



Türk Toraks Derneği  
Turkish Thoracic Society

# Türk Toraks Dergisi

Türk Toraks Derneği'nin yayın organıdır.

# Turkish Thoracic Journal

Official journal of the Turkish Thoracic Society

Cilt 10 • Ek 7 • Haziran 2009  
Volume 10 • Supplement 7 • June 2009

## TÜRK TORAKS DERNEĞİ AKUT BRONŞİT VE KOAH VE BRONŞEKTAZİ ALEVLENMELERİNDE ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ UZLAŞI RAPORU

## Editörler

### *Editors*

Sema Umut, Sevgi Bartu Saryal

## Editör Yardımcıları

### *Associate Editors*

Zeynep Pınar Önen, Mehmet Polatlı, Gaye Ulubay, Atilla Uysal, T. Bahadır Üskül

## İstatistik Danışmanı

### *Biostatistical Consultant*

Ahmet Uğur Demir

## Uluslararası Yayın Kurulu

### *International Editorial Board*

Piergiuseppe Agostoni, *ITALY*

M. Selim Arcasoy, *USA*

Philippe Astoul, *FRANCE*

Y. İzzettin Barış, *TURKEY*

Ülkü Bayındır, *TURKEY*

Dominique MA Bullens, *BELGIUM*

Richard Casaburi, *USA*

Tuğrul Çavdar, *TURKEY*

Turgay Çelikel, *TURKEY*

Lütfi Çöplü, *TURKEY*

James E Hansen, *USA*

İlhan İnci, *SWITZERLAND*

Oya İtil, *TURKEY*

A. Fuat Kalyoncu, *TURKEY*

Ali Kocabaş, *TURKEY*

Emel Kurt, *TURKEY*

Muzaffer Metintaş, *TURKEY*

Zeynep Mısırlıgil, *TURKEY*

Dilşad Mungan, *TURKEY*

Gökhan M. Mutlu, *USA*

Gül Öngen, *TURKEY*

Kannan Ramar, *USA*

Joseph Roca, *SPAIN*

Israel Rubinstein, *USA*

Abdullah Sayiner, *TURKEY*

Z. Toros Selçuk, *TURKEY*

Nadja Triller, *SLOVENIA*

Haluk Türктаş, *TURKEY*

E. Sabri Uçan, *TURKEY*

Karlman Wasserman, *USA*

Adnan Yılmaz, *TURKEY*

Arzu Yorgancıoğlu, *TURKEY*

## Türk Toraks Derneği adına Sahibi ve Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

### *Owner and Responsible Manager on behalf of Turkish Thoracic Society*

Muzaffer Metintaş

Adres: Turan Güneş Bulvarı 175/19 Oran-Ankara

Tel.: +90 312 490 40 50

Faks: +90 312 490 41 42

E-posta: [toraks@toraks.org.tr](mailto:toraks@toraks.org.tr)

Web sitesi: [www.toraks.org.tr](http://www.toraks.org.tr)



Aves Yayıncılık

Adres: Kızılelma cad. 5/3 34096 Fındıkzade-İstanbul

Tel.: +90 212 589 00 53

Fax: +90 212 589 00 94

E-posta: [info@avesyayincilik.com](mailto:info@avesyayincilik.com)

Baskı: Özgün Ofset Tic. Ltd. Şti.

Baskı Tarihi: Haziran 2009

**TÜRK TORAKS DERNEĞİ**  
**AKUT BRONŞİT VE KOAH VE BRONŞEKTAZİ**  
**ALEVLENMELERİNDE ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ**  
**UZLAŞI RAPORU**

**2009**

**HAZIRLAYANLAR**

**Abdullah Sayiner (BaŐkan)**  
**Mehmet Polatlı (Sekreter)**  
**Lütfü Çöplü**



Türk Toraks Derneği  
Turkish Thoracic Society



Türk Toraks Derneği  
Turkish Thoracic Society

## Türk Toraks Derneği Rehber ve Uzlaşı Raporları



The next generation biopharma leader

firmalarının koşulsuz eğitim desteğiyle yayınlanmıştır.

### **Akut bronşit:**

Akut bronşit, bronşların sınırlı yangısı olarak tanımlanır. Öksürük ve balgam en önemli klinik belirtileridir. Genellikle üst solunum yolu infeksiyonunu takiben başlar. Akut bronşitle üst solunum yolu infeksiyonunun farkı akut bronşitte öksürüğün 5 günden fazla devam etmesidir [1].

Akut bronşit etkenleri, üst solunum yolu infeksiyonuna da yol açan virüslerdir. İnfluenza A ve B, parainfluenza, koronavirüs (tıp1-3), rinovirüs, respiratuar sinsisyal virüs ve insan metapnömovirus sık karşılaşılan etkenlerdir. Altta yatan akciğer hastalığı olmayan normal insanlarda yapılan araştırmalarda akut bronşit olgularının çok azında etken mikroorganizma saptanabilmiştir. Saptanabilen etkenlerin hemen tamamının virüsler olduğu anlaşılmıştır [2,3,4,5].

*Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydomphila pneumoniae* de ender olarak akut bronşite neden olabilir. Bu etkenler özellikle okul ve kışla gibi toplu yaşanan birimlerde salgınlara yol açmaktadır. Bu etkenlere bağlı akut bronşit olgularında öksürüğün yavaş ( $\geq 3$  gün) başlangıç gösterdiği gözlenmiştir [1].

Akut bronşit ayırıcı tanısında; pnömoni, KOAH alevlenmeleri, astma ve geniz akıntısı (postnasal drip) sendromu düşünülmelidir [6,7,8].

Akut bronşiti olan hastaların çoğunda hastalık hakkında bilgilendirme ve semptomatik tedavi yeterlidir, ileri tetkik gerekmez. Ancak taşikardi (100/dk ve üstü), taşipne (24/dk ve üstü), ateş (38°C ve üstü), akciğerde raller gibi pnömoni düşündürülen bulguların varlığında akciğer grafisi istenebilir. Ayrıca 75 yaş ve üstü olgularda normal fizik muayene bulgusu olanlarda dahi pnömoni ekarte edilemez. Bu yaş grubunda akut bronşit saptanan olgularda rutin akciğer grafisi gerekir [9,10,11].

Son yıllarda ergen ve genç erişkinlerde görülen akut bronşit olgularında *Bordetella pertussis* ve *B. parapertussis*'in de etken olabileceği gösterilmiştir. Aşırı öyküsüne bakılmaksızın 2 haftadan uzun süren ve nöbetler halinde gelen öksürük ve öksürük sonu kusma bulunan olgularda pertussis düşünülmelidir. Olanak varsa kültür ve PCR yapılmalıdır.

Akut bronşit olgularında tedavi semptomatiktir. Non-steroidal antiinflatuar ilaçlar ve nazal dekonjestan ilaçlar önerilebilir. Yapılan bir çok klinik araştırma akut bronşit tedavisinde antibiyotiklerin etkisiz kaldığını göstermiştir [1]. Ancak *Mycoplasma*, *Chlamydomphila* ve *Bordetella* saptanan olgularda makrolid tedavisi başlanmalıdır.

### **KOAH alevlenmeleri:**

Ülkemizde KOAH önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Son yıllarda, Adana ilinde yapılan bir çalışmada, 40 yaş üstü erişkinlerde KOAH prevalansının %19.2

(erkeklerde %29.3, kadınlarda %9.9) olduğu belirlenmiştir [16]. KOAH hastalarının büyük bölümü her yıl ortalama 1-2 alevlenme geçirmekte, alevlenme sayısı havayolu obstrüksiyon düzeyiyle ilişkili olarak artmaktadır (ağır KOAH' lılarda ortalama 3.43/yıl) [17,18].

KOAH alevlenmesi, hastalığın doğal seyrinde ortaya çıkan, hastanın başlangıçtaki dispne, öksürük ve/veya balgam çıkarma düzeyinde, günlük olağan değişimlerin ötesinde meydana gelen ve tedavide değişiklik gerektirecek kadar belirgin düzeyde olan akut olaylar olarak tanımlanır [19,20].

Alevlenmelerin en sık görülen nedeni, trakeobronşiyal ağacın infeksiyonları ve hava kirliliğidir. Yakın dönemde yapılan bir çalışmada, ağır KOAH alevlenmelerinden, olguların %78'inde infeksiyon etkenlerinin sorumlu olduğu (%30'unda bakteriler, %23'ünde virüsler, %25'inde bakteri ve virüsler birlikte) saptanmıştır [21].

Solunum patojenleri, hastalığın stabil döneminde de solunum yollarından soyutlanabilmektedir. Bu nedenle, infeksiyon etkenlerinin alevlenmelerdeki rolü tartışılan bir konudur. Ancak, bronkoskopik çalışmalarda, hastaların yaklaşık %50'sinde alevlenme sırasında alt havayollarında bakteriler stabil döneme göre daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmuştur [22,23]. Ayrıca, moleküler biyolojik yöntemlerle yapılan bir çalışmada, alevlenmelerde ve stabil dönemde solunum örneklerinde benzer bakterilerin saptanmasına karşılık, alevlenmelerden daha sıklıkla bu patojenlerin yeni suşlarının sorumlu olduğu gösterilmiştir [24]. Bunun yanısıra, alevlenmelerde soyutlanan bakteri suşuna spesifik immün yanıt gelişmektedir ve bu bakterilerin alevlenmeden sorumlu olduğu düşüncesini desteklemektedir [25]. Son olarak, alevlenmelerde granülosit kökenli yangısal medyatörlerde (myeloperoksidaz, IL-8, TNF- $\alpha$ ) gözlenen artma, antibiyotik tedavisi sonrası, bakterilerin eradikasyonu ile ilişkili olarak, büyük oranda normale dönmektedir [226,27,28].

KOAH alevlenmelerinde antibiyotik kullanımı, alevlenmelerin %20-35'inin infeksiyon dışı süreçlere bağlı olması nedeniyle tartışmalıdır [19]. Antibiyotik endikasyonunu belirleme açısından en sık referans alınan araştırma, 1987'de yayınlanan Anthonisen'in çalışmasıdır [29]. Bu çalışmada, KOAH alevlenmesi olan hastalar, başvuru semptomlarına göre üç gruba ayrılmışlardır: Grup 1, dispne ve balgam miktarında artma olan ve balgamın pürülen olduğu hastalar olarak tanımlanmış; Grup 2'yi bu semptomlardan ikisi, Grup 3'ü bir semptomu olan olgular oluşturmuştur. Hastalar antibiyotik ve plasebo tedavisine randomize edilmiş, Grup 3'te antibiyotik ve plasebo alanlarda klinik olarak bir fark olmazken, Grup 2'de klinik olarak sınırlı, ancak istatistiksel olarak anlamsız, Grup 1'de klinik ve istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlenmiştir.

Aynı konuda yapılan bir başka araştırmada, antibiyotik endikasyonunu belirleyen temel kriterin pürülan balgam olduğu gösterilmiştir [30]. Bu çalışmada, pürülan balgamın pozitif balgam kültürü olan 86 olgudan 73'ünde ve kantitatif kültüründe  $>10^7$  cfu düzeyinde üreme olan 71 olgudan 67'sinde bulunduğu saptanmıştır (duyarlılık: % 84-94, özgüllük: % 77-84).

Bu nedenle, üç semptomu birden olan hastalara antibiyotik tedavisi başlanması, iki semptomu olanlarda da 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, infeksiyon dışı nedenler gözden geçirilmelidir.

Bir başka çalışmada da, alevlenme nedeniyle mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda, antibiyotik verilmedi-

ğinde, mortalitenin arttığı ve hastane kökenli pnömoni gelişme riskinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir [31]; dolayısıyla, mekanik ventilasyon uygulanan, ciddi alevlenmesi olan hastalarda da antibiyotik verilmesi gerekmektedir. Bu bulgu başka çalışmalarla desteklenmemiştir, ancak bu hasta grubundaki yüksek mortalite nedeniyle, benzer çalışmaların yapılması etik olmamaktadır.

Alevlenmelerden en sık sorumlu olan bakteriler, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* ve *M. catarrhalis*' tir; ancak, ciddi havayolu obstrüksiyonu, hipoksemisi, malnütrisyonu, sık hospitalizasyon ve/veya antibiyotik kullanım öyküsü ve komorbiditesi olan olgularda enterik gram (-) bakteriler ve *Pseudomonas aeruginosa* artan sıklıkta izole edilmektedir [32-35].

Son yıllarda, *Chlamydomphila pneumoniae* ve *Mycoplasma pneumoniae*'nin KOAH alevlenmelerinin önemli bir bölü-

**Tablo 1.** Enfektif KOAH alevlenmelerinde antibiyotik tedavi önerileri

Grup	Alevlenme ve hastanın özellikleri	Olası etkenler	İlk seçenek oral antibiyotikler <sup>1</sup>	Diğer seçenekler <sup>1</sup>	Parenteral tedavi seçenekleri
A	Hafif ve basit alevlenme (solunum yetmezliği ve ciddi obstrüksiyon yok, eşlik eden komorbidite yok, son yıl içinde üç ya da 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> <sup>2</sup> <i>Viruslar</i> Makrolidler <sup>2,5</sup>	Amoksisilin <sup>3</sup> Beta-laktam+ beta-laktamaz inhibitörü 2. kuşak sefalosporinler <sup>4</sup>		
B	Orta-ağır şiddette, komplike alevlenme (tedavi başarısızlığı için risk faktörü var- Tablo 2; <i>P. aeruginosa</i> için risk faktörü yok- Tablo 3)	Grup A bakteriler Beta-laktamaz üreten bakteriler Enterik Gram (-) bakteriler ( <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> vb)	Beta-laktam + beta-laktamaz inhibitörü veya 2. ve 3. kuşak sefalosporinler <sup>6</sup>	Solunum yolu etkenlerine etkili florokinolonlar (gemifloksasin, levofloksasin, moksifloksasin) <sup>7</sup>	Beta-laktam + beta-laktamaz inhibitörü 2. ve 3. kuşak sefalosporinler Solunum florokinolonları
C	Ağır şiddette, ve <i>P. aeruginosa</i> riski taşıyan alevlenme (Tablo 3)	Grup B bakteriler <i>P. aeruginosa</i> <i>ESBL(+)</i> EGNB	<i>P. aeruginosa</i> ' ya etkili florokinolon <sup>8</sup> (siprofloksasin)		<i>P. aeruginosa</i> ' ya etkili florokinolon (siprofloksasin) <sup>8</sup> <i>P. aeruginosa</i> ' ya etkili beta-laktam antibiyotikler <sup>8</sup>

<sup>1</sup>Sıralamada öncelik yoktur.

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

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

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

<sup>5</sup>*H. influenzae*'ye karşı en etkili makrolid azitromisin, *S. pneumoniae*' ye karşı en etkili antibiyotik klaritromisindir

<sup>6</sup>Üçüncü kuşak non-pseudomonal sefalosporinler: seftriakson, sefotaksim

<sup>7</sup>Son 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

<sup>8</sup>Bu hastalarda balgam kültür-antibiogramı yapılması önerilir. Etkene ve direnç sonuçlarına göre, başlanan ampirik tedavi yeniden düzenlenebilir, daha dar spektrumlu bir ilaç seçilebilir

münden (%4-34) sorumlu olabileceğine ilişkin çalışmalar yayınlanmıştır [36,37,38]. Ancak, tüm bu çalışmalarda tanı serolojik yöntemlerle konulmuştur. İzleyen dönemde PCR kullanılan araştırmalarda atipik bakteriler saptanmamıştır [39]. Ayrıca, alevlenmelerde atipik bakterilere yönelik antibiyotik kullanımının (ör. makrolid) klinik sonuçları değiştirmedigi gözlenmiştir [40,41].

Virüsler (picornavirüs, influenza ve parainfluenza virüsler) enfektif KOAH alevlenmelerinin %15-40'ından sorumlu tutulmaktadır. Bu enfeksiyonların önemli bir bölümünde bakterilerle birlikte saptanmaktadır [42,43]. Viral enfeksiyon, izleyen dönemde bakteriyel enfeksiyon gelişmesini kolaylaştırabilmekte ya da kolonize eden bakterilerin sayısının artmasına neden olabilmektedir [44].

Artmış öksürük ve pürülan balgam ile seyreden KOAH alevlenmelerinde antibiyotiklerin etkinliğini araştıran çalışmaların derlendiği bir meta-analizde, antibiyotiklerin mortaliteyi %77 ve tedavi başarısızlığı oranını %53 azalttığı, ancak diyare insidansında küçük bir artışa neden olduğu belirlenmiştir [45]. Antibiyotik kullanımı alevlenme nüksünü de anlamlı düzeyde azaltmaktadır [46]. Genel olarak, havayolu obstrüksiyonunun ve alevlenmenin şiddetli olduğu olgularda, antibiyotikler daha yararlı olmaktadır [47]. Tedavi başarısızlığı ve alevlenme nüksü riski yüksek olan olgularda, daha agresif antibiyotik tedavisi önerilmektedir [48]. Bu risk faktörleri, ileri yaş (>65), ciddi havayolu obstrüksiyonu (FEV<sub>1</sub><%50), önceki yılda üçten fazla alevlenme öyküsü ve komorbiditedir (özellikle kalp hastalığı) [49]. Bu hastalarda yapılmış birkaç çalışmada moksifloksasin, levofloksasin (750 mg/gün dozda) ya da gemifloksasin kullanımının, diğer antibiyotiklerle (amoksisilin, amoksisilin-klavulanik asid, azitromisin, klaritromisin) karşılaştırıldığında, klinik başarı oranında farklılık olmamakla birlikte, semptomlarda daha hızlı düzelmeye, daha yüksek oranda bakteriyel eradikasyon ve buna bağlı olarak bir sonraki alevlenmeye dek geçen sürede uzama sağladığı gözlenmiştir [50-55].

Uluslararası rehberlerde, hafif alevlenmelerde, oral ampicilin, amoksisilin, doksisisilin önerilmektedir [56].

Ancak, bilindiği gibi, bu grupta temel etkenler arasında *H. influenzae* ve *M. catarrhalis* bulunmaktadır ve ülkemizde, bu bakterilerin beta-laktamaz üretme oranları sırasıyla, %15-%90 dolayındadır. Ayrıca, olasılıkla bu direnç sorunu nedeniyle, ampicilin kullanılan olgularda alevlenme nüksünün anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır [46].

Hastaların klinik özelliklerine göre tedavi önerileri Tablo 1'de sunulmuştur.

#### Bronşektazi alevlenmeleri:

Bronşektazide, bronş duvarının yapısal bozukluğu nedeniyle, kronik havayolu yangısı ve buna bağlı olarak, hastaların %60-80'inde kolonizasyon bulunmaktadır. Kolonizasyondan en sık *H. influenzae* ve *P. aeruginosa* sorumludur, daha az sıklıkta *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *N. asteroides* ve *Aspergillus* suşları da saptanabilmektedir [57,58]. Bronşektazi alevlenmelerinde, balgam daha pürülan ve daha yoğun hale gelmekte, miktarı artmaktadır. Alevlenmelerin çoğuna kolonize eden bakteriler yol açar. Hastaların önemli bölümünün sık antibiyotik kullanmaları nedeniyle, etkenlerin dirençli olma olasılığı yüksektir.

**Tablo 2.** KOAH alevlenmelerinde tedavi başarısızlığı/erken nüks için risk faktörleri

- Komorbidite (özellikle kalp hastalığı) bulunması
- Ağır KOAH (FEV<sub>1</sub><%50)
- Son yıl içinde üçten fazla alevlenme
- Son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı

**Tablo 3.** KOAH ve bronşektazi alevlenmelerinde *P. aeruginosa* için risk faktörleri

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

**Tablo 4.** Bronşektazi alevlenmelerinde antibiyotik önerileri (56 no' lu kaynaktan modifiye edilmiştir)

	Oral tedavi	Parenteral tedavi
Pseudomonas için risk faktörü olmayan hastalar	Beta-laktam + beta-laktamaz inhibitörü Solunum florokinolonu	Beta-laktam + beta-laktamaz inhibitörü 3. kuşak non-pseudomonal sefalosporin Solunum florokinolonu
Pseudomonas için risk faktörü olan hastalar	Siprofloksasin*	Siprofloksasin 3. ya da 4. kuşak anti-pseudomonal sefalosporin Karbapenem Piperasilin-tazobaktam Anti-pseudomonal beta-laktam + FQ ya da aminoglikozid

\* IgG yetmezliğine bağlı bronşektazisi olan hastaların alevlenmelerinde, *S. pneumoniae*'yi de kapsam amacıyla siprofloksasin ile birlikte gram + lere etkili bir antibiyotik (ör. Bir beta-laktam) verilmelidir



Bronşektazili hastalarda antibiyotik tedavisiyle ilgili iki temel öneri vardır: Etken ve direnç paternini belirleyebilmek amacıyla, balgamın mikrobiyolojik incelemesi yapılmalıdır. Bronş mukozasında ve sekresyonlarında yüksek konsantrasyonlara ulaşan ve bakteriyel yükü önemli ölçüde azaltan antibiyotikler öncelikle seçilmelidir.

Balgam inceleme sonuçları çıkana dek kullanılabilecek antibiyotik seçiminde *P. aeruginosa* için risk faktörü olup olmadığı dikkate alınmalıdır (Tablo 3). Antibiyotik tedavi önerileri Tablo 4’de sunulmuştur. *P. aeruginosa* için risk faktörleri olan hastalarda monoterapi / kombine tedavi seçimi konusunda yeterli veri bulunmamaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Wenzel RP, Fowler AA III. Clinical practice. Acute bronchitis. *N Eng J Med* 2006;355:2125.
2. Falsey AR, Erdman D, Anderson LJ, Walsh EE. Human metapneumovirus infections in young and elderly adults. *J Infect Dis* 2003;187:785.
3. Boldy DA, Skidmore SJ, Ayres JG. Acute bronchitis in the community: Clinical features, infective factors, changes in pulmonary function and bronchial reactivity to histamine. *Respir Med* 1990;84:377.
4. Jonsson JS, Sigurdsson JA, Kristinsson KG, et al. Acute bronchitis in adults. How close do we come to its aetiology in general practice? *Scand J Prim Health Care* 1997;15:156.
5. MacKay DN. Treatment of acute bronchitis in adults without underlying lung disease. *J Gen Intern Med* 1996;11:557.
6. Chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. A statement by the committee on Diagnostic Standards for Nontuberculosis Respiratory Diseases. *Am Rev Respir Dis* 1962;85:762.
7. Metlay JP, Kapoor WN, Fine MJ. Does this patient have community-acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination. *JAMA* 1997;278:1440.
8. Jonsson JS, Gislason T, Gislason D, Sigurdsson JA. Acute bronchitis and clinical outcome three years later: prospective cohort study. *BMJ* 1998;317:1433.
9. Snow V, Mottur-Pilson C, Gonzales R. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute bronchitis in adults. *Ann Intern Med* 2001;134:518.
10. Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, et al. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of uncomplicated acute bronchitis. Background. *Ann Intern Med* 2001;134:521.
11. Metlay JP, Schulz R, Li YH, et al. Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1997;157:1453.
12. Orr PH, Scherer K, MacDonalds A, et al. Randomized placebo-controlled trials of antibiotic for acute bronchitis: A critical review of the literature. *J Fam Pract* 1993;36:507.
13. Henry D, Ruoff GE, Rhudy J, et al. Effectiveness of short-course therapy (5 days) with cefuroxime axetil in the treatment of secondary bacterial infections of acute bronchitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:2528.
14. Linder JA, Sim I. Antibiotic treatment of acute bronchitis in smokers: a systematic review. *J Gen Intern Med* 2002;17:230.
15. Little P, Rumsby K, Kelly J, et al. Information leaflet and antibiotic prescribing strategies for acute lower respiratory tract infection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:3029.
16. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burmeyer P, Mannino DM, Menezes AMB, Sullivan SD, Lee TA, Weiss KB, Jensen RL, Marks GB, Gulsvik A, Nizakowska-Mognicka A on behalf of the BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007;370:741-50.
17. Miravittles M, Mayordomo C, Artes M, Sanchez-Aquado L, Nicolau F, Sequ JL. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease and its exacerbations in general practice. EOLO Group. Estudio Observacional de la Limitación Obstructiva al Flujo aEreo. *Respir Med* 1999;93:173-9.
18. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhomik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847-52.
19. Celli BR, MacNee W, ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and care of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
20. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop report. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2006. [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)
21. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1114-21.
22. Fagon JY, Chastre J, Trouillet JL, Domart Y, Dombret MC, Bornet M, Gibert C. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. Use of the protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1004.
23. Monso E, Ruiz J, Rosell A, Manterola J, Fiz J, Morera J, Ausina V. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1316-20.
24. Sethi S, Evans N, Grant BJ, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *New Eng J Med* 2002;347:465-71.
25. Sethi S, Wrona C, Grant BJ, Murphy TF. Strain-specific immune response to *Haemophilus influenzae* in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:448-53.
26. Gompertz S, O’Brien C, Bayley DL, Hill SL, Stockley RA. Changes in bronchial inflammation during acute exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Respir J* 2001;17:1112-9.
27. Sethi S, Muscarella K, Evans N, Klingman KL, Grant BJ, Murphy TF. Airway inflammation and etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000;118:1557.
28. White AJ, Gompertz S, Bayley DL, Hill SL, O’Brien C, Ünsal İ. Resolution of bronchial inflammation is related to bacterial eradication following treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax* 2003;58:680-5.
29. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
30. 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.
31. Nouira S, Marghli S, Belghith M, Besbes L, Elatrous S, Abroug F. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;358:2020-5.
32. 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.
33. Sayiner A, Okyay N, Ünsal İ, Çolpan N. Infective exacerbations of COPD. *Chest* 1999;115:1481.
34. Miravittles M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 1999;116:40-6.



35. Incalzi RA, Corsonella A, Pedone J, Masotti G, Rengo F, Grassi V, Bellia V. Use of antibiotics in elderly patients with exacerbated COPD: The OLD-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Study. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:642-7.
36. Lieberman D, Lieberman D, Ben-Yaakov M, Lazarovich Z, Ohana B, Boldur I. Chlamydomphila pneumoniae infection in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Analysis of 250 hospitalizations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:698-704.
37. Moğulkoç N, Karakurt S, Isalska B, Bayındır Ü, Çelikel T, Korten V, Çolpan N. Acute purulent exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and Chlamydomphila pneumoniae infection. *AJRCCM* 1999;160:349-53.
38. Karnak D, Beng Sun S, Beder S, Kayacan O. Chlamydomphila pneumonia infection and acute exacerbaton of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2001;95:811-6.
39. Diederer BMW, van der Valk P. DLPM, Kluytmans JAWJ, Peeters MF, Hendrix R. The role of atypical respiratory pathogens in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007;20:240-4.
40. Özen Kaçmaz Başoğlu, Ayça Arzu Sayiner, Aysin Zeytinoğlu, Abdullah Sayiner. The role of atypical bacteria in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *TRJ* 2005;6:22-7.
41. Blasi F. C. pneumoniae and chronic bronchitis: association with severity and bacterial clearance following treatment. *Thorax* 2002;57:672-6.
42. Rohde G, Wiethage A, Borg I et al. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalization: a case-controlled study. *Thorax* 2003; 58: 37-42.
43. Wedzicha JA. Role of viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2004;1:115-20.
44. Miravittles M. Do we need antibiotics for treating exacerbations of COPD ? *Ther Adv Respir Dis* 2007;1:61-76.
45. Ram FSF, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymrich J, Barnes NC. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No: CD004403.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD004403.pub2.
46. 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.
47. Johnson MK, Stevenson RD. Management of an acute exacerbation of COPD: are we ignoring the evidence ? *Thorax* 2002;57(suppl II):ii15-ii23.
48. Sethi S. Moxifloxacin for the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2005;41:S177-85.
49. Balter MS, La Forge J, Low DE, Mandell L, Grossman RF. Canadian guideline for the management of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Can Respir J* 2003; 10(suppl B): 3B-32B.
50. 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.
51. Wilson R, Allegra L, Huchon G, Izquierdo JL, Jones P, Schaberg T, Sagnier PP. Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2004; 125:953-64.
52. Miravittles M, Llor C, Naberan K, Cots JM, Molina J for the EFEMAP study group. Variables associated with recovery from acute exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2005;99:955-65.
53. Niederman MS; Anzueto A, Sethi S, Choudri S, Kureishi A, Haverstock D, Perroncel R. Eradication of H. influenzae in AECB: A pooled analysis of moxifloxacin phase III trials compared with macrolide agents. *Respir Med* 2006;100:1781-90.
54. Wilson R, Jones P, Schaberg T, Arvis P, Duprat-Lomon I, Sagnier PP for the MOSAIC Study Group. Antibiotic treatment and factors influencing short and long term outcomes of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax* 2006;61:337-42.
55. Martinez FJ, Grossman RF, Zadeikis N, Fisher AC, Walker K, Ambruzs M, Tennenberg AM. 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.
56. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Leven M, Orqvist A, Schaberg T, Torres A, van der Heijden G, Verheij TJM. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005;26:1138-80.
57. Pang JA, Cheng A, Chan HS, Poon D, French G. The bacteriology of bronchiectasis in Hong Kong investigated by protected catheter brush and bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:14-7.
58. Angrill J, Agusti C, de Celis R et al. Bacterial colonisation in patients with bronchiectasis: microbiological pattern and risk factors. *Thorax* 2002;57:15-9.