hastalıkları, siroz dahil kronik karaciğer hastalıkları, diyabet dahil herhangi bir kronik metabolik hastalığı, hemoglobino-pati, doğuştan ve edinilmiş kranial defektler ve dermal sinüsler dahil beyin omurilik sıvısı sızıntısına sebep olan durumlarda, hastalıklarını belirten sağlık raporuna dayanılarak tüm hekimlerce reçete edilmesi halinde 5 yılda bir karşılanır. 65 yaş ve üzerindeki kişilere rapor aranmaksızın beş yılda bir defa olmak üzere bedelleri ödenir [36].

Kaynaklar

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: updated 2015. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015_Sept2.pdf
2. Dennis E. Niewohner DE. Türkçe çeviri: Saryal S. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. In: Goldman L, Schafer AI, editors, Ünal S, Türkçe çeviri editörü. Türkçe Goldman's Cecil Medicine 24. Baskı.2015.p.537-48.
3. Siddiqi A, Sethi S. Optimizing antibiotic selection in treating COPD exacerbations. International J COPD 2008;3:31-44.
4. Sethi S. Bacteria in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Phenomenon or Epiphenomenon? Proc Am Thorac Soc 2004;1:109-14.
5. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med 1997, 106:196-204.
6. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. Chest 2000;117:1638-45.
7. Rothberg MB, Pekow PS, Lahti M, Brody O, Skiest DJ, Lindenauer PK. Antibiotic therapy and treatment failure in patients hospitalized for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. JAMA 2010;303:2035-42.
8. Stefan MS, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Lindenauer PK. Association bet-

ween antibiotic treatment and outcomes in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD treated with systemic steroids. *Chest* 2013;143:82-90.

9. Sayiner A, Polatlı M, Çöplü L. Türk Toraks Derneği Akut Bronşit ve KOAH ve bronşektazi Alevlenmelerinde Antibiyotik Tedavisi Uzlaş Raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2009;10:3-7.

10. Van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van Herwaarden C, Hendrix R. Clinical predictors of bacterial involvement in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2004;39:980-6.

11. Schuetz P, Müller B, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD007498.

12. Eller J, Ede A, Schaberg T, Niederman MS, Mauch H, Lode H. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998;113:1542-8.

13. Sayiner A, Okyay N, Ünsal İ, Çolpan N. Infective exacerbations of COPD. *Chest* 1999;115:1481.

14. Miravittles M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 1999;116:40-6.

15. Incalzi RA, Corsonello A, Pedone C, Masotti G, Rengo F, Grassi V, et al. Use of antibiotics in elderly patients with exacerbated COPD: The OLD-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Study. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:642-7.

16. Diederer BM, van der Valk PD, Kluytmans JA, Peeters MF, Hendrix R. The role of atypical respiratory pathogens in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007;30:240-4.

17. Başoğlu ÖK, Sayiner AA, Zeytinoğlu A, Sayiner A. The role of atypical bacteria in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *TRJ* 2005;6:22-7.

18. Wedzicha JA. Role of viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2004;1:115-20.

19. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, et al.

Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1618-23.

20. Wedzicha JA. Role of viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2004;1:115-20.

21. Rohde G, Wiethage A, Borg I, Kauth M, Bauer TT, Gillissen A, et al. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalization: a case-controlled study. *Thorax* 2003;58:37-42.

22. Miravittles M. Do we need antibiotics for treating exacerbations of COPD? *Ther Adv Respir Dis* 2007;1:61-76.

23. Johnson MK, Stevenson RD. Management of an acute exacerbation of COPD: are we ignoring the evidence? *Thorax* 2002;57:ii15-ii23.

24. Sethi S. Moxifloxacin for the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2005;41:177-85.

25. Balter MS, La Forge J, Low DE, Mandell L, Grossman RF; Canadian Thoracic Society; Canadian Infectious Disease Society. Canadian guideline for the management of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Can Respir J* 2003;10:3-32.

26. Wilson R, Schentag JJ, Ball P, Mandell L. A comparison of gemifloxacin and clarithromycin in acute exacerbations of chronic bronchitis and long-term clinical

outcomes. *Clin Ther* 2002;24:639-52.

27. Wilson R, Allegra L, Huchon G, Izquierdo JL, Jones P, Schaberg T, et al. Short-term and longterm outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2004;125:953-64.

28. Miravittles M, Llor C, Naberan K, Cots JM, Molina J; EFEMAP study group. Variables associated with recovery from acute exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2005;99:955-65.

29-Niederman MS, Anzueto A, Sethi S, Choudhri S, Kureishi A, Haverstock D, et al. Eradication of *H. influenzae* in AECB: A pooled analysis of moxifloxacin phase III trials compared with macrolide agents. *Respir Med* 2006;100:1781-90.

30. Wilson R, Jones P, Schaberg T, Arvis P, Duprat-Lomon I, Sagnier PP; et al. Antibiotic treatment and factors influencing short and long term outcomes of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax* 2006;61:337-42.

31. Martinez FJ, Grossman RF, Zadeikis N, Fisher AC, Walker K, Ambruzs ME, et al. Patient stratification in the management of acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis: the role of levofloxacin 750 mg. *Eur Respir J* 2005;25:1001-10.

32. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ieven M, Ortqvist A, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005;26:1138-80.

33. Adams SG, Melo J, Luther M, Anzueto A. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117:1345-52.

34. Kocabaş A, Atış S, Çöplü L, Erdiñç E, Ergan B, Gürgün A, ve ark. KOAH'ta alevlenmeler ve tedavisi. *Türk Toraks derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. Türk Toraks Dergisi* 2014;15 (Supp2): S34-71

35. General recommendations on immunization --. recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control.* 2011;60(2):1-64.

36. TC Sağlık Bakanlığı Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi,2009/17. <http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-8187/genisletilmis-bagisiklama-programi-genelgesi-2009.html>. Erişim Tarihi: 30.11.2015.