
KOAH infektif alevlenmelerinde atipik patojenlerin rolü

Mehmet Sezai TAŞBAKAN¹, Ayça Arzu SAYINER², Abdullah SAYINER³

¹ S.B. İzmir Eğitim Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği,

² Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir.

ÖZET

KOAH infektif alevlenmelerinde atipik patojenlerin rolü

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) alevlenmesinin başlıca nedenleri viral ve bakteriyel infeksiyonlardır. Bu çalışmada, KOAH alevlenmelerinde atipik patojenlerin sıklığını saptamak, bu patojenlerin alevlenmenin prognozundaki önemini ve hastanın öyküsü, klinik ve laboratuvar bulgularıyla ilişkilerini belirlemek amaçlanmıştır. Toplam 70 olgunun %32.9'unda tipik, %37.1'inde atipik etkenler belirlenmiştir. Genç ve hava yolu obstrüksiyonu hafif düzeyde olan hastalarda, atipik bakteriyel etkenler daha sık olarak saptanmıştır. Tipik ve atipik etken gruplarında, tedaviye yanıtın farklılık göstermediği saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, alevlenme, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*.

SUMMARY

Role of atypical pathogens in infectious exacerbations of COPD

Mehmet Sezai TAŞBAKAN¹, Ayça Arzu SAYINER², Abdullah SAYINER³

¹ Department of Chest Diseases, İzmir Training and Research Hospital, İzmir, Turkey,

² Department of Microbiology and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, İzmir, Turkey,

³ Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Ege University, İzmir, Turkey.

Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Mehmet Sezai TAŞBAKAN, 121 Sokak No: 38/a B Blok Daire: 7 Bornova, İZMİR - TÜRKİY

e-mail: sezai72000@yahoo.com

Bacterial and viral infections are major causes of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations. This study aimed to find out the frequency of typical and atypical pathogens in the etiology of COPD exacerbations, to evaluate the effect of these infections on the prognosis of the disease and their relationship with the history, clinical and laboratory findings of the patients. Typical agents were determined in 32.9% and atypical agents in 37.1% of the patients. Atypical pathogens were more commonly isolated from younger patients with mild obstructive disease. There was no change in terms of response to therapy in typical and atypical pneumonia groups.

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH); kronik bronşit ve amfizeme bağlı olarak gelişen hava yolu obstrüksiyonu ile karakterli bir hastalıktır (1). KOAH alevlenmesi ise, “artan nefes darlığı; vücut ısısında, öksürükte, balgam miktarı ve renginde değişiklik olsun ya da olmasın günlük performansın azalması ve/veya mental durum bozukluğu” olarak tanımlanmaktadır (2). KOAH’ı olan hastalarda yılda ortalama bir-dört kez alevlenme görülmektedir. KOAH alevlenmesinin başlıca nedenleri arasında viral ve bakteriyel infeksiyonlar gelmektedir. En sık rastlanan mikroorganizmalar *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ve virüslerdir (3). Ayrıca, *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae* gibi atipik bakteriyel etkenler de KOAH alevlenmesinden sorumlu tutulmaktadır, ancak bu bakterilerin KOAH alevlenmesi olan hastalarda saptanmalarının klinik anlamı kesin olarak bilinmemektedir (4-6). Diğer yandan, özellikle kronik *Chlamydia* infeksiyonlarının astım patogenezinde rolü olabileceğine ilişkin bulgular artmaktadır (7). Dolayısıyla, atipik bakteri infeksiyonlarının KOAH patogenezinin de etkileyebileceği düşünülmektedir. Atipik bakterilerin saptanması ya da bazı klinik özellikleriyle ayırt edilebilmesi, onlara yönelik antibakteriyel tedavinin uygulanmasına ve patogeneze üzerindeki potansiyel olumsuz etkilerinin giderilmesine olanak tanıyabilecektir. Bu çalışmada, öncelikle, KOAH alevlenmelerinde atipik patojenlerin sıklığını saptamak ve bu patojenlerin alevlenmenin prognozundaki önemini belirlemek; ikincil olarak da, hastanın öyküsü, klinik ve laboratuvar bulguları ile ilişkilerini incelemek amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışma, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı’nda prospektif olarak, üç yıllık bir dönem boyunca yürütülmüştür. Bu dönem boyunca, 40 yaşın üstünde, Amerikan Toraks Derneği rehberindeki tanıma göre KOAH tanısı ile izlenmekteyken alevlenme nedeniyle başvuran hastalar çalışma için değerlendirmeye alınmıştır (1). Bronşektazisi, solunum yetmezliği ya da pnömonisi olan ya da son bir ay içinde antibiyotik tedavisi almış olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan yazılı onay alınmıştır.

Tüm hastalardan, ampirik antibiyotik tedavisi başlamadan önce ve bir ay sonra olmak üzere iki balgam örneği alınmıştır. Hastaların ağız çalkalandıktan sonra steril kaba alınan balgam örneklerinin Gram boyalı preparatları değerlendirilmiştir. Daha sonra kanlı ve çikolatalı ağara ekilip 24-48 saat inkübe edilmiştir. Üreyen mikroorganizmaların standart yöntemlerle tür tanımlamaları yapılmıştır. Ayrıca, hastalardan dört hafta arayla iki kan örneği alınarak *C. pneumoniae* antikörlerinin varlığı, mikroimmünfloresan (MIF) test yöntemi ile MRL Diagnostics (ABD) kiti kullanılarak çalışılmıştır. Birinci serumda IgM pozitifliği akut infeksiyon göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Birinci serumda IgG’nin 1/512 ve üzerinde titrede pozitifliği ya da iki serum birlikte değerlendirildiğinde IgG’de dört kat titre artışı saptanması reinfeksiyon olarak değerlendirilmiştir. Özellikle her iki serumda da IgG’nin 1/512 ve üzeri titrede pozitifliği ile birlikte IgA pozitifliği saptanması kronik infeksiyon olarak değerlendirilmiştir. *M. pneumoniae* antikörlerinin varlığı, immünfloresan yöntemiyle Zeus Scientific Inc. (ABD) kiti kullanılarak çalışılmıştır. Birinci serumda IgM pozitifliği (IgG pozitif ya da

negatif) akut infeksiyon olarak değerlendirilmiştir. IgM negatif iken IgG'nin 1/512 ve üzeri titrede pozitif olması ya da ikinci serumda dört kat titre artışı reinfeksiyon olarak değerlendirilmiştir. Hastalarda her iki serum sonuçları değerlendirilip "atipik infeksiyon" olup olmadığı belirlenmiştir.

Solunum fonksiyon testleri, bir sulu spirometre (Sensormedics 2400) ile Amerikan Toraks Derneği standartlarına uygun olarak yapılmıştır (1). Solunum sıkıntısı nedeniyle testleri yapamayan olgularda, yapılmış olan en son test sonuçları dikkate alınmıştır. Hava yolu obstrüksiyonu düzeyinin belirlenmesinde birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV₁) ve FEV₁/FVC [zorlu vital kapasite (FVC)] değerleri kullanılmıştır. Çekilen PA akciğer grafilerindeki belirgin radyolojik bulgular, özellikle bronşektazi düşündüren bulguların varlığı değerlendirilmiştir. Femoral ya da radyal arterden alınan kan örneklerinden arteryel kan gazları düzeyleri belirlenmiştir. Yatan hastalardan yatışının 10. gününde ikinci bir arteryel kan gazı incelemesi yapılmıştır. Hastaların steroid kullanma, son bir yılda alevlenme, hastanede yatış süresi, entübasyon öyküleri ve ek hastalıkları kaydedilmiştir.

Hastaların tedaviye yanıtını değerlendirmek için her iki arteryel kan gazı parametrelerindeki değişiklikler, hastanede yatış süresi ve izlemi bittikten sonraki birinci ve ikinci aylardaki alevlenme sayıları (nüks) kullanılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Gruplar arasındaki parametrelerin karşılaştırılmasında, varyans analizi (ANOVA) kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren parametrelerde ikili karşılaştırmalar, parametrenin özelliğine göre t-testi ve ki-kare testi kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırını p < 0.05 olarak kabul edilmiştir. Tüm değerler ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 70 hasta (63 erkek, 7 kadın, yaş ortalaması 66.0 ± 8.3) alınmıştır. Bu olgulardan 43'ü hastaneye yatırılarak, 27'si ayaktan izlenmiştir. Hastanede yatış süresi 15.2 ± 7.5 (6-37) gündür. Hastaların %31'inde koroner arter hastalığı, %16'sında inaktif akciğer tüberkülozu,

%4'ünde hipertansiyon ve %2'sinde konjestif kalp yetmezliği saptanmıştır.

Mikrobiyolojik inceleme sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların 23'ünün balgam kültürlerinde bir bakteri soyutlanmış, 26'sında da serolojik olarak atipik bakteri infeksiyonu kanıtları izlenmiştir. On iki hastada hem tipik hem de atipik bakteriler saptanmış, 33 hastanın mikrobiyolojik incelemelerinde hiçbir etken belirlenmemiştir.

C. pneumoniae infeksiyonu saptanan hastalardan 15'inde birinci serumda 1/512 ve üzeri titrede IgG pozitifliği, yedisinde IgG titresinde ikinci serumda dört kat artış saptanmıştır. Hastaların hiçbirisinde IgM pozitifliği saptanmamıştır. *M. pneumoniae* infeksiyonu saptanan dört hastanın ikisinde birinci serumda 1/512 ve üzeri titrede IgG pozitifliği, birinde birinci serumda IgM pozitifliği, birinde ise ikinci serumda IgG titresinde dört kat artış saptanmıştır.

Çalışmaya alınan hastalar tipik ya da atipik etken saptanıp saptanmamasına göre alt gruplara ayrılmış ve bu alt grupların klinik özelliklerinin karşılaştırmaları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Atipik bakteri saptanan olguların yaş ortalamaları, saptanmayan olgulara göre daha düşük bulunmuştur (p < 0.05). Sadece atipik etken saptanan grupta olan 14 hastanın dördü, 70 yaşın üzerinde iken, sadece balgam kültürü pozitif olan gruptaki 11 hastanın dokuzu 70 ve üzeri yaştadır (p < 0.05).

Tablo 1. Bakteriolojik ve serolojik incelemelerle saptanan etkenler.

Etken	Olgu sayısı	%
<i>Haemophilus influenzae</i>	10	14.3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5	7.1
<i>Moraxella catarrhalis</i>	3	4.3
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	22	31.4
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	4	5.7
Diğer bakteriler*	5	7.1
Etken saptanmayanlar	33	47.1

* Diğer bakterilerden iki tanesi *Pseudomonas aeruginosa*, bir tanesi *Klebsiella pneumoniae*, bir tanesi *Escherichia coli*, bir tanesi *Staphylococcus aureus* olarak saptanmıştır.

Tablo 2. Balgam kültüründe bakteri soyutlanan, soyutlanmayan ve atipik etkene yönelik serolojisi pozitif olan ve olmayan grupların karşılaştırılması.

	Balgam kültürü (+) (n= 23)	Balgam kültürü (-) (n= 47)	Atipik etken (+) (n= 26)	Atipik etken (-) (n= 44)
Erkek/Kadın	22/1	41/6	24/2	39/5
Yaş	67.3 ± 6.4	65.3 ± 9.0	63.2 ± 8.7*	67.8 ± 7.7
Önceden sistemik steroid kullanımı	2	4	4	3
Lökosit sayısı	9782 ± 3141	10146 ± 4508	9761 ± 3134	10184 ± 4589
pH	7.39 ± 0.05	7.39 ± 0.05	7.40 ± 0.04	7.39 ± 0.05
PaO ₂ (mmHg)	52.2 ± 18.0	61.3 ± 20.6	57.1 ± 22.1	58.8 ± 19.1
PaCO ₂ (mmHg)	47.8 ± 12.8	48.6 ± 14.0	48.3 ± 13.3	48.4 ± 13.8
Entübasyon öyküsü	2	3	1	4
FEV ₁ (mL)	1080 ± 574	1108 ± 367	1275 ± 557**	1015 ± 355
FEV ₁ /FVC %	51.5 ± 14.6	55.2 ± 13.8	57.4 ± 15.5	52.4 ± 13.3
Son bir yılda alevlenme geçiren olgu sayısı/toplam alevlenme sayısı	18/36	31/50	19/34	30/52
Son bir yılda üç ve daha fazla alevlenme geçiren olgu sayısı	7 (%30.4)*	4 (%8.5)	5 (%19.2)	6 (%13.6)
Ek hastalığı olan olgu sayısı	14 (%60.9)	30 (%63.8)	16 (%61.5)	28 (%63.6)
İzlemde alevlenme sayısı (ilk ay/ilk iki ay)	4/6 (%17.4/%26.1)	10/13 (%21.3/%27.7)	3/4 (%11.5/%15.4)	11/15 (%25/%34.1)
Hastanede yatış süresi (43 hasta)	17.7 ± 9.3	13.9 ± 6.0	14.8 ± 8.6	15.5 ± 6.8

* p< 0.05, ** p= 0.07.

FEV₁ değeri atipik etken saptanan grupta, atipik etken saptanmayan gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değere ulaşmamıştır (p= 0.07). İncelenen diğer parametrelerde bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Pseudomonas aeruginosa, *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* saptanan dört hastanın daha şiddetli hava yolu obstrüksiyonu olduğu (ortalama FEV₁= 800 mL, ortalama FEV₁/FVC= %54), daha uzun süre hastanede yattıkları (ortalama 22.5 gün) ve önceki yıl içinde daha çok alevlenme geçirdikleri (iki olgu iki kez, iki olgu üç kez) belirlenmiştir. Bu olguların ikisinde radyolojik olarak bronşektazi, ayrıca ikisinde entübasyon öyküsü saptanmıştır. Buna karşılık bu gram-negatif bakterilerin saptanmadığı 66 hastanın sadece 3 (%4.5)'ünde entübasyon öyküsü, 7 (%10.6)'sinde bronşektazi olduğu görülmüştür.

Toplam 55 hastadan son bir yıldaki alevlenme öyküsü alınmıştır. Alevlenme sayıları üçten küçük ile üç ve üzeri olmak üzere iki gruba ayrıldığına, bakteriyel etken saptanan grupta son bir yılda üç ve üzeri alevlenme sayısı daha fazla bulunmuştur (p< 0.05)(Tablo 2).

Atipik bakteri saptanan ve saptanmayan alevlenmelerde, hastanede kalış süresi ve izleyen dönemde nüks gelişmesi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 2).

TARTIŞMA

KOAH alevlenmelerinde tipik patojenlerin yanında atipik patojenlerin de sıklığını saptamak, bu patojenlerin alevlenme prognozundaki önemini ve hastaların öyküsü, klinik ve laboratuvar bulguları ile ilişkilerini belirlemek için yapılan bu prospektif çalışmada 70 KOAH alevlenme olgusu değerlendirilmiştir. Çalışmada dikkati çeken en önemli bulgu, *C. pneumoniae* infeksiyonunun

oldukça sık oranda (%31.4) saptanmış olmasıdır. Bu olguların yaklaşık yarısında *C. pneumoniae*'nin polimikrobiyal bir infeksiyonun parçası olduğu görülmüştür. Atipik bakteriyel etken saptanan hastaların yaş ortalamalarının daha düşük, hava yolu obstrüksiyonlarının daha hafif düzeyde olduğu saptanmıştır. Buna karşılık, son bir yılda üç ve daha fazla alevlenme geçiren olgularda daha yüksek oranda tipik bakteriyel etkenler soyutlandığı gözlenmiştir.

KOAH alevlenmelerinin bakteriyel nedenlere bağlı olup olmadığını anlamak için en yararlı inceleme balgamın Gram boyalı preparatının değerlendirilmesidir. Pürülan balgamlı hastalarda Gram boyamada bakteri sayısının belirgin şekilde artması, nötrofil sayısının da stabil döneme göre en az iki kat artış göstermesi bakteriyel infeksiyon lehine değerlendirilir.

Bu konuda ülkemizde yapılan üç çalışmada, KOAH alevlenmelerinde atipik bakteriyel etkenlerin sıklığı %22-38 düzeyinde bulunmuştur (4-6). Ülkemiz dışından yapılan çalışmalarda da benzer oranlar bildirilmiştir (8,9).

Mycoplasma ve *Chlamydia*'nın alt solunum yolu infeksiyonlarında giderek daha sık saptanmasına karşın klinik açıdan önemleri, diğer bir anlatımla, infeksiyonun seyrine ve sonucuna etkileri henüz çok net olarak bilinmemektedir. Özellikle toplum kökenli pnömonilerdeki gözlemler, bu bakterilerin mortalite üzerinde olumsuz etkilerinin olmadığını göstermektedir (10).

Çalışmamızda genel olarak, tipik bakteriyel etken tespit edilen ve edilmeyen hastalar arasında solunum fonksiyon testleri açısından fark saptanmamıştır, ancak *H. influenzae* dışında gram-negatif etken saptanan hastalarda daha ciddi hava yolu obstrüksiyonu olduğu gözlenmiştir. Bu hastalar daha uzun süre hastanede yatmış ve daha sık entübe edilmişlerdir. İnfektif KOAH alevlenmelerinde, bakteriyolojik etyolojinin FEV₁ düzeyi ve hastalığın şiddeti ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir (11,12). Bundan lokal mukozal immün yanıtın bozulması sorumlu tutulabilir.

Atipik patojenlere karşı oluşan immün yanıtın astım patogenezinde rol oynayabileceği savunulmaktadır (13-15). Bu bakterilerin KOAH'ta

da bağımsız bir risk faktörü olduğuna, *Chlamydia*'ya karşı antikorların düzeyiyle solunum fonksiyonlarındaki azalma arasında ilişki bulunduğu ilişkin sınırlı gözlemler bulunmaktadır (16). Olası bir mekanizma, *Mycoplasma* ve/veya *Chlamydia* infeksiyonunun siliyer fonksiyonları bozarak tipik bakteriyel infeksiyonlara zemin hazırlaması ve hava yolu hasarının ilerlemesine yol açması olabilir. Deneysel çalışmalarda bu yönde veriler elde edilmiş olmakla birlikte bu olasılık henüz in vivo çalışmalarla desteklenmemiştir (17,18).

Atipik bakteriyel etkenlerin KOAH alevlenmelerinde sıklıkla saptanması, bu mikroorganizmaların alevlenme dönemlerinde araştırılması gerektiğini ortaya koymuştur. Ancak bu bakterilere bağlı bir infeksiyonu kanıtlamada güçlükler bulunmaktadır. En doğru infeksiyon kanıtı olduğu belirtilen kültür ve nükleik asit amplifikasyonuna dayanan yöntemler teknik olarak güç ve pahalıdır. Serolojik yöntemler ise, en az üç hafta aryla iki serum örneğinin çalışmasını gerektirdiği için pratik açıdan yararlı olmamaktadır. Bu nedenle, atipik bakterilere bağlı infeksiyonların klinik özelliklerinin (varsa) belirlenmesi, ne tür durumlarda bu infeksiyonlardan kuşulanılabileceği ve atipik bakterilere yönelik bir tedavinin planlanabileceği konusunda klinisyenlere ışık tutabilir. Bu konuda yapılan bir çalışmada ayırt edici bir özellik saptanmamıştır; ancak, söz konusu çalışmaya yalnızca poliklinikte izlenen, dolayısıyla görece hafif hastalığı olan KOAH'lılar alınmıştır (6). Bu çalışmaya daha farklı şiddetlerde alevlenmesi olan, daha yüksek sayıda KOAH olgusu dahil edilmiştir. Atipik bakteriyel etkenler, tipik bakteriyel etkenlere benzer oranda saptanmıştır. Yetmiş yaşından genç olan, hava yolu obstrüksiyonu daha hafif olan ve son bir yılda sık alevlenme öyküsü olmayan (iki ve daha az) KOAH alevlenmeli hastalarda *C. pneumoniae* başta olmak üzere atipik bakteriyel etkenler daha sık saptanmış ve bu tür olgularda bu bakterilerin araştırılmasının uygun olacağı düşünülmüştür. *Chlamydia* infeksiyonuna yönlendirecek başka demografik ve klinik özellik bulunmamıştır.

Atipik bakterilerin alevlenmelerde saptanmasının birkaç anlamı olabilir. Birincisi, solunum yollarını kronik olarak kolonize etmiş olan bu bak-

teriler, başka bir nedenle oluşan alevlenmenin yangısal zemininde aktive olmuş olabilir. Bu şekilde, diğer etkenlerle olumsuz etkileşme sonucu, daha sık alevlenmeye ve yangısal sürecin yinelenmesine yol açan bir kısır döngü oluşabilir. İkincisi, bu bakteriler toplum kökenli pnömoniye benzer şekilde akut infeksiyonlara yol açıyor ve KOAH'ta kronik yangıya hiç katkıda bulunmuyor olabilir. Son olarak, bu bakterilere bağlı serolojik infeksiyon kanıtı bulunmasının klinik açıdan bir anlamı olmayabilir. Diğer bir anlatımla, atipik bakterilere karşı antikor yanıtının oluşmasına karşın, bu bakteriler solunum yollarında patolojik bir sorun oluşturmuyor olabilir. Nitekim, *C. pneumoniae*'nin kanda varlığının polimeraz zincir reaksiyonu ile gösterildiği bir çalışmada, bunun klinik anlamına ilişkin hiçbir kanıt bulunamamıştır (19).

Sonuç olarak, bu çalışmada elde edilen veriler, atipik bakterilerin görece genç ve daha hafif obstrüksiyonu olan KOAH'lıların alevlenmelerinde saptandığını, ayırt edici başka klinik özelliklerinin bulunmadığını, alevlenme seyri ve prognozunu etkilemediğini göstermektedir. Bu etkenleri saptamanın klinik öneminin henüz netlik kazanmamış olması nedeniyle, daha fazla deneyim birikimine gerek duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 77-120.
2. Postma Ds, Siafakas NM. Management of chronic obstructive pulmonary disease. 1st ed. Sheffield: European Respiratory Monograph 1998; 3: 264-77.
3. Ball P, Make B. Acute exacerbation of chronic bronchitis. *Chest* 1998; 113: 199-204.
4. Moğulkoç N, Karakurt S, Isalska B, et al. Acute purulent exacerbation of COPD and Chlamydia pneumoniae infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 349-53.
5. Karnak D, Beng-sun S, Beder S, Kayacan O. Chlamydia pneumoniae infection and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med* 2001; 95: 811-6.
6. Başoğlu ÖK, Sayiner AA, Zeytinoğlu A, Sayiner A. The role of atypical bacteria in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Turkish Respiratory Journal* 2005; 6: 22-7.
7. Von Hertzen L, Toyryla M, Gimishanov A. Asthma, atopy and Chlamydia pneumoniae antibodies in adults. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 52-8.
8. Lieberman D, Lieberman D, Ben-Yaakov M, et al. Serological evidence of Mycoplasma pneumoniae infection in acute exacerbation of COPD. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 44: 1-6.
9. Lieberman D, Ben-Yaakov M, Lazarovich L, et al. Chlamydia pneumoniae infection in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Analysis of 250 hospitalizations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 698-704.
10. Mundy LM, Oldach D, Auwaerter PG. Implications for macrolide treatment in community-acquired pneumoniae. *Hopkins CAP Team. Chest* 1998; 113: 1201-6.
11. Eller j, Ede A, Schaberg T, et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 1998; 113: 1542-8.
12. Sayiner A, Okyay N, Unsal I, Colpan N. Infective exacerbations of COPD. *Chest* 1999; 115: 1481.
13. Johnston SL. The role of viral and atypical bacterial pathogens in asthma pathogenesis. *Pediatr Pulmonol* 1999; 18: 141-3.
14. Von Hertzen L, Toyryla M, Gimishanov A. Astma, atopy and Chlamydia pneumoniae antibodies in adults. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 522-8.
15. Kraft M, Cassel GH, Henson JE. Detection of Mycoplasma pneumoniae in the airways of adults with chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 998-1001.
16. Branden E, Koyi H, Gnarpe J, et al. Chronic Chlamydia pneumoniae infection is a risk factor for the development of COPD. *Respir Med* 2005; 99: 20-6.
17. DeBey MC, Ross RF. Ciliostasis and loss of cilia induced by Mycoplasma hyopneumoniae in porcine tracheal organ cultures. *Infect Immun* 1994; 62: 5312-8.
18. Shemer-Avni Y, Lieberman D. Chlamydia pneumoniae-induced ciliostasis in ciliated bronchial epithelial cells. *J Infect Dis* 1995; 171: 1274-8.
19. Blasi F, Damato S, Cosentini R, et al. Chlamydia pneumoniae and chronic bronchitis: Association with severity and bacterial clearance following treatment. *Thorax* 2002; 57: 672-6.