



KOAH ve Bronşektazi Akut Alevlenmeler Neden, Nasıl, Hangi Etkenlerle?

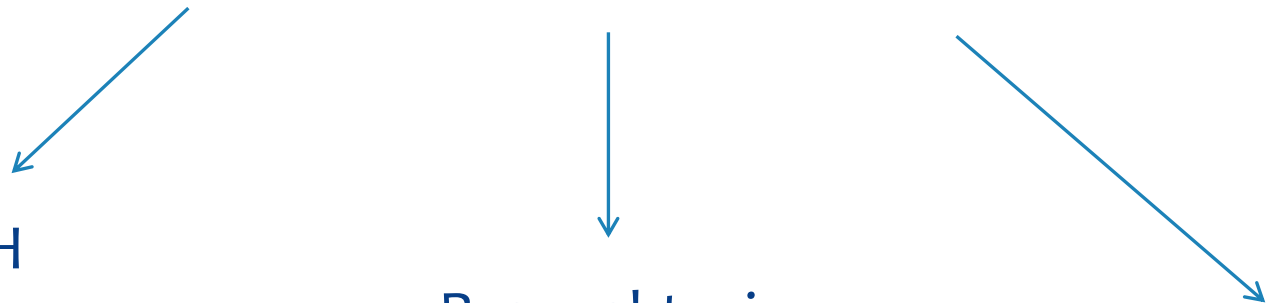
Prof.Dr. Elif Şen

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları
Anabilim Dalı

XIX. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları
Kongresi 2018, Antalya

Sunum Planı

Akut Alevlenmelerde
Tanım, Etyoloji, Klinik



KOAH

Bronşektazi

Kistik Fibrozis

KOAH Akut Alevlenmeleri

Tanım

- * Solunum yakınmalarında akut artışa ve sonuç olarak fizyolojik kötüleşmeye neden olan durumlardır.
- * “Hastanın nefes darlığı, öksürük ve/veya balgam yakınmalarında günden güne olan değişkenliğin ötesinde artışa yol açan akut başlangıçlı ve KOAH tedavisinin değiştirilmesine gerek duyulan olaylar”

- Wedzicha JA. Lancet 2007; 370: 786-96
- GOLD Rehberi 2018

KOAH'ta Akut Alevlenme Nedenleri

- * Viral İnfeksiyonlar
- * Bakteriyel İnfeksiyonlar
- * Hava Kirliliği

Etkenler

%50

Bakteriler

- * Haemophilus influenzae
- * Moraxella (Branhamella) catarrhalis
- * Streptococcus pneumoniae
- * Pseudomonas aeruginosa

%30

Virüsler

- * Rhinovirüs
- * Coronavirüs
- * İnfluenza
- * Parainfluenza
- * Adenovirüs
- * Respiratuar sinsityal virüs
- * Human Metapneumovirüs

Viral İnfeksiyonlar

- * Sık olarak üst solunum yolu infeksiyonları KOAH alevlenmelerini tetikler.
- * Özellikle kış aylarında viral solunum yolu infeksiyonlarının arttığı bir dönemdir.
- * Virüslere bağlı ortaya çıkan alevlenmeler daha ağır seyirlidir ve düzelme süreleri de daha uzundur.
- * Moleküler tanı yöntemleri kullanıldığında, alevlenmelerin %50'sinde virüsler saptanmıştır.

Seemungal TAR. et al. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 1618–23.

Rohde G. et al. RThorax 2003; 58: 37–42.

- 
- * Respiratuar sinsityal virüsün stabil dönemde de KOAH'lı hastaların hava yollarında saptanması ve artmış hava yolu inflamasyonu olduğu gösterilmesi kronik viral infeksiyon ? kavramını gündeme getirmiştir.

Falsey AR. et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; **173**: 639–43.

Viral İnfeksiyonlar

Metaanalizde (19 çalışma - 1728 hasta)

* Rhinovirüs/enterovirüsler (%16),

* RSV (%10),

* İnfluenza (%8),

* Coronaviruses (%4),

* Parainfluenza (%3),

* Human metapneumovirüs (%3),

* Adenovirus (%2)

* İki veya daha fazla virüsle koinfeksiyon da bildirilmiştir ve bu viral koinfeksiyonu olan hastaların hastaneye yatış gerektirecek ağırlıkta alevlenmelere neden olduğu da gözlenmiştir.

Zwaans WA. *J. Clin. Virol.* 2014; 61: 181- 8.

Hosseini SS. *Infect. Dis.* 2015; 47: 523-9.

Bakteriyel enfeksiyonlar

- * Alevlenmelerde hava yollarından izole edilen;
- * *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*'nın stabil dönemde de hava yollarında kolonizasyonu saptandığından, bakterilerin buradaki rolünün tam olarak belirlenmesi güçtür.

Hava yollarında stabil dönem ve alevlenmelerinde bakteriyel yük

- * Orta- ağır düzeyde KOAH hastalarında stabil dönemde de hava yollarında %48,2 bakteri olduğu gösterilmiştir ve bu oran alevlenmelerde %69'a yükseldiği ve bakteriyel yükün arttığı saptanmıştır.
- * Pürülan balgamı olan hastalarda bakteri üremesi daha fazladır.
- * Hava yollarında yeni bakteri suşu üremesinin alevlenme riskinde artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir.
- * *H. influenzae*, 1.69 kat
- * *S. pneumoniae* 1.77 kat
- * *M. catarrhalis* için 2.96 kat daha fazla bulunmuştur.
- * Suşa özgü immün yanıt hava yolu inflamasyonunda artışa yol açarak alevlenmeleri tetikleyici rol alabilir.

- 
- * Ağır KOAH'lılarda ($FEV_1 < \%50$), *Pseudomonas aeruginosa* ataklarda daha fazla saptanmaktadır.
 - * *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonu daha kötü prognozludur. Bu alevlenmelerin 30 ve 90 günlük mortalitesi daha yüksektir.

Domenech A. *J. Infect.* 2013; 67: 516–23.

Rodrigo-Troyano A. *Respirology* 2016; 21: 1235–42.

- * Alevlenmelerde hem virüsler hem de bakteriler izole edilmektedir.
- * H. influenzae ve rhinovirüs izole edilen alevlenmelerde daha fazla sistemik inflamatuvar yanıt olduğu gösterilmiştir.
- * Atipik bakterilerin; Chlamydia, legionella, mycoplasma alevlenmelerde az oranda etkisi görülmektedir.



Mikrobiyom ve KOAHA Akut Alevlenmeleri

Lung microbiology and exacerbations in COPD

International Journal of COPD 2012:7 555–569

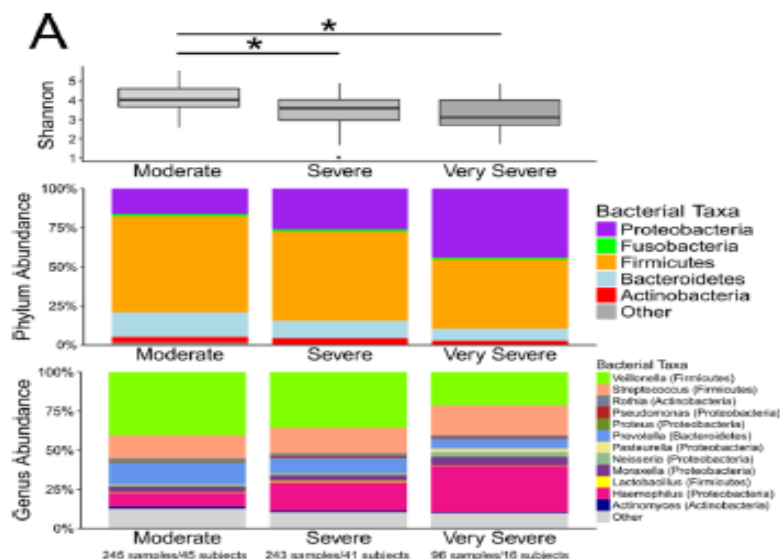
Table 1 The Respiratory Microbiome in Health, in stable COPD and exacerbated COPD

Healthy individuals	Stable COPD (mild to moderate)	Stable COPD (moderate to severe)	Exacerbated COPD
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ¹	<i>Haemophilus influenza</i> ^{12,13}	<i>Haemophilus influenza</i> ^{12,13,19}	<i>Moraxella catarrhalis</i> ⁶⁹
<i>Corynebacteria</i> ¹	<i>Streptococcus pneumonia</i> ^{12,13}	<i>Streptococcus pneumonia</i> ^{12,13}	<i>Streptococcus pneumonia</i> ⁶⁹
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹	<i>Moraxella catarrhalis</i> ^{12,13}	<i>Moraxella catarrhalis</i> ^{12,13}	<i>Haemophilus influenza</i> ⁷⁰
Non-hemolytic streptococci ¹	<i>Haemophilus parainfluenzae</i> ⁷³	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^{12,13,23}	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^{14,16}
Alpha-hemolytic streptococci ^{1,19}	<i>Staphylococcus aureus</i> ⁷⁰	<i>Haemophilus parainfluenzae</i> ⁷³	<i>Staphylococcus aureus</i> ^{70,71}
<i>Neisseria</i> spp. ¹		<i>Staphylococcus aureus</i> ⁷⁰	<i>Haemophilus parainfluenzae</i> ⁷³
<i>Streptococcus pneumonia</i> (occasional) ^{1,19}			
<i>Haemophilus influenza</i> (occasional) ^{1,19}			
<i>Prevotella</i> spp. ¹⁹			
<i>Fusobacteria</i> ¹⁹			
<i>Veillonella</i> ¹⁹			

Abbreviation: COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

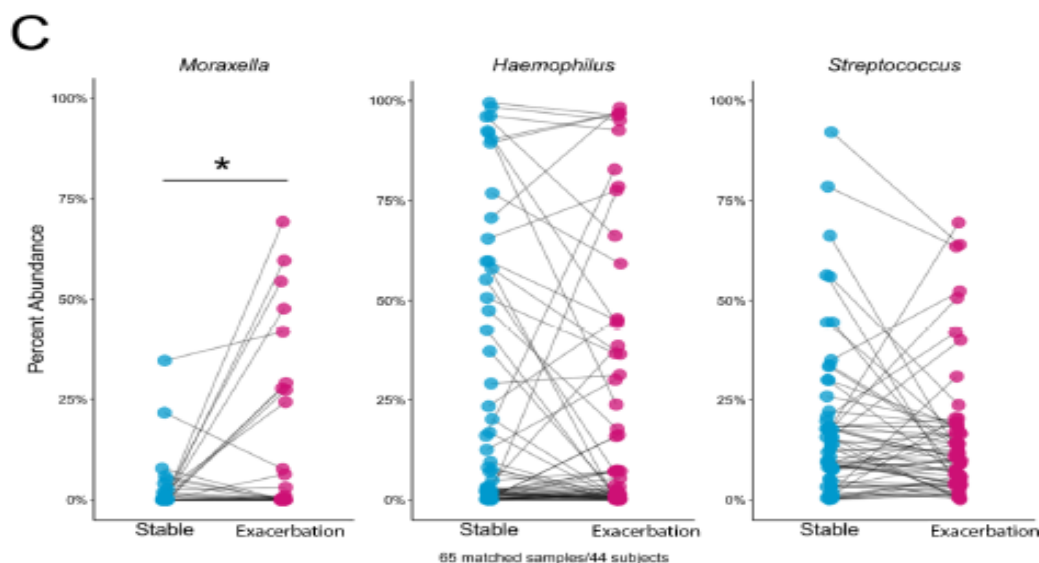
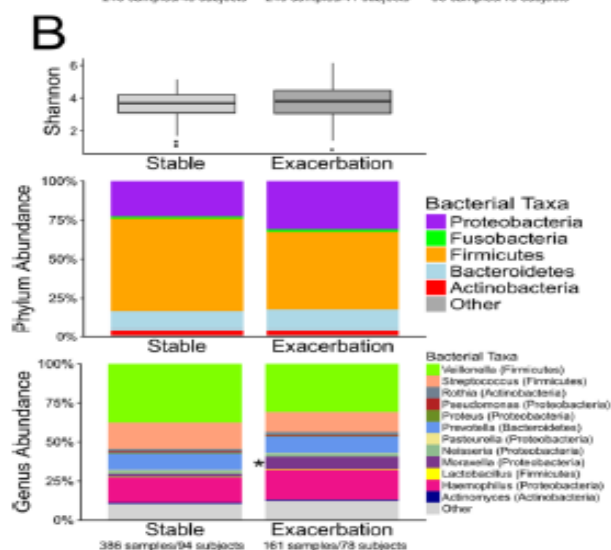
Longitudinal profiling of the lung microbiome in the AERIS study demonstrates repeatability of bacterial and eosinophilic COPD exacerbations

Mayhew D, et al. *Thorax* 2018;0:1–9. doi:10.1136/thoraxjnl-2017-210408

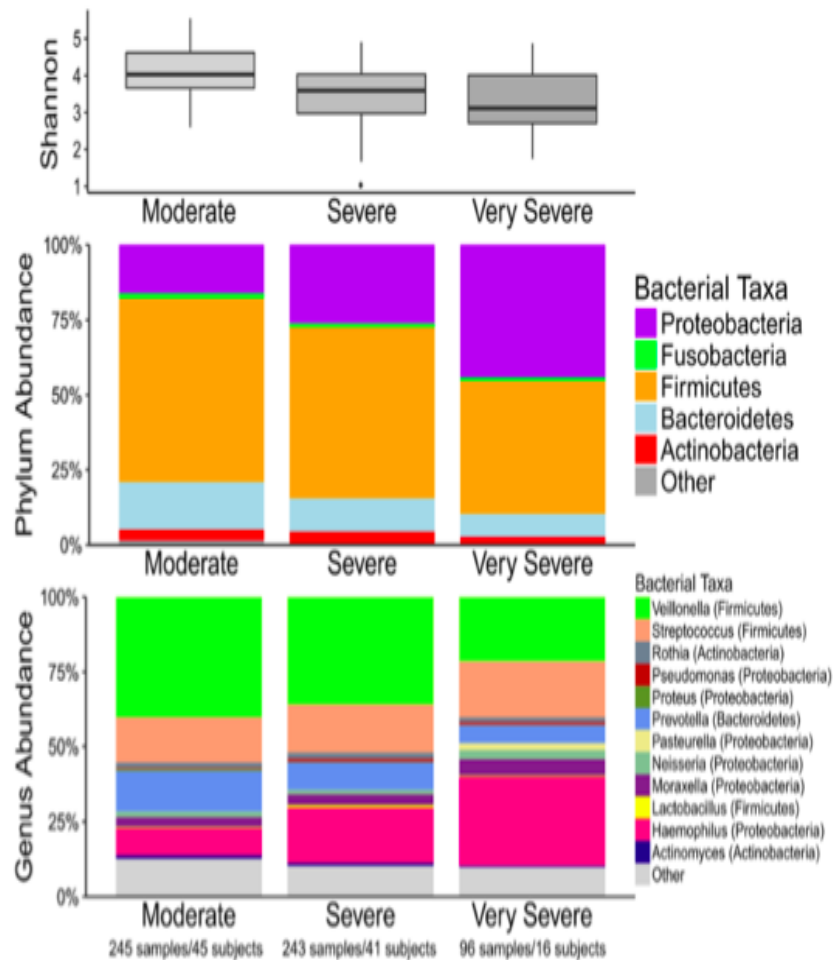


	Severe vs Moderate	Very Severe vs Moderate	Very Severe vs Severe
% Proteobacteria		↑*	↑*
% Bacteroidetes	↓*	↓*	
% Firmicutes			
% Haemophilus		↑*	
% Prevotella	↓*	↓*	
% Veillonella		↓*	↓*
% Streptococcus			
% Moraxella			

* : P-value < 0.05



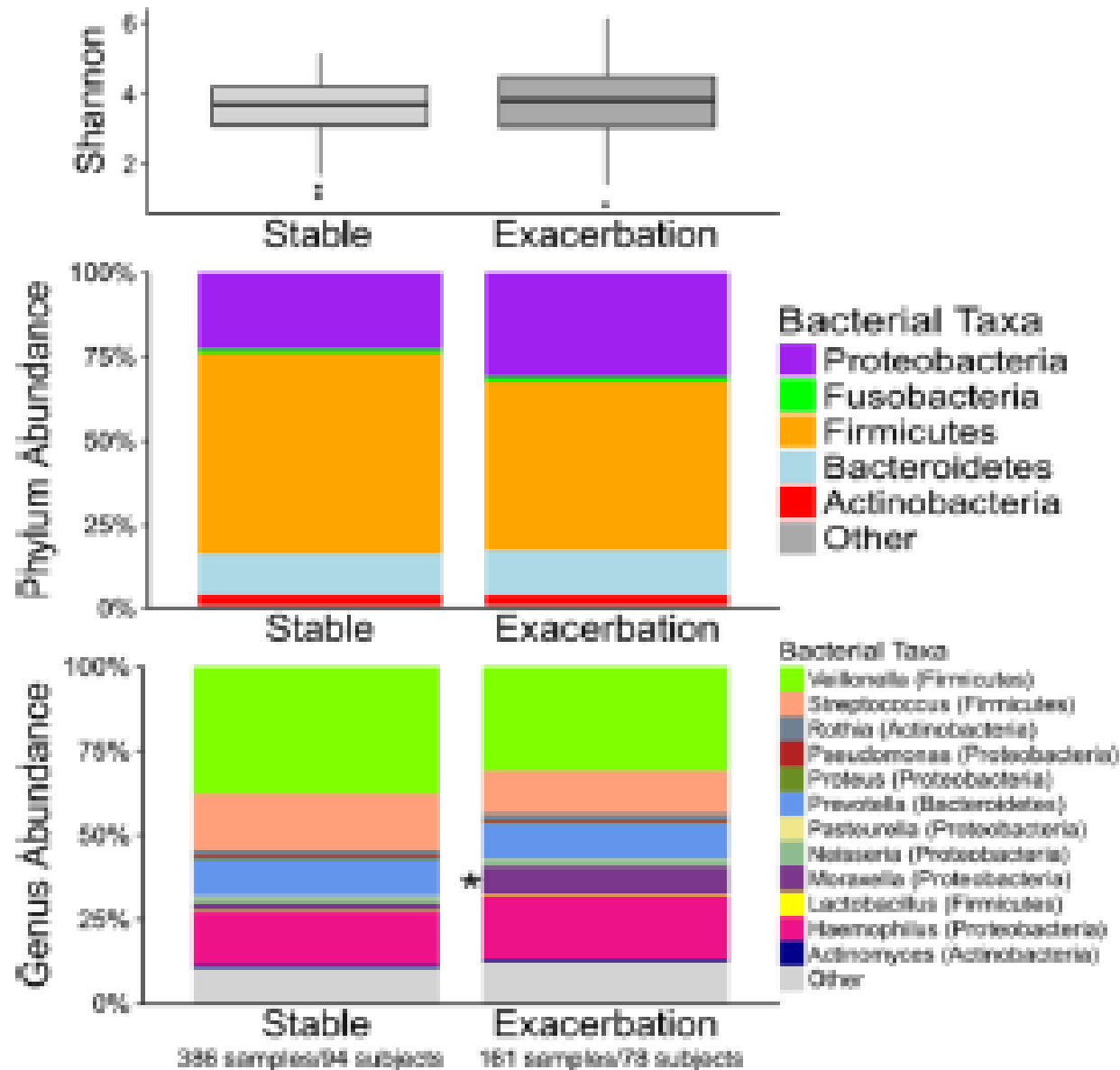
A



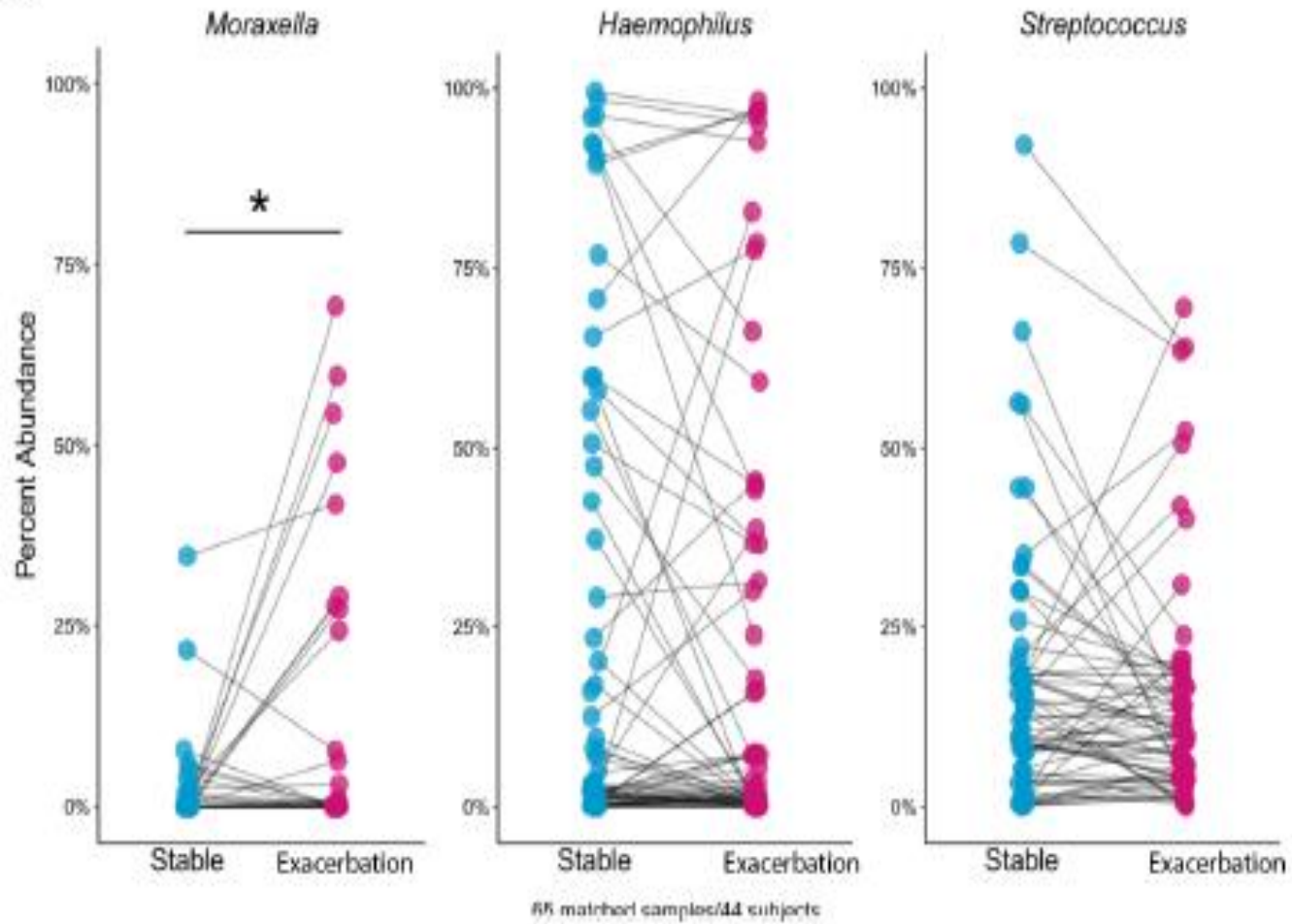
	Severe vs Moderate	Very Severe vs Moderate	Very Severe vs Severe
% Proteobacteria		↑ *	↑ *
% Bacteroidetes	↓ *	↓ *	
% Firmicutes			
% Haemophilus		↑ *	
% Prevotella	↓ *	↓ *	
% Veillonella		↓ *	↓ *
% Streptococcus			
% Moraxella			

* : P-value < 0.05

B

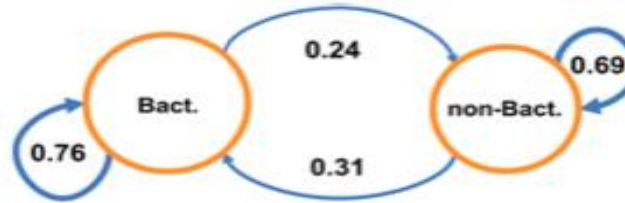


C



A

Independent probability
of all samples:
57% Bacterial
43% non-Bacterial



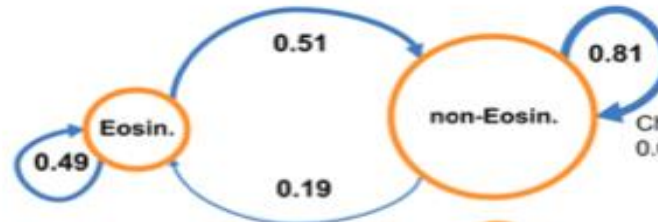
Chi-square p-value:
9.25E-11

Independent probability
of all samples:
36% Viral
64% non-Viral



Chi-square p-value:
0.141

Independent probability
of all samples:
24% Eosinophilic
76% non-Eosinophilic



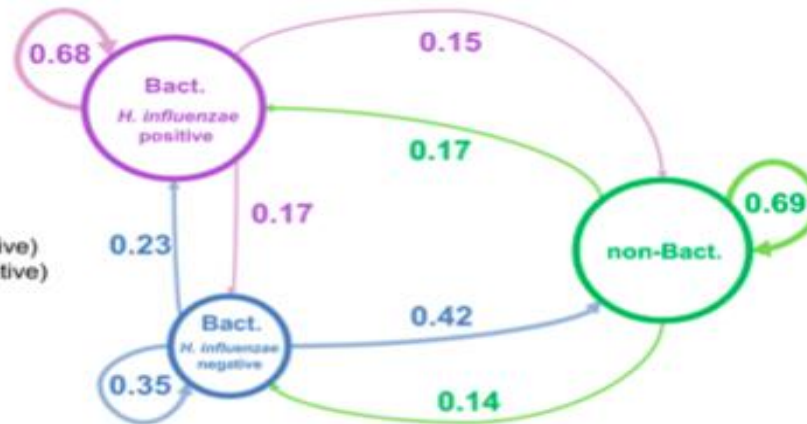
Chi-square p-value:
0.001422

○ Exacerbation State
→ Transition Probability

B

Independent probability
of all samples:

40.3% Bacterial (*Hi* positive)
18.4% Bacterial (*Hi* negative)
41.3% non-Bacterial



KOAH'da bozulmuş immün yanıt alevlenmelere yatkınlıkta etkili mi?

- * *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae*'ya karşı , alveoler makrofajlarında TLR2 ekspresyonu ve sitokin yanıtı azalmıştır.
- * KOAH'lı hastaların alveoler makrofajlarının *H. influenzae* ve *S. Pneumonia*'yı fagositoz yeteneğinin bozulduğu gösterilmiştir.

Berenson CS. *Thorax* 2014; 69: 811–8.
Taylor AE,. *Eur. Respir. J.* 2010; 35: 1039–47.
King PT. *PLoS One* 2015; 10: e0120371.

Hava Kirliliği

- * Hastaneye başvurular ile hava kirliliği düzeyi arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Nitrojen oksit, sülfür dioksit, ozon, <10 μm boyutlu partiküller (PM 10) ve 2,5 μm boyutlu partiküller (PM_{2,5}) bilinen hava kirleticilerdir.
- * Bunların solunan havadaki konsantrasyonları ile hastane başvuruları arasında bağlantı vardır.
- * <10 μm boyutlu partiküller (PM₁₀) zellikle etkilidir. Hava kirliliği ve mikroorganizmalar etkileřerek alevlenmeleri bařlatabilir.

Anderson HR. *Thorax* 1995; **50**: 1188–93.

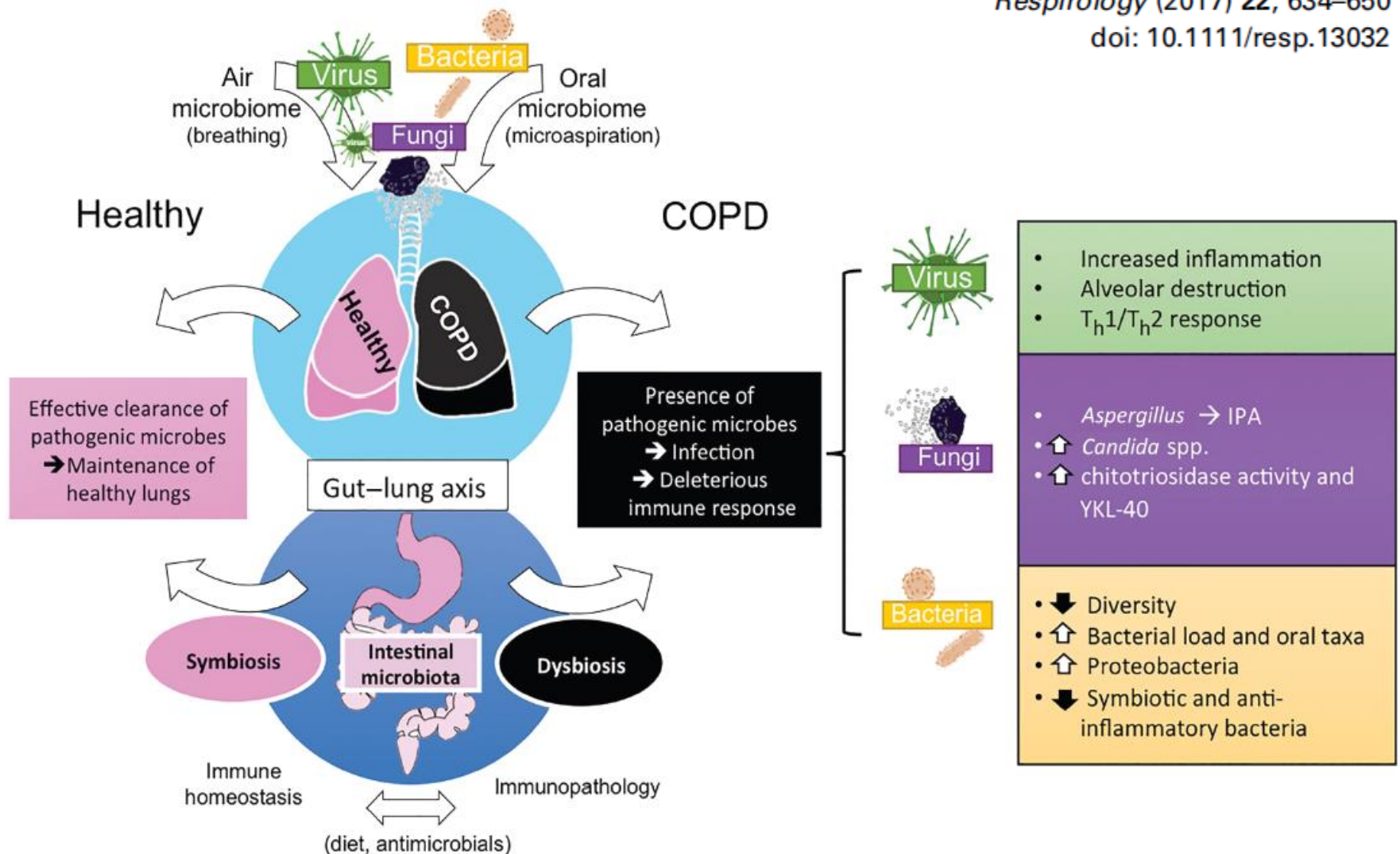
Anderson HR. *Eur Respir J* 1997; **10**: 1064–71.

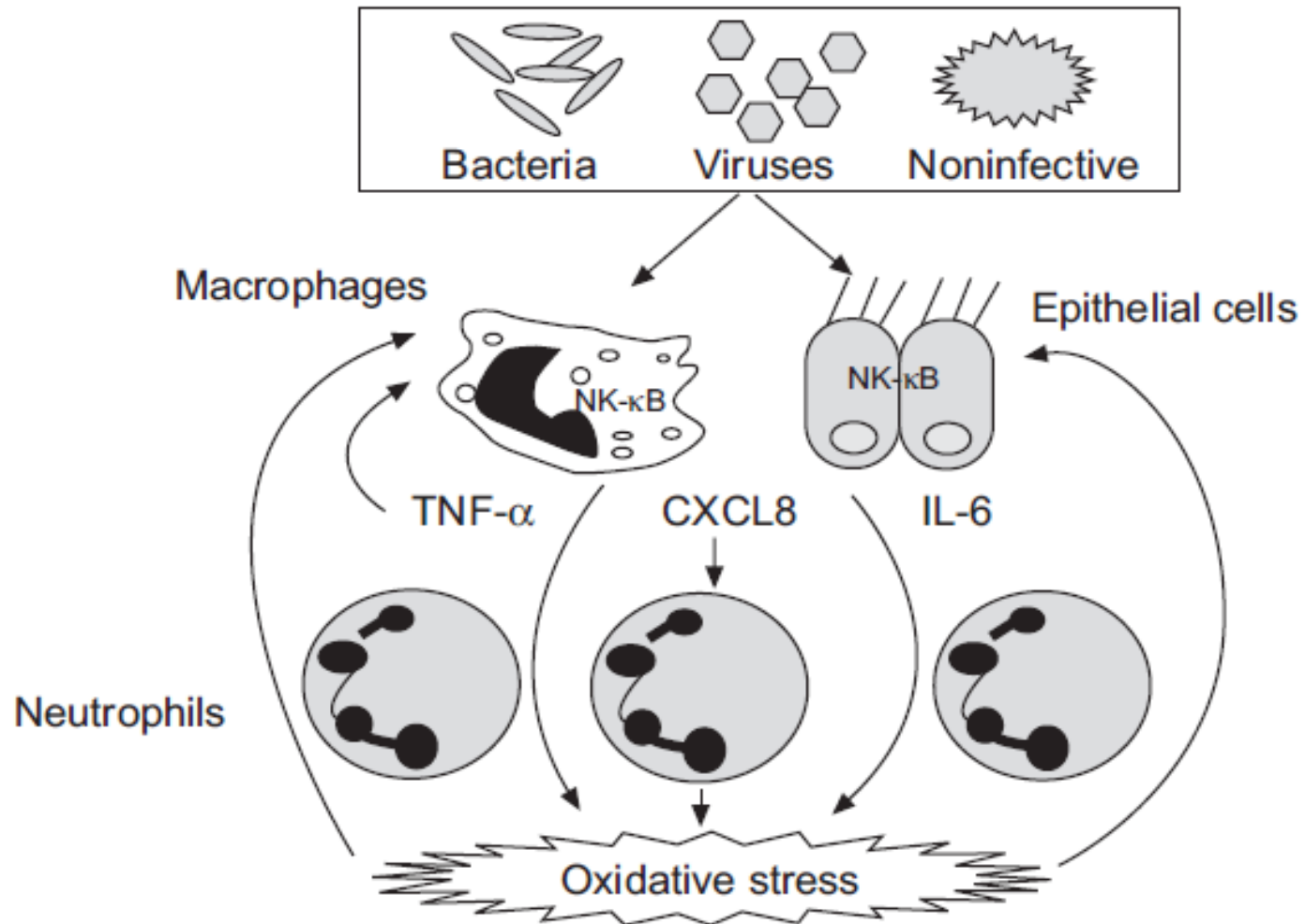
Yang CY. *J Toxicol Environ Health A* 2007; **70**: 1214–29.

The role of acute and chronic respiratory colonization and infections in the pathogenesis of COPD

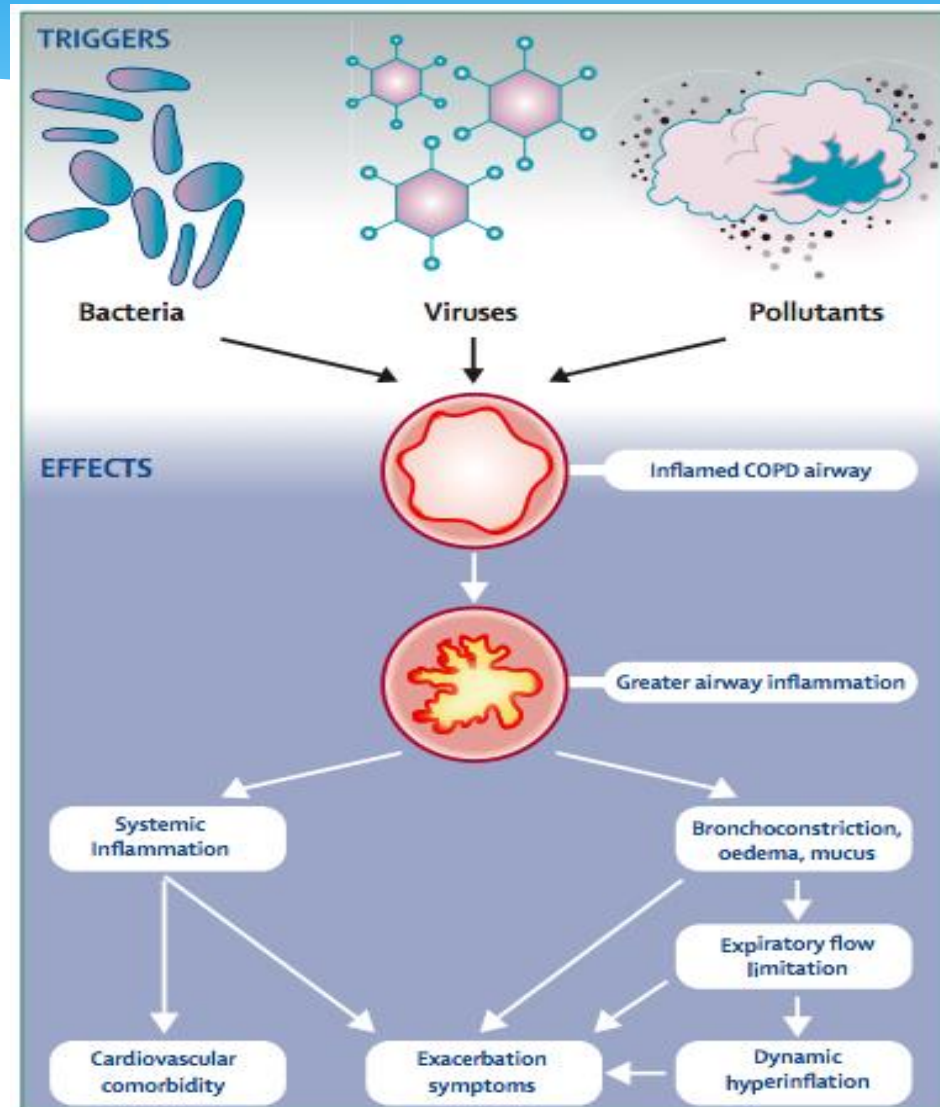
JANICE M. LEUNG,^{1,2*} PEI YEE TIEW,^{3*} MICHEÁL MAC AOGÁIN ,⁴ KURTIS F. BUDDEN,^{5,6}
VALERIE FEI LEE YONG,⁴ SANGEETA S. THOMAS,⁴ KEVIN PETHE,⁴ PHILIP M. HANSBRO^{5,6} AND
SANJAY H. CHOTIRMALL ⁴

Respirology (2017) 22, 634–650
doi: 10.1111/resp.13032





KOAH'ta Akut Alevlenmelerin Etkileri



Increased Airway Inflammation



Increased Mucus Production
Airway Wall Thickening
Airway Wall Oedema
Bronchoconstriction



Airway Narrowing



Hyperinflation



V'/Q' Mismatching

Increased Work of Breathing

Increased Oxygen Consumption-
Decreased Mixed Venous Oxygen



Worsening of Gas Exchange



Cough, Sputum, Dyspnoea, Respiratory Failure

KOAH'ta Akut Alevlenmelerin Etkileri / Sonuçları

- * **Hava yolu inflamasyonunda artış**
- * Hava akım kısıtlanmasında artış
- * Hiperinflasyon
- * Nefes darlığı, öksürük ve balgam yakınmalarında artma

- * **Sistemik inflamasyon**
- * Kardiyovasküler olaylar

Akut Alevlenmelerin Etkileri

- * KOAH'ta morbidite ve mortalitenin artmasına yol açan semptomların kötüleştiği dönemlerdir.
- * Acil servise başvuruların yaklaşık %10'unu KOAH akut alevlenmeleri oluşturmaktadır.
- * Akut alevlenmelerde hastanede mortalite oranı %10'dur.
- * KOAH'a bağlı direkt maliyetin %70'ini akut alevlenmeler oluşturmaktadır.

Akut Alevlenmelerin Sonuçları



Klinik

- * Nefes darlığı, öksürük, balgam, balgam miktarında artma, pürülan balgam çıkartma gibi semptomlarda artış
- * Takipne, taşikardi, solunum güçlüğü, yardımcı solunum kaslarının kullanılması, ronküsler, karbondioksit retansiyonuna bağlı bilinç bulanıklığı, kor pulmonale bulguları

Alevlenme Ağırılık Düzeyi

- * **Hafif**

Bronkodilatör tedavinin artırılması

- * **Orta**

Antibiyotik tedavi ve kortikosteroid tedavi

- * **Ağır**

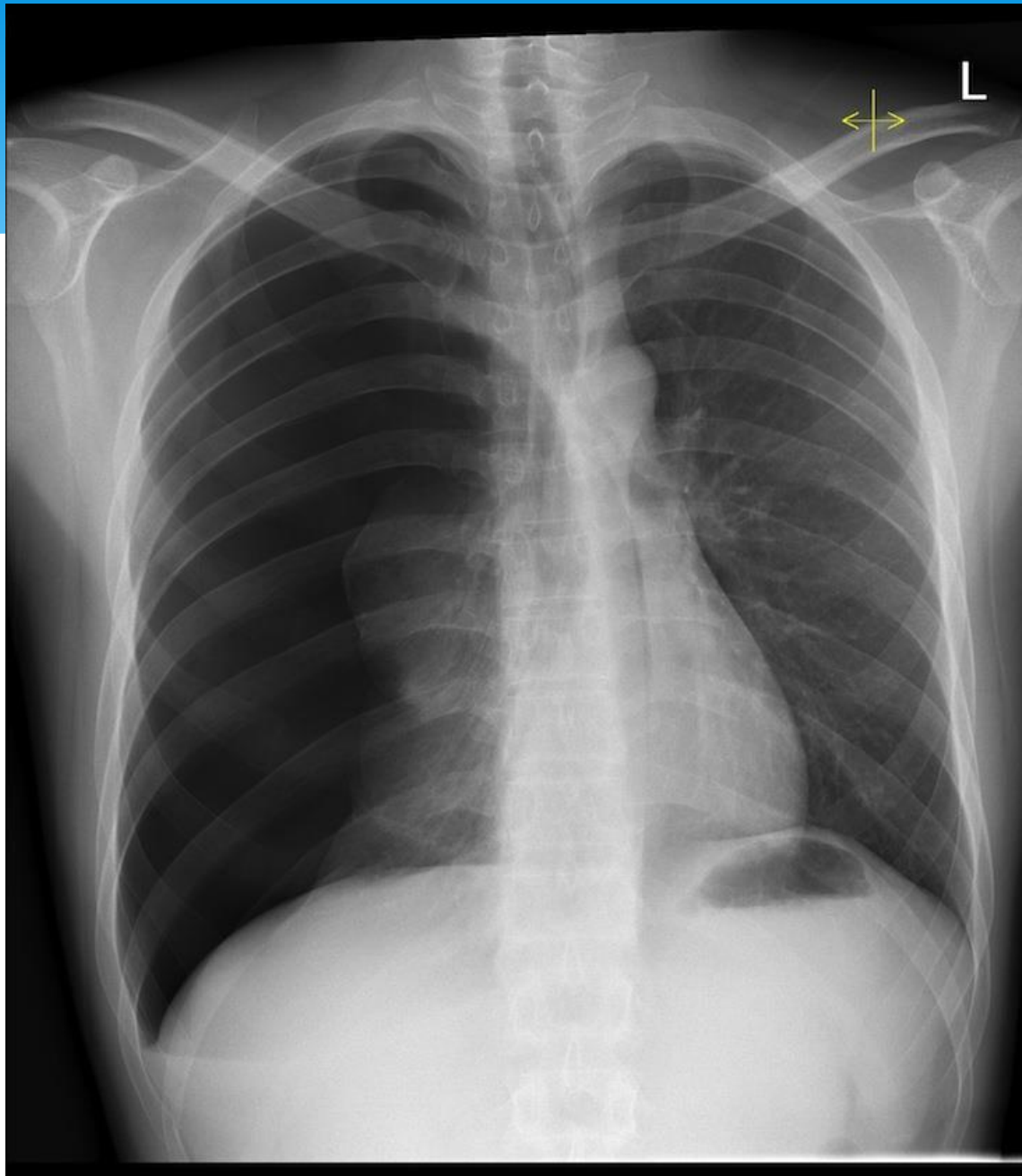
Hastaneye yatış gerektiren

Tanı

- * KOAH akut alevlenmesi klinik bir sendromdur.
- * Solunum yakınmalarında akut artış ve bu durumun tedavi değişikliği gerektirdiği bir kötüleşme durumudur.
- * Tanısal bir test yoktur.
- * Alevlenmenin ağırlığının belirlenmesi kadar alevlenmeyi taklit eden ya da alevlenme tablosuna eklenen diğer durumların da dışlanması veya belirlenmesi hastalar için hayati önemdedir.
- * Pnömoni, pulmoner emboli, pnömotoraks, kalp yetmezliği

Tetkikler

- * Akciğer grafisi
- * Oksijen satürasyonu
- * Arter kan gazları
- * Elektrokardiyografi
- * Tam kan sayımı, biyokimya
- * CRP
- * Balgam kültürü

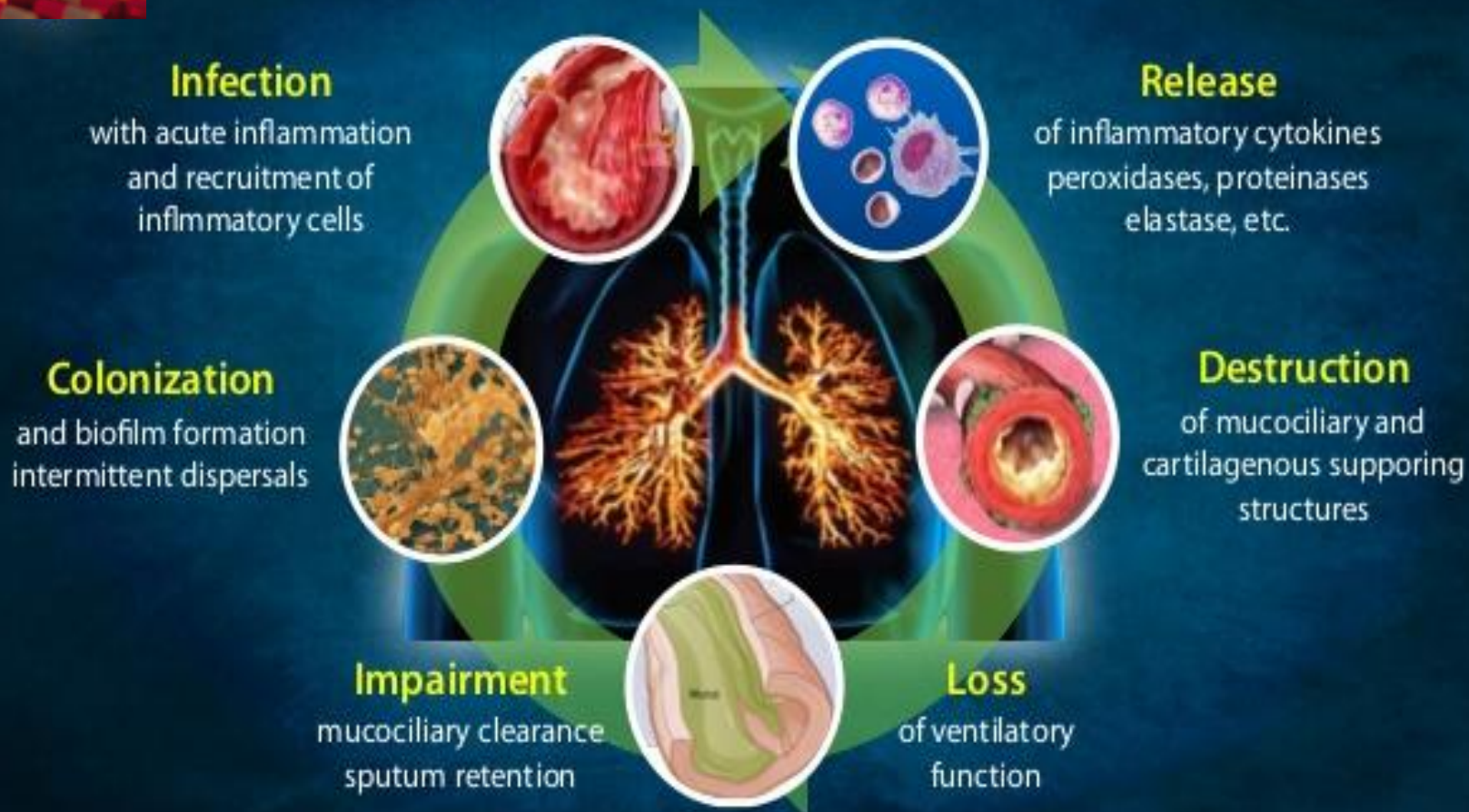




Bronşektazi Akut Alevlenmeleri



Pathogenesis of Bronchiectasis: **The Vicious Cycle**



Bronşektazi Akut Alevlenmeleri

Bazal semptomlarda artış, akut kötüleşme

- * Balgam miktarında artma, koyulaşma ve renk değişikliği
- * Öksürük artışı
- * Dispnenin artması
- * Wheezing
- * Halsizlik, yorgunluk
- * Ateş

Bronşektazili hastaların alt solunum yollarından izole edilen bakteriler

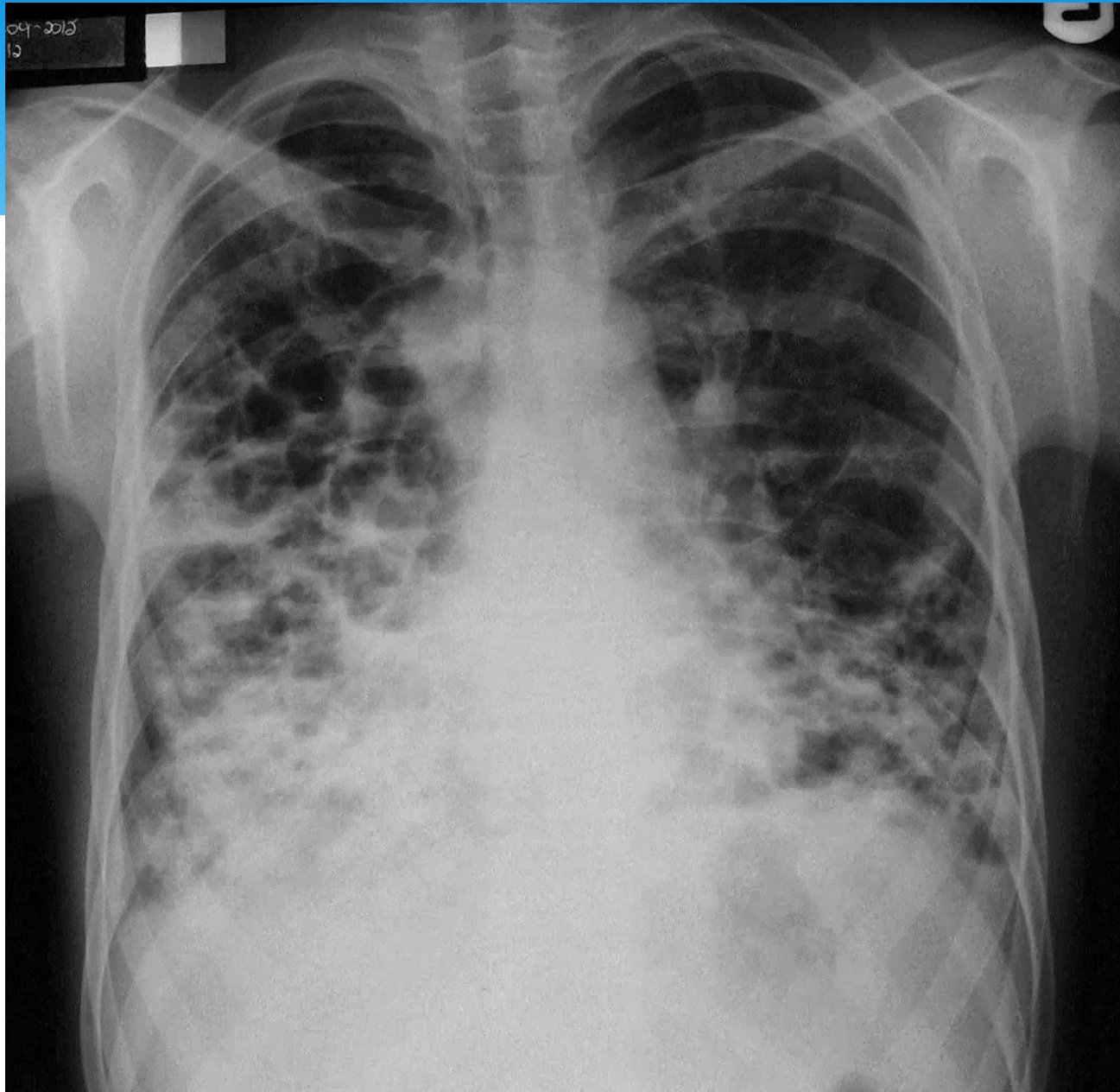
- * *Haemophilus influenzae* - %14-35
- * *Pseudomonas aeruginosa* - %9-31
- * *Staphylococcus aureus* - %0-14
- * *Streptococcus pneumoniae* - %2-13
- * *Moraxella(Branhamella) catarrhalis* - %0-20

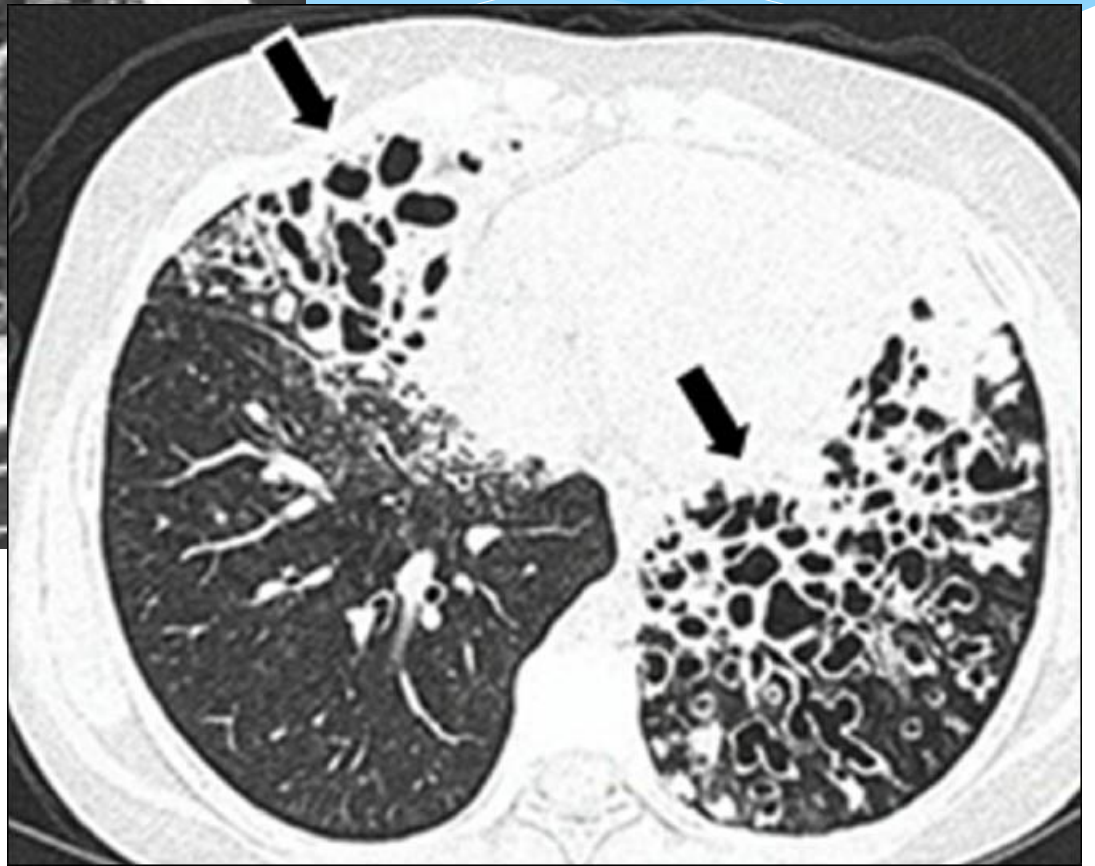
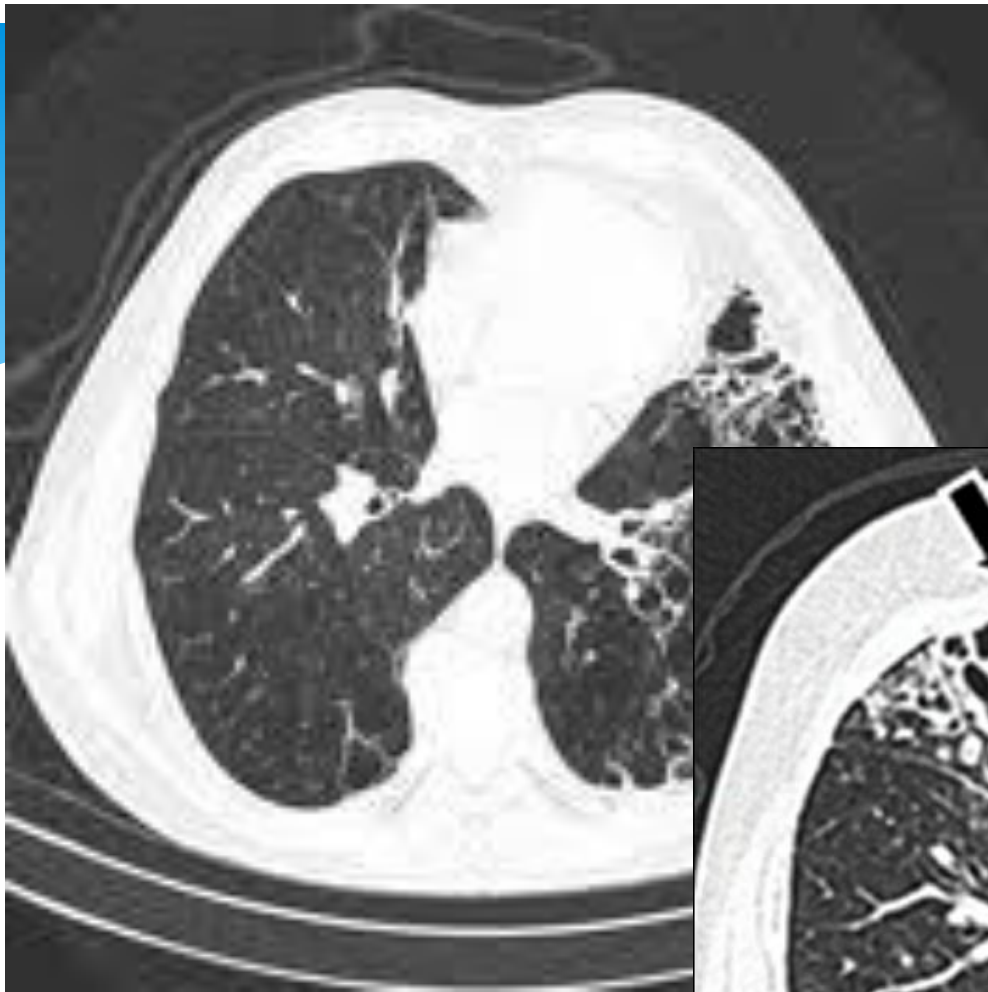
Bronşektazide Tekrarlayan Alevlenmeler

- * Hava yollarında persistan inflamasyon, buna yol açan artmış bakteriyel yük tekrarlayan alevlenmelere neden olmaktadır.
- * Hastaların semptomlarının artması, solunum fonksiyonlarında kötüleşme, yaşam kalitesinin bozulması ve hastaneye yatışlara neden olan bu kısır döngünün kırılması önemlidir.

Bronşektazide Tekrarlayan Alevlenmeler

- * Özellikle pseudomonas ile kolonize hastalarda, bakterinin biyofilm oluşturma özelliği kolonizasyon yeteneğini artırmaktadır.
- * Biyofilm, epitele ve birbirlerine yapışan bakteri toplulukları oluşması veya ekstraselüler polimerik maddeye gömülen her bir bileşenle bakterilerin kolonizasyonunu sağlamakta ve antimikrobiyal tedavilerin de etkinliğini azaltmaktadır.



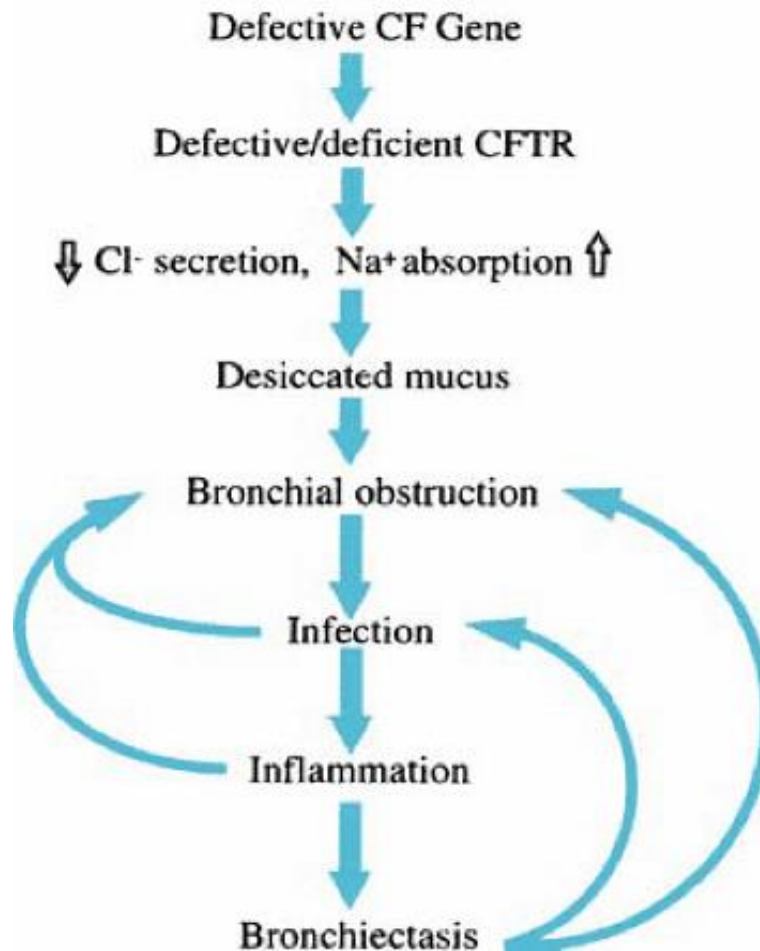


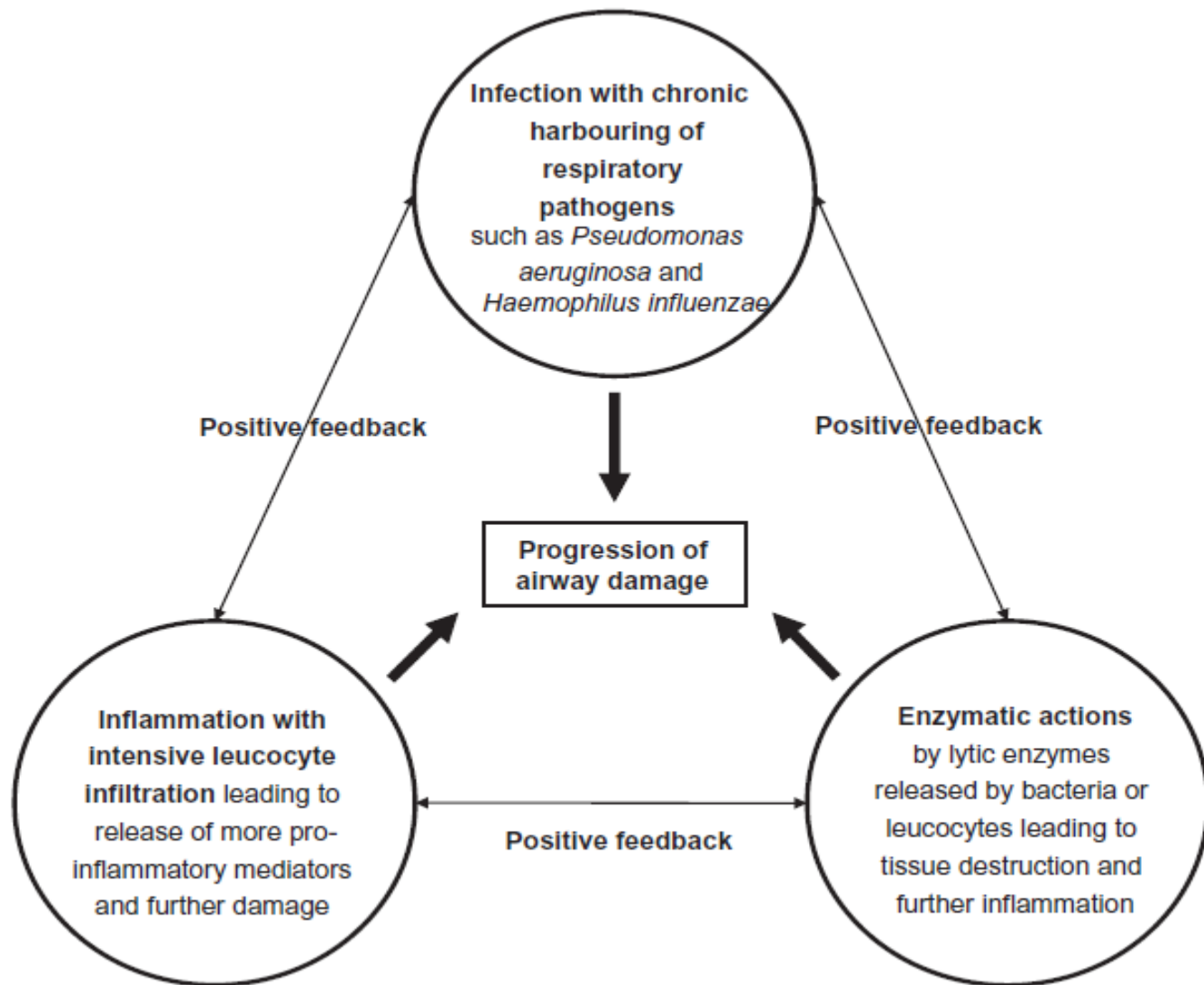


Kistik Fibrozis Akut Alevlenmeleri

Kistik Fibrosis

Pathophysiologic Cascade





Kistik Fibrozis Akut Alevlenmeleri

Semptomlar

- * Öksürük sıklığı, yoğunluğunun artması
- * Artan ya da yeni başlayan balgam çıkartma
- * Balgam görünümünün değişmesi, pürülans
- * Hemoptizi
- * Nefes darlığında artma, efor kapasitesinin azalması
- * Yorgunluk, halsizlik, ateş, iştahsızlık

Etyoloji

- * Sıklıkla viral infeksiyonlar kistik fibrozisli hastalarda alevlenmeleri tetikler.
- * Ancak solunum yolu örneklerinde saptanan patojenlere yönelik antibiyotiklerle tedavi gerektirir.
- * Alevlenmeyi tanımak akciğer hasarının ilerlemesini önlemek açısından son derece önemlidir.

* KF'li hastaların çoğunluğu bakterilerle kronik olarak enfekte olduğu için eradikasyondan daha çok mikroorganizmaların baskılanması ve artan inflamasyonun yaratacağı akciğer hasarının engellenmesi amaçlanmalıdır.

S. Aureus

H. Influenzae

P. Aeruginosa

B. Cepacia complex

A. Xylosoxidans

B. S. maltophilia

Kistik Fibrozis Akut Alevlenmeleri

Fizik Muayene

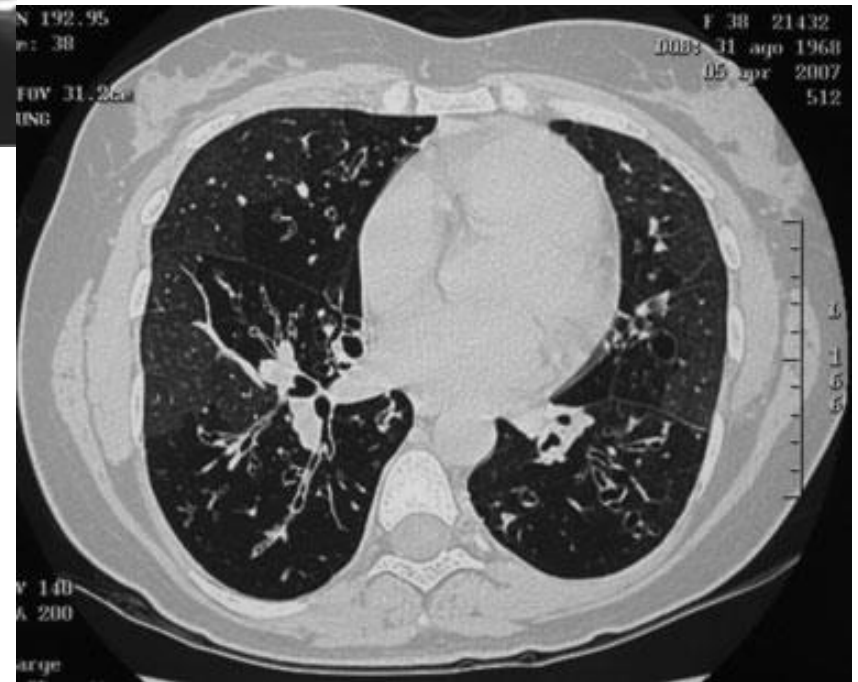
- * İnterkostal retraksiyonlar, yardımcı solunum kaslarının kullanılması
- * Solunum sayısında artma
- * Yeni veya artan raller duyulması
- * Solunum seslerinde azalma
- * Ateş
- * Kilo kaybı

Tanısal İncelemeler

- * 6 ay öncesine göre FEV₁'de >%10 azalma
- * Akciğer grafisinde hava hapsinde artma veya yeni infiltrasyon gelişmesi
- * Lökositoz
- * Oksijen satürasyonunda düşme

Dolayısıyla alevlenme tedavisinde balgam bakteriyolojisindeki değişiklikler değil hastaların semptomlarında ve akciğer fonksiyonlarındaki düzelme dikkate alınmaktadır.

- * FEV1 akciğer fonksiyonlarını izlemede kullanılan başlıca parametredir.
- * KF takip eden merkezlerde yıllık akciğer grafi takibi yapılmakla birlikte, erken değişiklikleri saptamada akciğer grafisinin duyarlılığı düşüktür.



- 
- * Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi bu anlamda erken dönem bulguları saptamada değerlidir, ancak radyasyon etkisi nedeniyle rutin kullanılmamalıdır.
 - * KF hastalarının takibinde yılda 4 kez kontrol ve hastalık kontrolü kabul gören bir yaklaşımdır.