

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Akut Atağında İnfeksiyonların Rolü ve Tedavi

Orhan Arseven

Akut Atak

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalar, yılda ortalama olarak 2-4 kez akut atak geçirmektedir (1). Öksürük ve nefes darlığında artma, çıkarılan balgamda renk, miktar ve viskozite değişiklikleri, hırıltılı solunum, göğüste sıkışma, yorgunluk ve ateş başlıca akut atak semptomlarıdır. Akut atak denilebilmesi için bu semptomlardan birinin veya birkaçının en az 24 saattir bulunması gereklidir. Aslında atağın ne zaman başlayıp ne zaman bittiği tam olarak tanımlanamamıştır. Akut atak tanısı için bu semptomların başlaması yeterli midir, yoksa hastada üst veya alt solunum yolu enfeksiyonu bulgularının saptanması mı gereklidir?, şeklindeki sorular sürekli tartışma yaratmaktadır. KOAH'lı hasta enfekte olmasına karşılık semptomatik olmayabilir. Viral ve bakteriyel solunum yolu enfeksiyonları dışında hava kirliliği, allerjenler, ilaçlar (hipnotik, trankilizan, diüretik vs) akciğer embolisi, spontan pnömotoraks, nöromüsküler problemler veya metabolik hastalıklar (diyabet, elektrolit bozukluğu) da akut atağa neden olabilirler.

Bakteriyel etkenler, akut atak patogenezinde primer ya da virus veya *Mycoplasma* enfeksiyonlarına sekonder olarak rol oynarlar. Siliyer fonksiyon bozukluğu, siliyer hücrelerde metaplazi, mukus bezlerinde ve goblet hücrelerinde artış sonucu aşırı miktarda, koyu ve yapışkan mukus oluşumu, bronş obstrüksiyonu, hücresel ve sekretuar immün cevap mekanizmalarındaki bozukluklar ve solunum kas yorgunluğu sonucu balgamın atılması enfeksiyonlar için başlıca predispozan faktörlerdir.

Kronik İnflamasyon ve Doku Hasarı

KOAH'ta tekrarlayan enfeksiyon ataklarının mevcut akciğer hasarını ve FEV₁'deki düşüşü hızlandırdığı savı henüz tam olarak kanıtlanamamıştır. Bu düşüncenin lehinde ve aleyhinde bildirilen çalışmalar vardır (2-4). Buna karşılık enfeksiyonların KOAH'lı hastada morbidite ve mortaliteyi artırdıkları kesindir. Ayrıca çocukluk çağında geçirilen viral enfeksiyonların KOAH gelişimini kolaylaştırdığı düşünülmektedir (5-8). Başta *Haemophilus influenzae* olmak üzere birçok patojen bakteri, siliyer aktiviteyi deprese eden ve epitel hücre hasarı yapan lipooligosakarid yapısında maddeler üretmektedir (9,10).

Bakterilerin kolonizasyon/enfeksiyon şeklinde alt solunum yollarında bulunmasının, bronşektazi patogenezinde olduğu gibi hava yolu inflamasyonu ve hasarını artırması, kısır döngü hipotezi ile açıklanmaktadır (9-11). Bu hipoteze göre viral ve bakteriyel etkenler, doğrudan epitel hasarı yanında inflamatuvar hücrelerin hava yollarına göçünü sağlamakta, bu hücrelerde açığa çıkan sitokinler, oksidanlar ve proteolitik enzimler epitel hücre ve ekstraselüler matriks hasarını artırmaktadır. Bu durum, alt solu-

num yollarında bakteri kolonizasyonu ve enfeksiyonunu kolaylaştırır (Şekil 1).

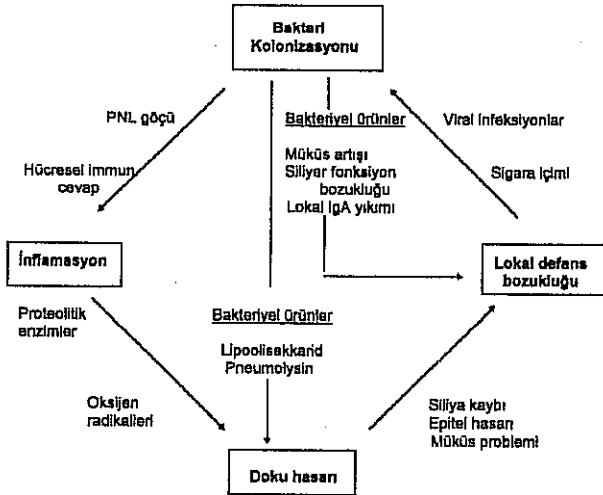
Kronik bronşitli hastaların akut atak döneminde alınan pürülan balgam örneklerinde nötrofillerin ve nötrofil kökenli myeloperoksidazın belirgin artışı, ayrıca interlökin (IL)-8 ve lökotrien-B₄ gibi nötrofil kemotaktik faktörlerin saptanması bu görüşü destekleyici bulgulardır (12,13). Aynı şekilde balgamda alfa 1 antitripsin ve antilökoproteaz artışı akut enfeksiyon sırasında elastolitik aktivitenin, dolayısıyla doku hasarının arttığını göstermektedir.

Klinik Yaklaşım

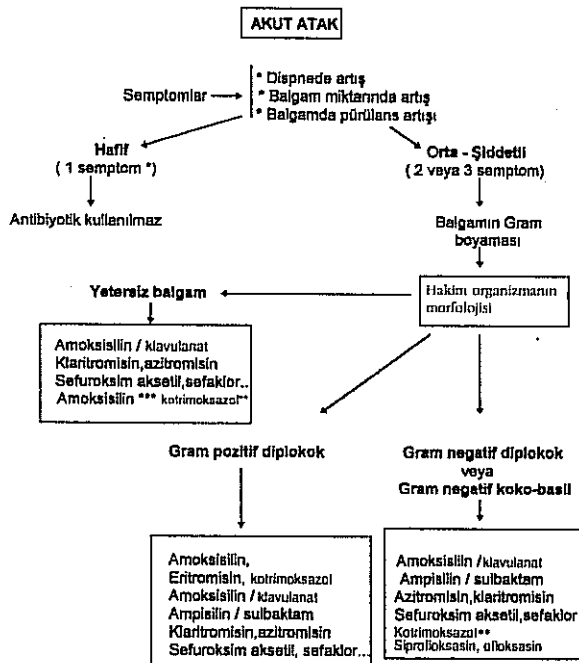
Akut atakta enfeksiyonun rolüne ilişkin klinik değerlendirme oldukça zordur. Fizik muayene bulguları, akut atağın ayırıcı tanısında fazla değerli değildir. Bakteriyel enfeksiyona rağmen ateş ve titreme görülmeyebilir. Lökositoz ve critrosit sedimentasyon hızı artışı gibi laboratuvar bulguları saptanmayabilir. İnfeksiyon lehine radyolojik bulgu görülmez veya minimal değişiklikler gözlenebilir. Balgam miktarının artması, renginin beyaz mukoid görünümünden sarı veya yeşile dönmesi, endobronşiyal enfeksiyon için değerli bir bulgudur. Ancak, balgamda oluşan renk değişikliği her zaman nötrofillerin arttığı pürülan balgamı göstermez. Eozinofillerin arttığı durumlarda da myeloperoksidaza bağlı olarak sarı-yeşil renkte balgam görülebilir (14).

Pürülan balgamlı akut atak nedeniyle hastaneye yatırılan kronik bronşitli hastaların trakeal aspiratlarında % 80'e varan oranlarda *H. influenzae* ve pnömokoklar saptanmaktadır (15,16). Buna karşılık atak geçirmeyen stabil durumdaki KOAH'lı hastalarda yapılan bronş lavajı çalışmalarında, % 45'e ulaşan rakamlarda aynı etkenlerin varlığı gösterilmiştir (16-18). KOAH'lı hastalarda hava yollarındaki bu bakteri kolonizasyonu ile akut atak sırasındaki bakteriyel enfeksiyonu birbirinden ayırmak çok güçtür.

KOAH akut atakta balgamın Gram boyaması ve kültürünün mutlaka yapılıp yapılmama konusu da tartışmalıdır (19). Balgam kültürü, kolonizasyon ile gerçek enfeksiyonu ayırt edemez. Aynı zamanda üst solunum yolu florası ile kontaminasyon sorunu vardır. Fakat yine de KOAH'lı hastadaki akut atağın bakteriyel enfeksiyona bağlı olup olmadığı konusunda en yararlı inceleme balgamın Gram boyaması ile yapılır. KOAH'ta stabil dönemde de balgamda bakteri ve nötrofiller saptanabilmektedir. Pürülan balgamlı hastalarda Gram boyamasında bakteri sayısının belirgin şekilde artması, nötrofil sayısının da stabil döneme göre en az iki kat artış göstermesi bakteriyel enfeksiyon lehine değerlendirilir (20). Bu durum, KOAH'lı hastalarda stabil dönemde balgam incelemesini gerekli kılmaktadır. Gram boyamasında bir bakterinin floraya hakim duruma gelmesi ayırıcı tanıda yararlı bir bulgudur. Gram boyamasında Gram-negatif çomak veya stafilokok benzeri mikroorganizmalar görüldüğünde



Şekil 1. Kronik alt solunum yolu infeksiyonlarında progresif doku hasarı.



- * Semptom klinik olarak şiddetli ise, atak orta veya şiddetli sayılabilir.
- ** Bazı pnömokok suşları kotrimoksazole dirençli olabilir.
- *** Tiplendirilmemiş *H. influenzae* suşlarının yaklaşık %25'i amoksisiline dirençlidir.
- **** Pürülan atak geçiren ve solunum fonksiyonları ileri derecede bozan ciddi klinik tablo içindeki hastalarda veya bronşektazinin eşlik ettiği KOAH hastalarının pürülan ataklarında, Gram boyanmasında *Moraxella* veya *H.influenzae* olasılığı yüksek ise öncelikle tercih edilebilir.

Şekil 2. KOAH'ın akut atağında antibiyotik tedavisi algoritması.

ya da ilaç direnci şüphesi bulunduğu balgam kültürü yarar sağlar (21).

Bakteriyoloji

KOAH'lı hastada akut atağa neden olan başlıca infeksiyon

etkenleri *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ve viruslardır (22-26). *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae* gibi etkenlerin rolü çeşitli çalışmalarda % 1-5 olarak bildirilmiştir (27-29). Kronik bronşitli hastalarda seyrek olarak *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pyogenes* ve *Escherichia coli* gibi bakteriler de ataktan sorumlu olabilmektedir (18,22,25). *S.pneumoniae* sağlıklı kişilerin üst solunum yolu floralarında bulunabilen bir bakteridir. Kronik bronşitli hastaların üst solunum yollarında normal kişilere göre daha yüksek oranda *S.pneumoniae* kolonizasyonu saptanmakta ve bu durum kış aylarında çok daha yüksek oranda olmaktadır (16,21,30). Transtrakeal aspirasyon ile yapılan bir çalışmada akut atak geçiren kronik bronşitli 76 hastanın % 75'inde alt solunum yollarında tek başına veya birlikte olarak *H.influenzae* ve *S. pneumoniae* saptanmıştır (31).

Tiplendirilmemiş *H.influenzae*, kronik bronşitin akut pürülan alevlenmesinde en sık rastlanan etken olarak bildirilmektedir (32-34). Pnömokokların ön planda olduğu bilinmektedir (32). *M. catarrhalis* çeşitli yayınlarda % 3.3-19.2 oranında akut pürülan atak etkeni olarak bildirilmiştir (32,33,36-38). Çok değişik rakamlar verilmesine rağmen, virus ve *Mycoplasma* infeksiyonlarının KOAH'lı hastaların akut ataklarının ortalama 1/3'ünden sorumlu bulunduğu, viral etkenlerin *Mycoplasma* 'dan çok daha sık atak nedeni olduğu kabul edilmektedir (39-41). En sık görülen viral etkenler; influenza A, parainfluenza virusu, koronavirus, rinovirus ve herpes simpleks virusudur (39,42).

Antibiyotik Tedavisi

KOAH'ın pürülan akut atakları sırasında antibiyotik kullanımı oldukça yaygındır. Fakat antibiyotik kullanımının sağladığı yarar tartışmalıdır. Plasebo kontrollü, prospektif çalışmalarda, ileri derece KOAH'lı hastalarda ve özellikle akut atak sırasında solunum yetersizliği gibi ciddi akciğer sorunu bulunan hastaların antibiyotik tedavisinden belirgin şekilde yarar gördükleri gösterilmiştir (25,43-45). Benzer bazı çalışmalarda ise, akut atak sırasında antibiyotik kullanımının yararsız olduğu bildirilmiştir (46). Anthonisen ve arkadaşları (43), çift kör plasebo kontrollü prospektif çalışmalarında 173 KOAH'lı hastada 3.5 yıl içinde 362 akut atakta antibiyotiklerin etkisini araştırmışlar ve plasebo alan grup ile kıyaslandığında antibiyotik alan hastaların semptomlarının çok daha hızlı bir şekilde gerilediğini göstermişlerdir. Antibiyotik alan grupta klinik semptomlar ve solunum fonksiyonları daha az oranda kötüleşmiştir. Sonuç olarak öksürük, balgam çıkarma, nefes darlığında orta ya da ciddi derecede artma ve balgamın pürülan hale dönüşümü durumunda antibiyotik kullanımı tercih edilmelidir. Özellikle solunum fonksiyonları ileri derecede kısıtlı KOAH hastalarında erken antibiyotik kullanımı, bakteriyel infeksiyona bağlı hava yolu inflamasyonunu ve dolayısıyla solunum fonksiyonlarının daha kötüleşmesini önlemekte, hastanın hastanede yatış süresini de kısaltmaktadır. Hafif atak geçiren hastalarda antibiyotik kullanmaksızın diğer semptomatik tedavi şekilleri tercih edilmelidir. Bu hastalarda ancak, semptomların iyileşmemesi veya hastanın daha kötüleşmesi durumunda tedaviye uygun antibiyotik eklenmesi önerilmektedir.

Antibiyotik Seçimi

Empirik antibiyotik kullanımında, hem o toplumda pürülan ataklara neden olan etkenlerin cinsleri ve sorumluluk derecele-

rinin belirlenmesi, hem de bunlara ait antibiyogram sonuçlarının bilinmesi ucuz ve etkili antibiyotik seçimini kolaylaştırır. Antibiyotik seçiminde semptomlara göre atak şiddetinin belirlendiği ve balgamın Gram boyamasının göz önüne alındığı algoritmaların (Şekil 2) yanı sıra atağın şiddetinin ve alta yatan bronşitin ya da eşlik eden bronşektazinin bulunmasının daha ayrıntılı olarak belirlendiği algoritmalar da yol gösterici olmaktadır (Şekil 3).

Farmakokinetik Özellikler (17)

Seçilen antibiyotiklerin farmakokinetik ve penetrasyon özellikleri klinik başarıyı önemli derecede etkilemektedir. Bakterinin öldürülmesi veya üremesinin inhibe edilmesi için antibiyotiklerin infeksiyon bölgesinde yeterli bir süre, belli bir konsantrasyona ulaşması gereklidir. KOAH hastalarının alt solunum yolu infeksiyonları sırasında bakteriyel kolonizasyon, genellikle ilk olarak mukozayı örten sekresyonlarda oluşmaktadır. Epitel bütünlüğü bozulduğunda epitel arası ve altı bölgelere, daha sonra da interstisyel aralığa doğru bakteri invazyonu gelişmektedir. Bu nedenle solunum yolu sekresyonları ve epitel tabakası, infeksiyon sırasında antibiyotiklerin primer hedefi olan inflamasyon sahalarını oluşturmaktadır. Antibiyotiklerin yüksek serum düzeylerine ulaşması, bronş sekresyonu ve interstisyel penetrasyonu artırmaktadır. Ayrıca akut inflamasyon sırasında o bölgedeki kanlanmanın artması, antibiyotiklerin hava yolu sekresyonundaki düzeylerini de artırmaktadır. Tedavi ile klinik durumun düzelmesine paralel olarak bu penetrasyon azalır. Düşük molekül ağırlıklı, lipid-solübl, non-iyonize antibiyotikler, bronş sekresyonlarına daha kolay geçerler. Proteine bağlanma oranı yüksek antibiyotiklerin membran geçişi daha kısıtlıdır. Antibiyotiklerin doku veya bakteri içindeki enzimatik faaliyetler sonucu yıkımları da düşük konsantrasyonlara sebep olabilir. Ampisilin, amoksisilin ve sefalosporinlerin balgam ve bronşiyal sekresyon-

lardaki penetrasyon oranları % 10'un altındadır. Eritromisin ve tetrasiklin, bronş sekresyonlarında serumdaki konsantrasyonun % 20-50'si kadar bulunurlar. Klindamisin, siprofloksasin ve ofloksasinin penetrasyon oranları % 60-120 arasında olup, bronş sekresyonu ve dokuda yüksek düzeylere ulaşır. Beta-laktam antibiyotikler lipid-insolübl olup, daha çok ekstraselüler aralıkta yoğunlaşırlar. Buna karşılık bronşiyal sekresyon veya balgamda yüksek konsantrasyonlara ulaşan doksisisiklin, eritromisin ve kinolonlarla yapılan klinik çalışmalarda beta-laktam antibiyotiklere göre belirgin bir klinik üstünlük saptanamamaktadır. Bu grup antibiyotikler yüksek düzeyde lipid-solübl olup, daha çok intraselüler birikim sağlarlar ve KOAH'ın infeksiyon ataklarında bakteriyel etkenlerin büyük ölçüde yer aldığı interstisyel sıvıda düşük konsantrasyonlar sağlamaktadırlar. Bu nedenle hava yolu sekresyonlarında yüksek konsantrasyonlara ulaşan bu antibiyotiklerin beta-laktam antibiyotiklere çok belirgin üstünlükleri olduğu düşünülmemektedir. Diğer yönden tedavinin başlangıcında intravenöz preparatlarla yüksek serum antibiyotik düzeyleri oluşturulması, bronş sekresyonlarına geçişi belirgin olarak artırmaktadır. Bu nedenle teorik olarak tedavinin ilk günlerinde İV dozlarla yapılan antibiyotik ayarlaması hızlı eradikasyon ve iyileşme sonucu doku hasarına sebep olan sekonder inflamasyonu da önleyecektir.

Antibiyotik Direnci Sorunu

1980'li yıllara kadar KOAH'ta akut pürülan ataktan sorumlu bakterilerin çoğu basit beta-laktam, makrolid, tetrasiklin ve kotrimoksazol grubu antibiyotiklere duyarlı iken, 1990'lı yıllarda direnç sorunu önemli boyuta ulaştı. Beta-laktamaz üretimi nedeniyle *H.influenzae*'ye karşı değişik Avrupa ülkelerinde % 9.1-31 arasında penisilin direnci bulunmuştur (47). Aynı şekilde çeşitli çalışmalarda kotrimoksazole karşı direnç % 10-41, Doğu Avrupa ve İngiltere'de amoksisiline karşı *H.influenzae* direnci % 9.4-20, eritromisine direnç % 86 gibi yüksek olarak bildirilmiştir (48,49). Avrupa'da pnömokoklara karşı penisilin direnci de coğrafi bölgelere göre farklar göstermek üzere % 3-4 ile % 25-35 arasında değişmektedir (50). Sonuç olarak *M.catarrhalis* için büyük oranda, *H.influenzae* için % 20-25 civarında ampisilin direnci gelişmektedir. Eritromisin de önemli ölçüde bu iki etkene karşı etkisiz kalmaktadır. Kotrimoksazol için pnömokok direnci sorunu giderek artmaktadır. Fluorokinolonlar (siprofloksasin, ofloksasin) *H.influenzae* ve *M.catarrhalis* için farmakokinetik açıdan da çok etkili ilaçlardır, fakat pnömokoklar üzerine etkileri ye-

	Etkenler	İlk Seçenek	İkinci Seçenek veya İlk Seçenekte Başarısızlık
I. Basit Kronik Bronşit Dispne: Hafif-orta FEV ₁ > % 50 Balgamın miktar ve pürülansında artma	<i>H.influenzae</i> <i>S.pneumoniae</i> <i>M.catarrhalis</i>	Amoksisilin	Penisilin+beta-laktamaz inhibitörü Yeni makrolidler
II. Komplike Kronik Bronşit İ+şağıdakilerden herhangi biri: Ciddi dispne FEV ₁ < % 50 Yaş > 55 Atak sayısı/yıl ≥ 4 Alta yatan başka hastalık	Aynı etkenler (beta-laktamaz sorunu yüksek)	Penisilin+beta-laktamaz inhibitörü 2.-3. kuşak sefalosporin Kinolonlar Parenteral tedavi gerekebilir.	İlk seçeneklerden bir başkası + Balgam kültür ve antibiyogramı
III. Kronik Bronşiyal Sepsis (Bronşektazi) İI+yıl boyu sürekli pürülan balgam çıkarma	Yukarıdakiler + enterobakteriler, <i>P.aeruginosa</i>	Kinolonlar! Balgam kültür ve antibiyogramı Parenteral tedavi gerekebilir.	

Şekil 3. Kronik bronşitli hastada akut atağın şiddeti ve antibiyotik seçimi.

tersizdir. Bu nedenle KOAH akut ataklarında empirik tedavi seçiminde amoksisilin/klavulanat, ampisilin/sulbaktam gibi penisilinaz inhibitörlü antibiyotikler, klaritromisin, azitromisin gibi yeni makrolidler, sefaklor, sefuroksim aksetil, sefiksim gibi sefalosporinler veya siprofloksasin, ofloksasin gibi fluorokinolonlar tercih edilmelidir. Fluorokinolonlar ciddi pürülan atak geçiren ileri KOAH'lılarda ve bronşektazinin eşlik ettiği hastalarda, özellikle balgamda Gram-negatif çomaklar hakim ise öncelikle seçilebilirler. Fluorokinolon grubu antibiyotikler *P.aeruginosa* gibi diğer Gram-negatif mikroorganizmalara da etkilidirler. İlaç maliyetleri göz önüne alındığında, hafif ve orta şiddette pürülan atağı bulunan KOAH'lı hastalarda Gram boyamasında pnömokoklar hakim ise, anlatılan sakıncalarına rağmen amoksisilin, kotrimoksazol, eritromisin gibi ucuz antibiyotikler öncelikle tercih edilebilir.

Profilaksi

Birçok çalışmada profilaktik antibiyotik kullanımın atak sayısını azalttığı gösterilmiştir (51-53). Profilaktik antibiyotik kullanımında en fazla yarar, özellikle yıl içinde çok sayıda atak geçiren ciddi KOAH'lılarda görülmüştür (52-54). Kronik profilaksi uygulaması, rezistans gelişimi ve ekonomik nedenlerle şu anda popüler bir yaklaşım değildir ve tartışmalıdır. Fakat seçilmiş hastalarda uygulama kabul görebilir. Grip başta olmak üzere viral enfeksiyonlar, sekonder bakteriyel enfeksiyonlara neden olabildiklerinden KOAH hastalarında Eylül ayında grip aşısı yapılması önerilmektedir (55). Bu hastalarda pnömokok ve *H.influenzae* için geliştirilen bakteri aşısının yararı henüz tartışmalıdır (56).

Kaynaklar

1. European Respiratory Society Consensus Statement. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995; 8:1399
2. Bates DV. The fate of the chronic bronchitic: a report of the ten-year follow-up in the Canadian Department of Veterans' Affairs coordinated study of chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1973; 103:1043-65
3. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977; 1:1645-8
4. Kanner RE, Renzetti AD Jr, Klauber MR, Smith CB, Golden CA. Variables associated with changes in spirometry in patients with obstructive lung diseases. *Am J Med* 1979; 67:44-50.
5. Lebowitz MD, Burrows B. The relationship of acute respiratory illness history to the prevalence and incidence of obstructive lung disorders. *Am J Epidemiol* 1977; 105:544-54
6. Gold DR, Tager IB, Weiss ST, Tosteson TD, Speizer FE. Acute lower respiratory illness in childhood as a predictor of lung function and chronic respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:877-84
7. Samet JM, Tager IB, Speizer FE. The relationship between respiratory illness in childhood and chronic air-flow obstruction in adulthood. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:508-23
8. Barker DJP, Osmond C. Childhood respiratory infection and adult chronic bronchitis in England and Wales. *Br Med J* 1986; 293: 1271-5
9. Wilson R, Cole PJ. The effect of bacterial products on ciliary function. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: S49-53
10. Wilson R, Roberts D, Cole P. Effect of bacterial products on human ciliary function in vitro. *Thorax* 1985; 40:125-31
11. Cole PJ, Roberts DE, Higgs E, Prior C. "Colonising microbial load": a cardinal concept in the pathogenesis and treatment of progressive bronchiectasis due to "vicious circle" host mediated damage [abstract]. *Thorax* 1985; 40:227
12. Richman-Eisenstat JBY, Jorens P G, Herbert CA, Ueki I, Nadel JA. Interleukin-8: an important chemoattractant in sputum of patients with chronic inflammatory airway diseases. *Am J Physiol* 1993; 264: L413-8
13. Stockley RA, Hill SL, Burnett D. Proteinases in chronic lung infection. *Ann NY Acad Sci* 1991; 624: 257-66
14. Georgopoulos D, Anthonisen NR. Symptoms and signs of COPD. In: Cherniack RM, ed. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1991:357-64
15. Schreiner A, Bejerkestrand G, Digranes A, Halvorsen JV, Kommedal TM. Bacteriological findings in transtracheal aspirate from patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Infection* 1978; 6: 54-8
16. Lees AW, McNaught W. Bacteriology of lower respiratory tract secretions, sputum, and upper respiratory tract secretions in "normals" and chronic bronchitis. *Lancet* 1959; 2:112-5
17. Walstad RA. Interventions in obstructive lung disease: the effects of antibiotics. *Eur Respir Rev* 1991; 1:387-91
18. Laurenzi GA, Potter RT, Kass EH. Bacteriologic flora of the lower respiratory tract. *N Engl J Med* 1961; 265: 1273-8
19. Ziment I. Pharmacologic therapy of obstructive airway disease. *Clin Chest Med* 1990; 11: 461-86
20. Chadosh S. Acute bacterial exacerbations in bronchitis and asthma. *Am J Med* 1987; 82 (Suppl): 154
21. Miller DL, Jones R. The bacterial flora of the upper respiratory tract and sputum of working men. *J Pathol Bacteriol* 1964; 87: 182-6
22. Gump DW, Phillips CA, Forsyth BR, McIntosh K, Lamborn KR, Stouch WH. Role of infection in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113:465-74
23. May JR. The bacteriology of chronic bronchitis. *Lancet* 1953; 2:534-7
24. Murphy TF, Apicella MA. Nontypable *Haemophilus influenzae*: a review of clinical aspects, surface antigens, and the human immune response to infection. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 1-15
25. Nicotra MB, Rivera M, Awe RJ. Antibiotic therapy of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Ann Intern Med* 1982; 97:18-21
26. Van Alphen L., Geelen-van den Broek L, van Ham M. In vivo and in vitro expression of outer membrane components of *Haemophilus influenzae*. *Microb Pathog* 1990; 8:279-88
27. Beaty CD, Grayston JT, Wang SP. Chlamydia pneumoniae strain TWAR, infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:1408-10
28. Blasi F, Legnani D, Lombardo VM, Negretto GG, et al. Chlamydia pneumoniae in acute exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 1993; 6:19-22
29. Schlick W. Selective indications for use of antibiotics: when and what? *Eur Respir Rev* 1992; 2:187-92
30. Chodosh. S. Treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis: state of the art. *Am J Med* 1991; (Suppl. 6A): 87S-92S
31. Schlick W. Selective indications for use of antibiotics: when and what? *Eur Respir Rev* 1992; 2:187-92
32. Davies BI, Maesen FPV, Teengs JP, Baur C. The quinolones in chronic bronchitis. *Pharm Weekbl (Sci)* 1986; 8:53-9
33. Aldons P. A comparison of clarithromycin and amoxicillin in the treatment of patients with acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1990; 27 (Suppl A): 101-8
34. Tager I, Speizer FE. Role of infection in chronic bronchitis. *N Engl J Med* 1975; 292:563-71
35. MacFarlane JT, Colville A, Guion A, MacFarlane RM, Rose DH. Prospective study of aetiology and outcome of adult lower respiratory tract infections in the community. *Lancet* 1993; 341:511-4
36. Chodosh S. Treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis: state of the art. *Am J Med* 1991; 91 (Suppl 6A): 87-92S
37. Basran GS, Joseph J, Abbas AMA, Hughes C, Tillotson GS. Treatment of acute exacerbations of chronic obstructive airways disease-

- a comparison of amoxicillin and ciprofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26 (Suppl F): 19-24
38. Hager H, Verghese A, Alvarez S, Berk SL. Branhamella catarrhalis respiratory infections. *Rev Infect Dis* 1987; 9:1140-9
39. Buscho RO, Saxtan D, Shultz PS, Finch E, Mufson MA. Infections with viruses and mycoplasma pneumoniae during exacerbations of chronic bronchitis. *J Infect Dis* 1978; 137:377-83
40. Eadie MB, Stott EJ, Grist NR. Virological studies in chronic bronchitis. *Br Med J* 1966; 2: 671
41. McNamara MJ, Phillips IA, Williams OB. Viral and Mycoplasma pneumoniae infections in exacerbations of chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1969; 100:19-24
42. Carilli AD, Gohd RS, Gordon W. A virologic study of chronic bronchitis. *N Engl J Med* 1964; 270: 123-7
43. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, Hershfield ES, Harding GKM, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204
44. Elmes PC, King TKC, Langlands JHM, Mackay JA, Wallace WFM, Wade OL, Wilson TS. Value of ampicillin in the hospital treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *Br Med J* 1965; 2:904-8
45. Pines A, Raafat H, Plucinski K, Greenfield JSB, Solari M. Antibiotic regimens in severe and acute purulent exacerbations of chronic bronchitis. *Br Med J* 1968; 2:735-8
46. Murphy TF, Sethi S. Bacterial infections in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:1067
47. Kayser FH, Morenzoni G, Santanam P. The Second European Collaborative Study on the frequency of antimicrobial resistance in Haemophilus influenzae. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990; 9:810-7
48. Hryniewicz W. Bacterial resistance in Eastern Europe. Selected problems. *Scand J Infect Dis* (Suppl) 1994; 93: 33-9
49. Powell M, McVey D, Kassim MH, Chen HY, Williams JD. Antimicrobial susceptibility of Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Moraxella (Branhamella) catarrhalis isolated in the UK from sputa. *J Antimicrob Chemother* 1991; 28: 249-59
50. Slevin NJ, Airken J, Thornley PE. Clinical and microbiological features of Branhamella catarrhalis broncho-pulmonary infections. *Lancet* 1984; 1:782-3
51. Davis AL, Brabow EJ, Kaminski, T, et al. Bacterial infection and some effects of chemoprophylaxis in chronic pulmonary emphysema. II. Chemoprophylaxis with daily chloramphenicol. *Am Rev Respir Dis* 1965; 92: 900-13
52. Johnston RN, McNeill RS, Smith DH, Dempster MB, Naim JR, Purvis MS, Watson JM, Ward FG. Five-year winter chemoprophylaxis for chronic bronchitis. *Br Med J* 1969; 4:265-9
53. Medical Research Council Working Party on Trials of Chemotherapy in Early Chronic Bronchitis. Value of chemoprophylaxis and chemotherapy in early chronic bronchitis. *Br Med J* 1966; 1:317-22
54. Murphy TF, Sethi S. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1067-83
55. Ferguson GT, Cherniack RM. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1993; 328:1017-22
56. Simberkoff MS, Cross AP, Al-Ibrahim M, Baltch. AL, Geiseler PJ, Nadler J, et al. Efficacy of pneumococcal vaccine in high-risk patients. *N Engl J Med* 1986; 315:1318-27