

# PNÖMONİ



## Editörler

Doç. Dr. Nazan ŞEN

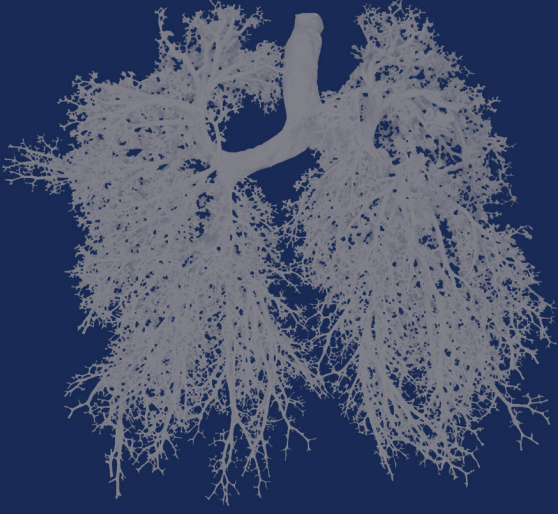
Prof. Dr. Mustafa Hikmet ÖZHAN



---

**TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi**

# PNÖMONİ



## Editörler

Doç. Dr. Nazan ŞEN,

Prof. Dr. Mustafa Hikmet ÖZHAN



---

**TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi**

© 2016 TÜSAD | Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği

## **PNÖMONİ**

**Editörler:** Doç. Dr. Nazan ŞEN, Prof. Dr. Mustafa Hikmet ÖZHAN

**Grafik-Tasarım:** Cihat ÖZÖNAL

Tüm hakları saklıdır. Telif hakkı sahibinin izni olmaksızın yayının hiçbir kısmı elektronik, mekanik, fotokopi ve benzeri yollarla aktarılamaz, yayımlanamaz ve yeniden kullanımını sağlayan bir sistemde saklanamaz.

Bu kitapta yer alan bilgilerin doğru olması için azami çaba gösterilmiş olsa da , nihai sorumluluk yazara aittir. Kitaptaki bilgilerin kullanılmasından kaynaklanan hatalardan ya da herhangi bir sonuçtan yayımcılar ve yazarlar sorumlu değildir.

**ISBN:** 978-605-4899-58-6

**Yayın Tarihi:** Ocak 2017

# Yazarlar

**Prof. Dr. Şule AKÇAY**

*Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara*

**Doç. Dr. Dursun ALİZOROĞLU**

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir*

**Yrd. Doç. Dr. Yusuf AYDEMİR**

*Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya*

**Doç. Dr. N. Dilek BAKAN**

*Memorial Şişli Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul*

**Uzm. Dr. Derya CENGER**

*Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul*

**Prof. Dr. Tülin ÇAĞATAY**

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul*

**Prof. Dr. Aykut ÇİLLİ**

*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya*

**Doç. Dr. Arzu ERTÜRK**

*Özel Koru Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara*

**Doç. Dr. Elif KÜPELİ**

*Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara*

**Prof. Dr. Mustafa HİKMET ÖZHAN**

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir*

**Doç. Dr. Önder ÖZTÜRK**

*Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Isparta*

**Prof. Dr. Can SEVİNÇ**

*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir*

**Doç. Dr. Nazan ŞEN**

*Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana*

**Doç. Dr. M. Sezai TAŞBAKAN**

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir*





# İçindekiler

YAZARLAR .....	III
ÖNSÖZ .....	V
<b>Bölüm 1:</b> Pnömoni: Giriş ve Sınıflama .....	7
<i>Mustafa Hikmet Özhan</i>	
<b>Bölüm 2:</b> Solunum Sisteminin Mekanik ve İmmün Korunma Özellikleri .....	11
<i>Önder Öztürk</i>	
<b>Bölüm 3:</b> İnfeksiyon Belirteçleri ve Pnömoni Ağırlık Derecesinin Skorlanması .....	45
<i>Dursun Alizoroğlu</i>	
<b>Bölüm 4:</b> Toplum Kökenli Pnömoniler .....	63
<i>Tülin Çağatay</i>	
<b>Bölüm 5:</b> Atipik Pnömoniler .....	83
<i>Elif Küpeli</i>	
<b>Bölüm 6:</b> Yanıt Güçlüğü Gösteren Pnömoniler .....	111
<i>Yusuf Aydemir</i>	
<b>Bölüm 7:</b> Hastane Kökenli Pnömoniler .....	125
<i>Nazan Şen</i>	
<b>Bölüm 8:</b> Ventilatör İlişkili Pnömoniler .....	143
<i>M. Sezai Taşbakan</i>	
<b>Bölüm 9:</b> Sağlık Bakımı İlişkili Pnömoniler .....	157
<i>Arzu Ertürk</i>	
<b>Bölüm 10:</b> Aspirasyon Pnömonisi ve Yatağa Bağımlı Hastada İnfeksiyondan Korunma .....	167
<i>Can Sevinç</i>	
<b>Bölüm 11:</b> Başıksıklık Sistemi Baskılanmış Hastada Pnömoniler .....	177
<i>Şule Akçay</i>	
<b>Bölüm 12:</b> Transplantasyon Sonrası Akciğer İnfeksiyonları .....	199
<i>Derya Cenger, N. Dilek Bakan</i>	
<b>Bölüm 13:</b> Güncel Rehberlerde Pnömoni Tedavisine Yaklaşım .....	213
<i>Aykut Çilli</i>	



# Önsöz

Pnömoni antimikrobiyal tedavi, destek tedavisi ve korunma yöntemlerindeki ilerlemelere rağmen, günümüzde halen morbidite ve mortalitesi yüksek bir infeksiyon hastalığı olmaya devam etmektedir. Her yıl yaklaşık 450 milyon kişiyi etkilemekte ve 4 milyon kişinin ölümüne neden olmaktadır. Özellikle beş yaş altı çocuklar, 65 yaş üstü erişkinler ve altta yatan medikal hastalığı bulunanlar artmış risk altındadırlar.

Pnömoniye neden olan etkenler sıklıkla bakteri ve virüslerdir. Ne yazık ki, ileri tanısal incelemelere rağmen, hastaların önemli bir kısmında ya etken saptanamamakta ya da geç saptanmaktadır. Pnömonide erken ve uygun antibiyotik tedavisi mortaliteyi azaltmaktadır. Hastalığın erken tanınması, mikrobiyolojik örnekler alındıktan sonra erken ve uygun tedavisi hastalığın sonuçlarını iyileştirmek açısından önem taşır. Bu nedenle hastaların çoğunun başlangıç tedavisi ampirik olarak düzenlenmektedir. Pnömonili hastaların tedavisi konusunda ortak bir yaklaşım için pek çok ülkede ulusal veriler ve sağlık politikaları gözönünde bulundurularak tanı ve tedavi rehberleri hazırlanmaktadır.

Bu kitapta “Pnömoni” konusu güncel bilgiler ışığında hazırlanmış ve alanımızda çalışan meslektaşlarımıza ve tıp fakültesi öğrencilerine yarar sağlayacağı düşünülererek sunulmuştur.

Kitabın hazırlanmasında katkıda bulunan yazarlarımıza, destek veren Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği'ne, dizim ve basım işlerini gerçekleştiren basımevine teşekkür ederiz.

**Dr. Nazan ŞEN**  
**Dr. Mustafa Hikmet ÖZHAN**



# Pnömoni: Giriş ve Sınıflama

Mustafa Hikmet Özhan

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir*

## GİRİŞ

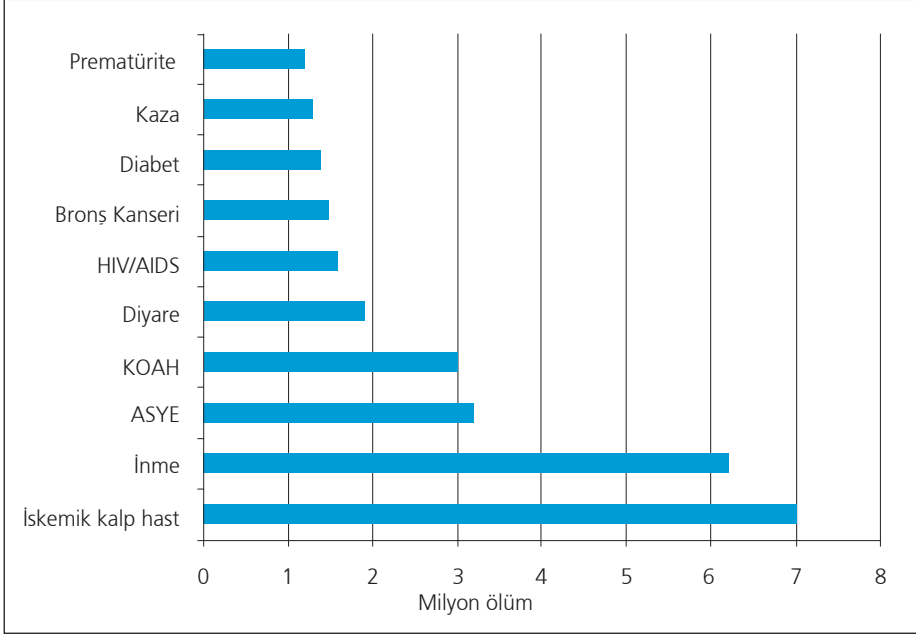
Pnömoni küresel anlamda geçmişteki epidemik ölümlerle karşılaştırıldığında insidans ve mortalite olarak azalmış olmakla birlikte, özellikle bazı risk gruplarında önemli bir sağlık problemi olarak kabul edilmektedir. Birinci Dünya Savaşı sırasında, 1918-1919 yıllarında 20-40 milyon genç insanın ölümüne neden olan "İspanyol Gribi" olarak adlandırılan İnfluenza epidemisinde ölümlerin tamamına yakını pnömoniden olmuştur (1). Bugün ise özellikle 0-5 yaş arası çocuklar, 65 yaş üstü yaşlılar ve yapısal akciğer bozukluğu olan kişilerde pnömoni halen önemli oranda mortaliteye sahip bir hastalıktır.

## TANIMLAMA

Pnömoni akciğer parankim dokusunun inflamasyonu ve infeksiyonudur. İnflamasyon büyük oranda bakteri, virüs ve mantar gibi mikroorganizmalar tarafından oluşturulur. İnfeksiyon dışında asit-alkali madde inhalasyonu, radyasyon gibi fiziksel nedenler ve aşırı duyarlılık reaksiyonları da akciğer parankim inflamasyonu nedeni olabilirler ve pnömonitis olarak adlandırılır. Pnömoni, akut olarak başlayan öksürüğe ek olarak akciğer grafisinde fokal akciğer bulgularının eşlik ettiği, dört günden fazla süren ateş, dispne ve/veya takipnenin bulunduğu başka nedenlerle açıklanamayan hastalık olarak tanımlanabilir.

## EPİDEMİYOLOJİ

Pnömoniler 60 yaş üstü popülasyonda, infeksiyon hastalıkları arasında en sık ölüm nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre, en sık ölüm nedeni olan hastalıklar listesinde alt solunum yolu infeksiyonları 3.2 milyon/ölüm ile üçüncü sırada yer almaktadır (**Şekil 1**). WHO'nun yıllık sağlık istatistiklerinde beş yaş altı ölüm nedeni hastalıklar dağılımında, pnömoni 2000 yılında %18 iken 2010 yılında %11 olarak verilmektedir (2).



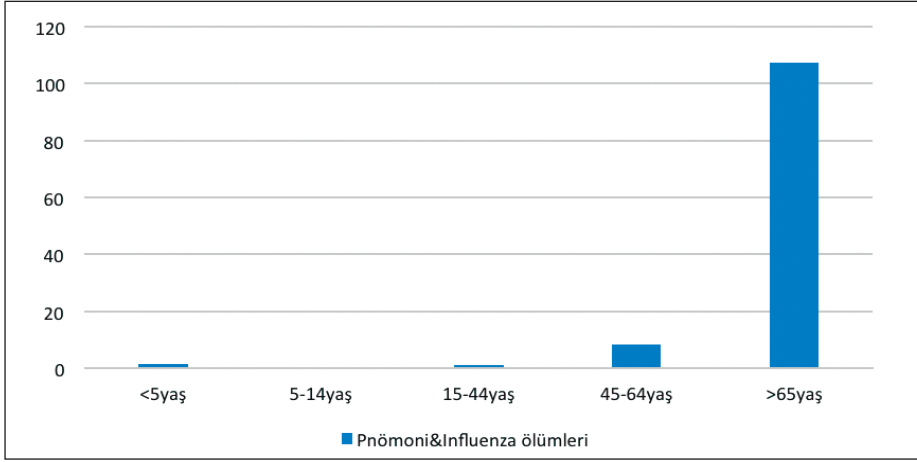
**Şekil 1.** WHO tarafından bildirilen ölüm nedeni hastalıklar.

**Şekil 2'**de pnömoniye bağlı ölüm oranlarının yaşlara göre dağılımı gösterilmiştir. Ölüm oranları ayaktan tedavi hastalarında %1-5, hastanede tedavi edilenlerde %12, yoğun bakım hastalarında %40 civarındadır (3).

Akciğerde yapısal bozukluklara neden olan yandaş hastalıkları bulunan ve/veya sigara içen kişiler pnömoni insidansının yüksek olduğu hastalardır. Sigara kullanımı humoral ve hücreli lokal immün sistemi bozarak pnömoni oluşmasına yol açmaktadır. Günde 10-20 adet sigara kullanımı pnömoni riskini 2.3 kat, > 20 adet sigara kullanımı ise 2.9 kat artırır.

## SINIFLAMA

Pnömoni radyolojik bulgulara göre (lober, lobüler, bronkopnömoni), etkene göre (bakteriyel, viral, atipik, fungal pnömoni gibi) ve oluşma şekline göre sınıflandırılır (**Tablo 1**). Radyolojik bulgulara göre sınıflandırmanın hastalığın seyrini ve etkene tahmin etmede çok fazla yararı yoktur. Örneğin; lobar pnömoni en sık pnömokok tarafından oluşturulmasına rağmen klebsiella, pseudomonas da dahil olmak üzere birçok organizma pnömonisinde görülebilir. Her türlü invaziv veya non-invaziv girişime rağmen hastaların sadece yarısında etken izolasyonu sağlanabilir. Bu nedenle etken izolasyonuna göre sınıflama da pratik bir yöntem değildir. Güncel pnömoni sınıflaması hastalığın oluşma şekline ve ampirik tedavi yaklaşımına göre yapılmaktadır.



**Şekil 2.** Pnömoni ve İnfluenza'nın 100.000'de ölüm oranlarının yaş gruplarına göre dağılımı (4 no'lu kaynaktan alınmıştır).

<b>Tablo 1.</b> Pnömoni sınıflaması.	
Etyolojik nedene göre	İnfeksiyöz Noninfeksiyöz
Anatomik yerleşime göre	Lober Bronkopnömoni (lobüler) İnterstisyel
Klinik tabloya göre	Tipik pnömoni Atipik pnömoni
Ağırlık durumuna göre	Hafif pnömoniler Ağır pnömoniler
Ampirik tedavi yaklaşımına göre	Toplum kökenli pnömoniler (TKP) Hastane kökenli pnömoniler (HKP) Sağlık bakımı ilişkili pnömoni (SBİP) Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) İmmün sistemi baskılanmış hastada pnömoni Aspirasyon pnömonisi

#### **KAYNAKLAR**

1. Trilla A, Trilla G, Daer C. The 1918 Spanish Flu in Spain. *Clin Infect Dis* 2008;47:668-73
2. Heron M. Deaths leading causes for 2014. *National vital statistics reports* 2014;65:201
3. Mandell LA, Wunderick RG, Anzueto A et al. IDSA/ATS Consensus Guidelines on CAP in Adults. *Clin Infect Dis* 2007;44:S27-72.
4. American Lung Association. Trends in pneumonia and Influenza Morbidity and Mortality. [www.lung.org/assets/documents/.../pi-trend-report.pdf](http://www.lung.org/assets/documents/.../pi-trend-report.pdf)
5. Almirall J, Blanquer J, Bello S. Community-acquired pneumonia among smokers. *Arch Bronconeumol* 2014;50:250-4.





# Solunum Sisteminin Mekanik ve İmmün Korunma Özellikleri

Önder Öztürk

*Süleyman Demirel Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Isparta*

## GİRİŞ

Solunum sistemi, akciğer ile dış ortam arasındaki hava taşınmasını sağlayan kanallar sistemi ile gaz değişiminin gerçekleştiği solunum kısmından oluşmaktadır. Önemli kısmını trakea ve bronşların oluşturduğu kanallar sistemi, içinden geçen havanın gidip gelmesini sağlamak ve dış ortamdan vücut içine alınan havayı uygun hale getirmektedir. Gaz değişiminin gerçekleştiği solunum kısmı ise respiratuvar bronşiyoller ve alveollerden oluşmaktadır. Derin bir inspirasyon sonrasında akciğer hacminin %80'ni hava iken, %10'unu kan ve %10 akciğer dokusundan meydana gelmektedir. Bu küçük doku kütlesi yaklaşık "tenis kortu kadar" geniş bir alana yayılmakta, hava ile kan arasındaki gaz değişimine olanak sağlamaktadır. Dış ortamla devamlı temas halinde bulunan solunum sistemi gaz değişimi ve metabolik işlevlerin yanı sıra havadaki gazlara, partiküllere, yabancı maddelere ve mikroorganizmalara karşı vücudu korumaktadır. Yine, üst solunum yollarının bir bölümü sindirim kanalı ile ortak kullanılmakta, yutma sırasında gıdaların ve orofaringeal sekresyonların ve reflü olan gastrik içeriğin aspirasyonuna bağlı asfiksi, ateletazi ve infeksiyon gibi ciddi komplikasyonların gelişmesi olasıdır. Hatta, sağlıklı kişilerde mikroaspirasyonların devamlı oluşa geldiği bilinmektedir. Oysa sözü edilen ciddi komplikasyonlarla çok nadiren karşılaşırız. Bu durum solunum sisteminde çok etkin bir savunma mekanizmasının bulunduğunu ortaya koymaktadır. Akciğerlerin savunma sistemi; yapısal defans mekanizmaları, antimikrobiyal moleküller, alveoler makrofajlar, nötrofiller, natürel killer hücreler ve dentritik hücrelerden oluşmaktadır (1).

Akciğerin savunma mekanizmasını üst solunum yolları ve alveoller olarak iki kısımda inceleyebiliriz. Üst solunum yolları ve ana bronşlar öksürük refleksi, mukosilyer refleksi ve sekretuar IgA ile ilişkili anatomik bariyerlerle akciğeri korurken, aşağıda mukoza-

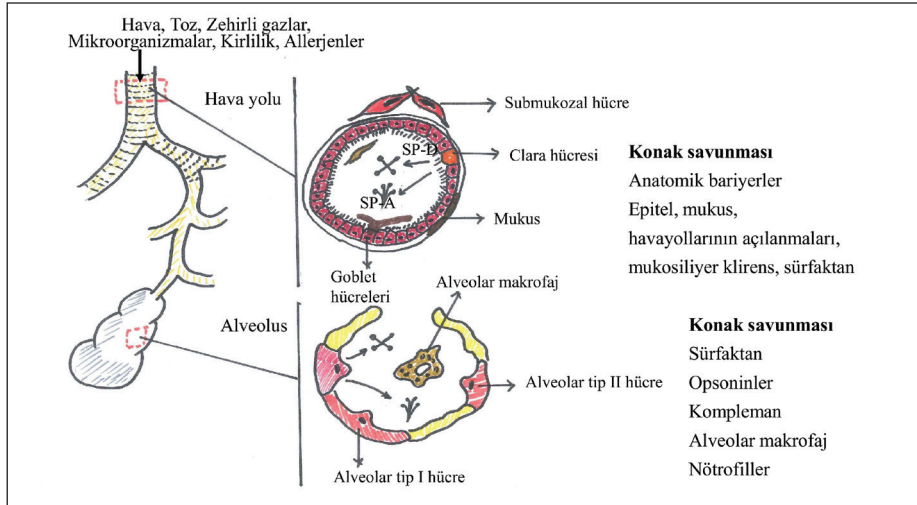
nin yüzeysel katmanlarındaki dendritik hücreler oluşturdukları sıkı bir ağ tabakası ile istilacı herhangi bir organizmayı hissetmekte ve yakalayarak lenf düğümlerine iletmektedir. Solunum kısmında, respiratuar bronşiyollerin ötesinde, IgG, kompleman, surfaktan ve fibronektinden zengin bir ortamda, partiküller alveoler makrofajlar tarafından yakalanır. Gerekliğinde, nötrofil ve lenfositlere bu kısımda çeşitli oranlarda ihtiyaç duyulmaktadır (2). Sözü edilen savunma mekanizmaları **Şekil 1** ve **Tablo 1'**de gösterilmiştir (1,3).

## DIŞ HAVANIN ISITILMASI ve NEMLENDİRİLMESİ

Burun konkaları ve sinüsler bir radyatör gibi inspire edilen havanın 37°C'ye ısıtılması ve %95 su buharı ile doymuş hale getirilmesini sağlar (**Şekil 2**). Ağızdan, nazotrakeal tüp ve trakeostomi tüpünden nefes alıp vermede bu fonksiyon yeterli yapılamadığından, trakeabronş mukozası kurur, siliyer fonksiyon bozulur ve hastalıkların gelişmesine uygun ortam oluşur. Inspire edilen havanın ısıtılıp nemlendirilmesi vücudun sıvı dengesinin sağlanması yanı sıra siliyer fonksiyon içinde gereklidir (1,4).

## DIŞ HAVANIN FİLTASYONU

Filtasyon, solunum havasının getirdiği tozlar ve zararlı gazlara karşı etkin bir korunma mekanizmasıdır. İnhalasyonla alınan partiküllerin büyüklüğü, şekli, yoğunluğu, elektrik yükü, hava akım hızı ve havayollarının aerodinamik özelliği, bu partiküllerin çeşitli şekilde çökmelerini, hava yollarında tutulmalarını ve atılmalarını sağlar. On mikrondan büyük partiküller burunda tutulur (**Şekil 2**). On mikrondan küçük partiküller karına veya birinci ve ikinci bronş bölümlerine sıkışarak kümelenirken, 0.2  $\mu$ -5  $\mu$  çaplı parti-

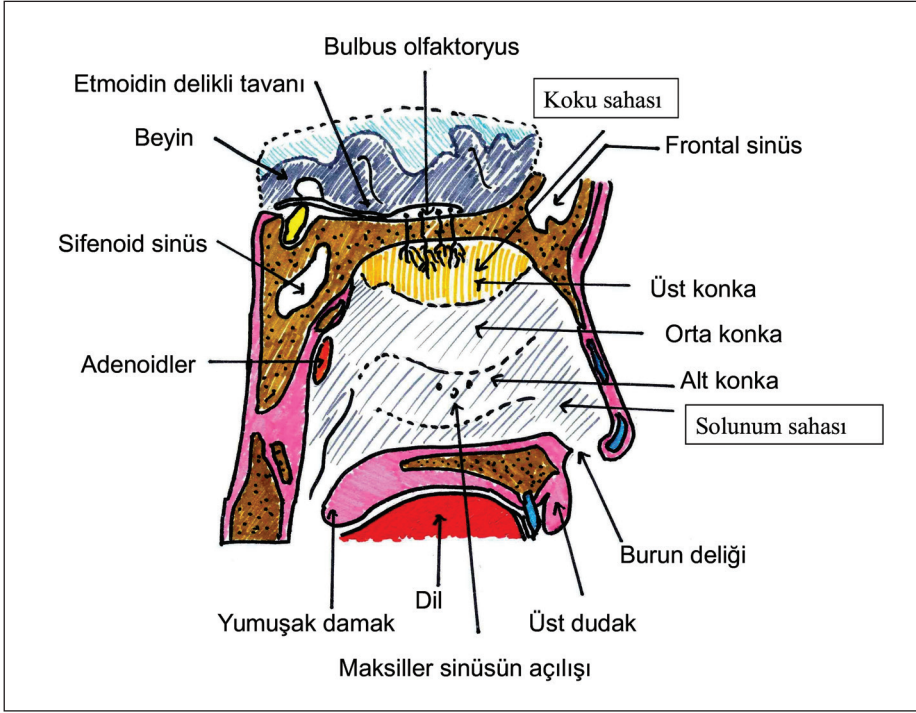


**Şekil 1.** Bronş ve alveollerde savunma mekanizmaları (1).

<b>Tablo 1. Akciğer savunmasının başlıca bileşenleri (3).</b>
<b>Havayolları ve mukozaları</b>
<b>Lümen savunma mekanizmaları</b>
Anatomik bariyer
Öksürük
Mukosilyer klirens
Sekretuar IgA
Lizozimler, laktoferinler
Defensinler
<b>Epitel Hücreleri</b>
Epitelyal bariyer
Müsin salınımı
Antimikrobiyal peptidler
Bakteriyel reseptörler
Kemotaktik faktörler
Büyüme faktörleri, sitokinler
<b>Mukozanın kan hücreleri</b>
Dendritik hücreler
Lenfositler (T-hücreler; $\gamma\delta$ ; NK hücreler)
B lenfositler
Eozinofiller, mast hücreleri, bazofiller
<b>Alveoler boşluk</b>
Pnömosit tip 1 ve 2
Alveoler makrofajlar
Lenfositler
Nötrofiller
IgG ve opsoninler
Surfaktan

küller havayollarının enine kesit alanının birdenbire arttığı ve buna bağlı olarak hava akım hızının azaldığı periferik hava yollarında, özellikle respiratuvar bronşiyoller düzeyinde ağırlıklarına bağlı olarak çöker, 0.2  $\mu$ 'dan küçük partiküller ise alveollere ulaşabilirler. Havadaki konsantrasyonları çok yüksek olmadığı sürece havada asılı kalarak, inspirasyonla alınıp ekspirasyonla atılırlar (1,4).

Nanopartiküller, alveollere ulaşabilen ve savunma mekanizmaları ile akciğerlerden uzaklaştırılamayan partiküllere örnek olarak verilebilir. Günümüzde nanoteknolojindeki gelişmeler, nanomateryalden üretilen ürünlerin artmasına ve nanopartiküllere maruz kalmada artışa neden olmuştur. Nanopartiküller "oldukça ince partiküller"



**Şekil 2.** Nazal kavitenin sagittal kesiti.

çapı 100nm'den küçük partiküllerdir. Birincil partiküller toplanma ve bir araya gelerek büyük partiküller oluşturma eğilimindedirler. Akciğerde birikimleri birincil partikülün boyutuna ve bir araya geldiklerinde oluşan partikülün boyutuna göre değişmektedir. Çapı 10-100 nm olan nanopartiküller kolaylıkla alveollerde depolanabilirler. Aerodinamik boyutu 300 nm'den büyük olan bir araya toplanmış nanopartiküllerde depolanmayı etkileyen en önemli faktör ise yoğunluklarıdır. Birleşerek büyük bir partikül haline geldiklerinde nanopartiküllerin yoğunlukları da artmakta ve depolanmaları kolaylaşmaktadır. Nanopartiküllerin şekli de akciğerlerde depolanmalarını etkilemektedir. Uzun fiber görünümdeki nanopartiküllerin üst solunum yollarında tutuldukları saptanmıştır. Bir nm boyutundaki nanopartiküllerin oronazal solunum ile alındıklarında ekstratorasik depolandıkları, fakat oral solunumda trakeabronşiyal ağaçta depolandıkları görülmüştür. Akciğerde depolandıklarında bir arada bulunan nanopartiküller parçalanarak birincil partiküllere dönüşürler. Sonuçta depolanmanın olduğu akciğer alanında birincil partiküller, küçük boyutta ve büyük boyutta bir araya gelmiş nanopartiküller bulunabilir. Çapı 1  $\mu\text{m}$ 'den büyük partiküller alveoler makrofajlar tarafından kolaylıkla fagosite edilirken, nanopartiküllerin fagosite edilmeleri zordur. İlk 24 saat içinde alveoler makrofajlar mikropartiküllerin %80'ini fagosite ederken, nanopartiküllerin ancak

%20'sini fagosite edebilirler. Fagosite edilmeyen nanopartiküller ise interstisyumda ve epitelyal hücrelerde bulunurlar. Nanopartiküllerin akciğerlerde birikimi pulmoner toksisiteyi arttırmakta ve inflamasyona yol açmaktadır (5).

Trakeobronşiyal ağaçta aerosollerin depolanması üç mekanizma ile olur:

*Sıkışarak kümeleşme "Inertial impaction"*: Partiküller  $1 \mu$ 'dan büyük veya yüksek hızda hareket ediyorsa solunum sistemindeki yön değişikliklerini izleyemezler ve havayolu duvarlarına yerleşirler. Bifürkasyonlar depolanmanın en fazla görüldüğü yerlerdir. İnspire edilen hava ilk önce burun deliklerindeki kıllı alandan geçerken büyük partikülleri burada bırakır. 10-15  $\mu$ 'dan daha küçük tanecikler burun boşluğuna girerler. Burun septumu ve konkalar hizasında 10  $\mu$ 'dan daha küçük tanecikler solunum havasından ayrılırlar. 10  $\mu$ 'dan büyük partiküller ise farinksin arka duvarında sıkışarak kümeleşirler. Hava yollarında 10  $\mu$ 'dan küçük partiküllerin yaklaşık %20'si bu yolla çöker (4,6).

*Yerçekimi "gravitasyonel sedimentasyon"*: Akım hızının düşük olduğu akciğerin periferik bölgelerinde yer çekimi nedeniyle partiküllerin çökmesidir. Özellikle 0.5-5  $\mu$ 'luk partiküllerin çökme yoludur. Biyolojik olarak aktif tanecikler ve aerosol yolla verilen ilaçlar için beşinci bronş dallanmasından terminal akciğer ünitelerine kadar sedimentasyon en önemli çökme mekanizmasıdır. Sedimentasyonun en etkin olduğu bölgeler laminer akımının yavaş olduğu 15-23'üncü bronş dallanmaları arasındadır. Çökme hızı partikül çapının karesi ile orantılıdır (4,6).

*Brownian hareketi "Brownian difüzyon"*: 0.5  $\mu$ 'dan küçük partiküller için önemlidir. Tanecikler ne kadar ufaksa üst ve aşağı solunum yollarında bu yolla çökme olasılığı o kadar fazladır. Brown hareketleri; 0.1  $\mu$  ya da daha küçük partiküllerin gaz moleküllerinin sürekli hareketi esnasında devamlı bombardımana tabi tutularak çökmeleridir (4,6). Alveollere çöken partiküller alveoler makrofajlar tarafından fagosite edilirler ya da makrofaj içinde mukosilyer transportla atılırlar. Asbest lifleri 300  $\mu$  uzunluğunda olup havayollarının respiratuvar bölgelerine ulaştıktan sonra, ekshalasyonla dışarı atılmazlar ve makrofajlar tarafından fagosite edilemezler. Epitel bariyerini penetre ederek, interstisyuma geçerler. Orada birikebilirler veya lenfatik klirensle taşınabilirler (1,4).

## MEKANİK BARIYERLER

Epiglot ve vokal kordlar yabancı cisimleri solunum yollarına kaçmalarını önleyen ve refleks olarak fonksiyon gören kapakçıklardır. Havayollarında zararlı gazlara maruz kalındığında oluşan bronkospazm da aslında böyle bir mekanik bariyerdir. Refleks olarak oluşan bronkospazm havayollarının çapını daraltarak zararlı gazların periferik ulaşmasını engeller.

Solunum yollarını döşeyen epitel de mekanik bariyer görevi yaparak mikroorganizmaların, partiküllerin invazyonunu önler. Solunumla alınan yabancı partiküller, mukosilyer örtü üzerine oturduktan sonra üç ana mekanizma ile solunum yollarından uzaklaştırılmaya çalışılır; özellikle burun bölgesinde etkili olan hapsirme, üst solunum

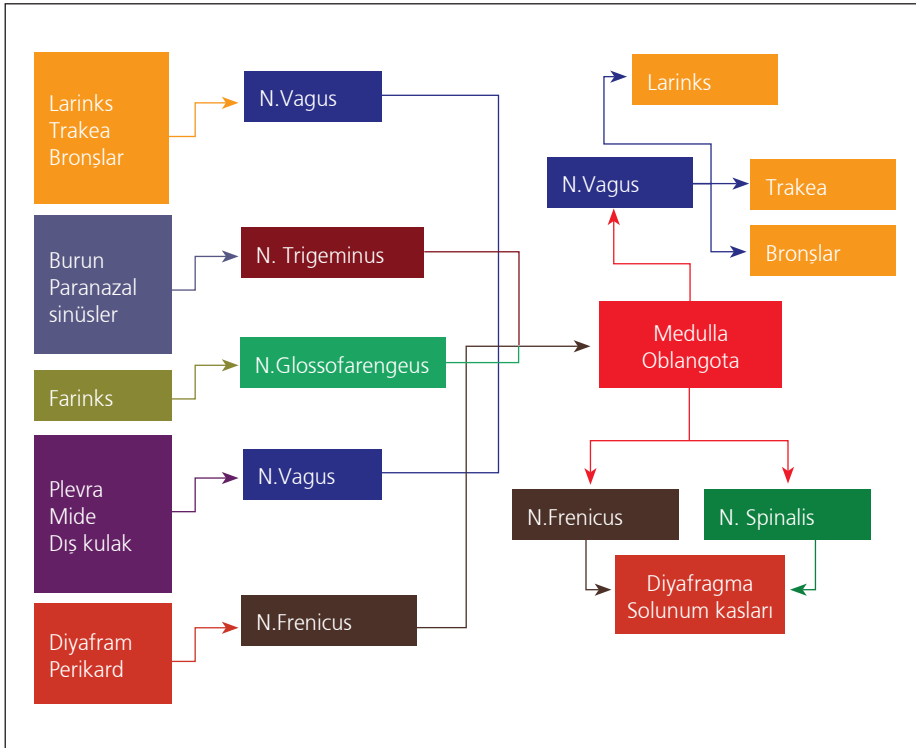
yolları, trakea, ana bronşlar ve 7-8. bronş dallanmasına kadar olan bölümde etkili olan öksürük refleksi, larinksten terminal bronşiyole kadar etkili olan mukosilyer temizleme mekanizması ve alveoler temizleme mekanizması (1,4).

## Öksürük

Santral hava yollarını yabancı materyallerden ve aşırı sekresyonlardan temizleyen önemli ve kuvvetli bir defansif vagal reflektir (7). Pulmoner aspirasyonu önler, siliyer aktiviteyi kuvvetlendirir ve hava yolu debrisini temizler. Öksürük vagus siniri ile inerve olan yapıların mekanik ve kimyasal olarak uyarılmalarıyla başlatılır. Öksürük reseptörleri orofarenks, larinks ve trakeabronşiyal ağaç, özellikle karina ve büyük bronşiyal dallar, dış kulak, özefagus, vissera, göğüs duvarı, diyafragma, abdominal kaslarda lokalize olur (**Şekil 3**) (8).

Akciğerlerde öksürükle ilişkili dört farklı reseptör belirlenmiştir. Bunlar:

1. Yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörleri (SAR); iletilci hava yollarının membranöz posterior duvarında düz kas içinde lokalize olur ve kasın boyundaki değişikliğe çok



**Şekil 3.** Öksürük reseptörleri ve refleks arkı.

yavaş adapte olurlar. Ekspiratuvar kaslar üzerine stimülatör etkisinden dolayı öksürükte indirekt rol oynar ve öksürüğü artırır.

2. Hızla adapte olan akciğer gerim reseptörleri (RAR); trakeabronşiyal hava yolları boyunca dağılmış olan miyelinli vagal afferent liflerin mukozadaki sonlanmalarıdır. Bu sonlanmalar epitelyumun kolumnar hücreleri arasından mukoza yüzeyine uzanırlar ve yoğun olarak bifurkasyon bölgelerinde bulunurlar. Küçük çaplı Aδ miyelinli liflerle innerve olur ve uyarana hızlı adapte olurlar. RAR'lar normal solunumda inaktiftirler. Ancak soluk hacmi veya akım hızı artışında ve zorlu deflesyonda uyarılırlar.

3. Polimodal Aδ lifleri (öksürük reseptörleri); larinskte, trakeada, bronşlarda, mukozada, düz kaslarda ve epitel arasında lokalize olurlar ve impulsları nodoz gangliyondan kaynaklanan Aδ miyelinli, ileti hızları yavaş liflerle iletilir. Bu reseptörler mekanik uyarılmayla, asitle ve K<sup>+</sup> kanal blokerleriyle uyarılırlar.

4. Pulmoner ve bronşiyal C-lifleri; bronşlardaki ve alveollerdeki C-lifleri öksürük oluşturmaktadır. Mekanik, kimyasal ve fizyolojik stresle uyarılırlar (8).

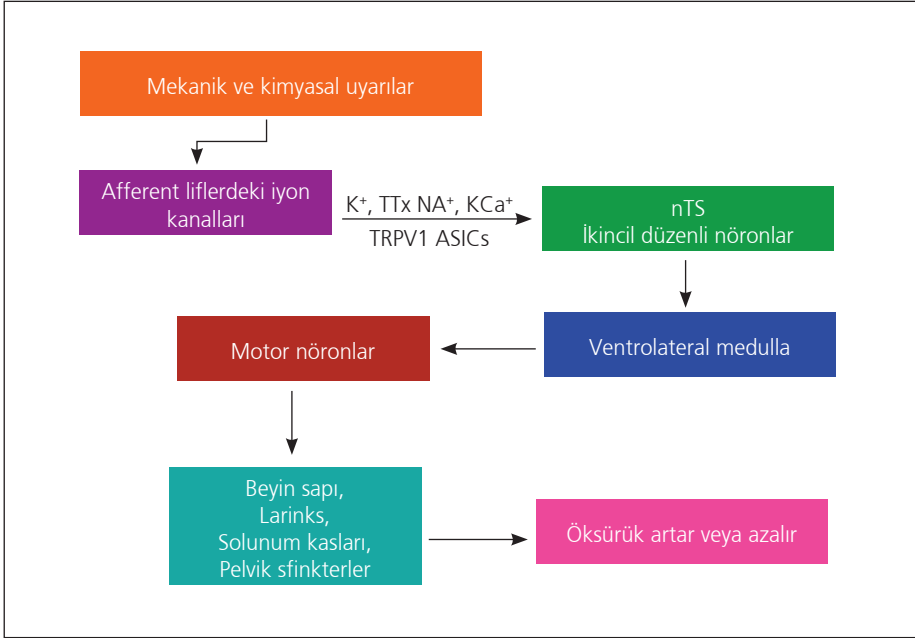
Öksürük refleksi derin bir inspirasyonla başlar (inspiratuvar faz). İn hale edilen hava vital kapasiteye kadar artırılabilir. Büyük akciğer hacmi, öksürükte ekspiratuvar kasların gerilmesini sağlar ve boy-gerim ilişkisini en uygun hale getirir. Ekspiratuvar kasların izometrik kasılması intratorasik basınç oluştuğunda, akciğer hacminin korunabilmesi için glottisin çok kısa süre (0.2 saniye) kapanarak kompresif faz oluşur. Ekspiratuvar kaslar kasılırken, intraplevral ile intraalveoler basınçlar hızla yükselir (300 mmHg), glottis yaklaşık 200 ms sonra açılır. Karın içi basınç, göğüs içi basınçtan daha yüksek olduğu için diyafram hızla yukarıya doğru kalkarak, havayı aşağı solunum yollarından yukarı solunum yollarına doğru hızla iter. Glottisin tam açılmasıyla (ekspiratuvar faz) yumuşak damak yukarı doğru kalkar ve nazofarinks kapatır. Akım hızı artan hava mukus tıkaçlarını veya yabancı cisimleri ağız yoluna doğru iter (4,8).

Öksürük refleksi, çeşitli afferent liflerdeki (solunum sisteminden, kardiyak afferentlerden, özefageal ve splanik alandan, göğüs duvarından, kimyasal ve afferent uyarılardan gelen) iyon kanallarının [K<sup>+</sup>, TTx Na<sup>+</sup> (tetradoksine duyarlı sodyum kanalları) K<sup>+</sup>Ca<sup>+</sup>, TRPV1 (transient reseptör potential vanilloid 1), ASICs (aside duyarlı iyon kanalları)] uyarılması sonucu nTS'ye (nükleus traktus solitarius) ve sekonder nöronlara ulaşan uyarılar buradaki nöronların ve kortikal impulsların etkisi ile modüle edilir. Çıkan impulslar ventrolateral medulla yoluyla beyin sapı, larinks, solunum kasları, pelvik sfinkterlerin ile ilgili motor nöronların aktivasyonu ile artırılır veya azaltılır (**Şekil 4**) (8).

## Mukosilyer Temizleme Mekanizması

Solunum yollarının en önemli savunma sistemlerinden biri olan mukosilyer temizlemenin temel mekanizmaları ile ilgili bilgilerimiz son 10 yılda artış göstermiştir (9). Çeşitli virüsler, bakteriler ve zararlı partiküller solukla birlikte akciğerlere alınmakta ve



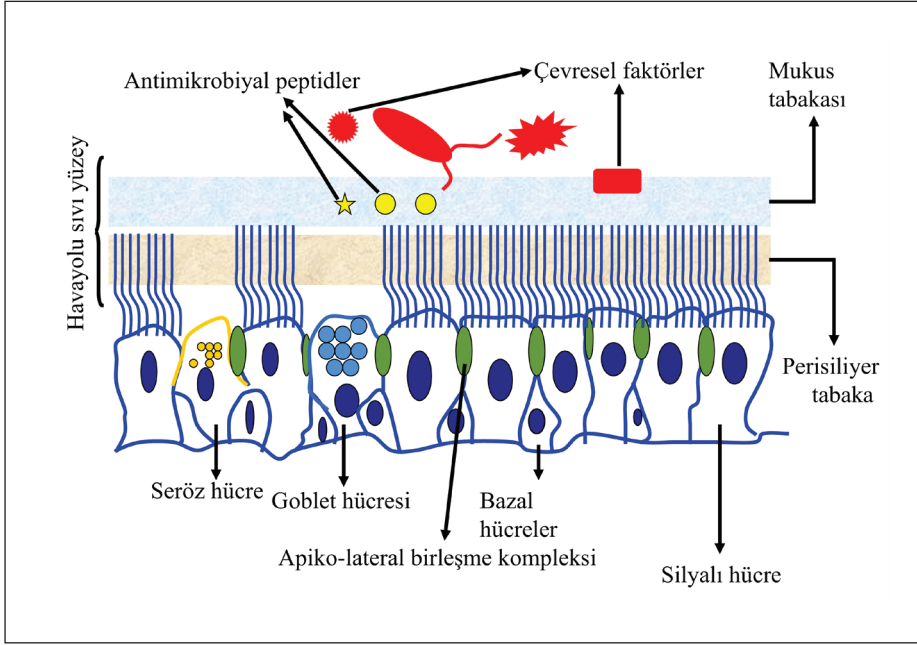


**Şekil 4.** Öksürük refleksinin oluşumunun şematik gösterimi (8).

birikmektedir. Havayolu mukozası akciğerleri çevresel etkenlere karşı korumada ve vücut dengesinin sürdürülmesinde önemli rol oynar. Bilindiği üzere solunum yolları iki kısımda incelenmektedir:

1. İletici hava yolları; nazal kavite, farinks, larinks, trakea, bronş ve bronşiyollerden oluşur,

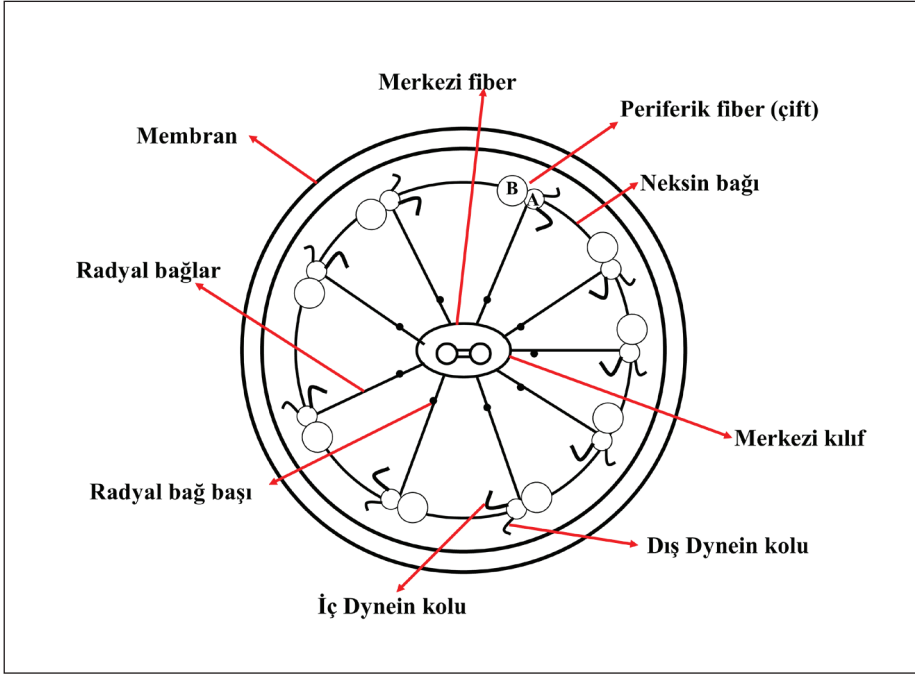
2. Solunumsal alan; respiratuvar bronşiyoller, alveoler kanallar ve alveol keselerinden meydana gelmektedir. Kıkırdaklı proksimal hava yolları nazal kaviteden başlayarak bronşlara ve 2., 3. jenerasyon bronşiyollere kadar devam eder. Kıkırdaksız alt solunum yolları terminal ve respiratuvar bronşiyollerden meydana gelmektedir. Proksimal havayolları bronşlarda dahil silyalı hücreler, silyasız sekretuar hücreler ve bazal hücrelerden oluşan psödositrafıye epitel ile örtülüdür. Bronşların bronşiyoller ve terminal bronşlara dallanması ile birlikte epitelyum tabakası psödositrafıye epiteliden kübik epitele doğru değişir. Silyalı hücreler, goblet hücreler ve bazal hücreler azalırken, silyasız Clara hücreleri artış gösterir. Proksimal hava yollarında epitelin oluşturduğu kıvrımlarla silyalı hücrelerin, goblet hücrelerin ve seröz hücrelerin bulunduğu submukozal glandlar oluşur. İletici hava yollarının apikal kısımlarında mikrovillusları olan fırça hücreler ile pulmoner nöroendokrin hücreler de bulunmaktadır. Fakat iletilici hava yollarının %50'den fazlası silyalı hücrelerden oluşmaktadır (**Şekil 5**) (10).



**Şekil 5.** Solunum havayolu epiteli (10).

Her iki akciğerde  $\sim 0.5 \text{ m}^2$  silyalı epitel olup, toplam silya miktarı  $3 \times 10^{12}$ 'dir. Akciğerdeki silyalı hücreler dışında nazal kavitede, paranasal sinüslerde, östaki tübünde, orta kulakta, farinkste, trakeada, over kanallarında, servikste, erkekte duktuli efferentes'de, beyinin epidermal hattında bulunur (11,12). Larinksten sonra trakeabronşiyal ağaçta psödostratifiye kolumnar epitel görülür. Bronşun 16. dallanmasına kadar devam eden silyalı hücreler, uzun sitoplazmik uzantılar gösteren sayısız mikrovililerden meydana gelir. Silyalı epitel hücrelerinin her biri  $5-10 \mu$  uzunluğunda olup,  $9 + 2$  silyer aksonem; periferde dokuz adet çift mikrotübül ve merkezi olarak konumlanmış iki adet tek mikrotübülden meydana gelir. Komşu çiftler birbirlerine neksin adı verilen bağlarla bağlıdır. Periferik fibriller ise radyal bağlarla santral çifte bağlıdır. Komplet dış mikrotübüllerin her birinden komşu çiftlere doğru iki kol uzanır. Bunlar dynein kolları olarak bilinir ve bir ATPaz proteinden oluşurlar (4,11). Silyanın dış kısmı bir membran ile çevrilidir (**Şekil 6**) (12).

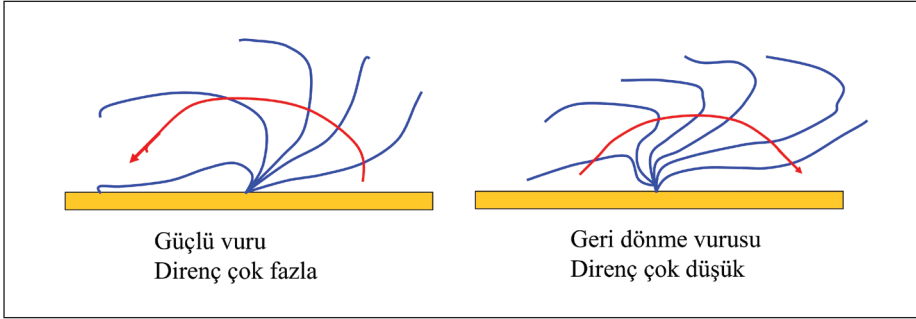
Silyer sistem hava yolu yüzeyindeki yabancı maddeleri mukus ile birlikte ağız yönüne doğru iter. Silya istirahat halinde iken, yanlara ve geriye doğru bükülerek harekete başlar ve geri dönme vurusu olarak adlandırılır. Bu hareket sırasında silya hareketi hücre yüzeyine yakın gerçekleşir. Bu hareket döngü süresinin dörtte üçüdür. Bu hareketi hücre yüzeyine dik etkili bir vuru takip eder. Silyanın ucu itme yönünü gösterecek



Şekil 6. Siliyanın yapısı.

şekilde istirahat halindeki konumuna göre daha da eğilerek hareketini bitirir. Dolayısıyla, mukusun hareketi için direnci azaltmış olur. Bu aktif aşamada, silya ucundaki pençeler yardımıyla üzerini örten mukusla bağlanır ve sefalik yöne doğru süpürme işlemini gerçekleştirir. Aktif dönem de döngü süresinin dörtte birini oluşturur. Silyaların bu hareketi silyal yüzey üzerinde bir dalgalanma hareketi meydana getirir ve buna "metakronizm" adı verilir. Metakronal dalgalanma sinir sisteminden ve mekanik stimülasyondan bağımsızdır. Sitoplazmik kalsiyum düzeyinin artmasının, ısı, pH ve mukusun viskoelastisitesinin aktiviteyi etkilediği, hatta küçük silya gruplarının diğerlerini de uyardığı tahmin edilmektedir (4,11). Siliyanın vuru frekansı 34°C'da 15.6 Hz iken, mukusun olmadığı bir ortamda frekans 11-15 Hz arasında değişmektedir (13,14). Isının düşmesi de frekansı azaltmaktadır (Şekil 7) (13).

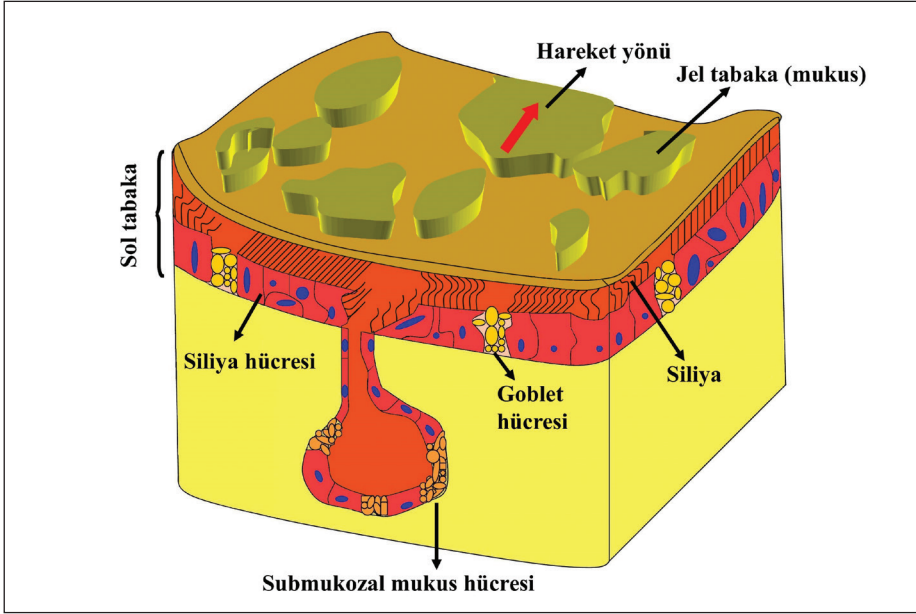
Solunum yollarında oluşan mukus: Mukus submukozal bezlerin, goblet hücrelerinin, Clara hücrelerinin ve tip II alveoler hücrelerin salgısıdır. Mukus tuzlar ve zardan geçebilen diğer bileşenlerin ağırlıklarının yaklaşık %1'inden, %0.5-1 oranında serbest proteinden, benzer oranda karbonhidrattan zengin glikoproteinlerden (aynı zamanda musin veya mukoproteinler diye de adlandırılır) ve %95 sudan oluşur. Bronşiyal mukusta, önemli oranda lipid ve patolojik durumlarda deoksiribonükleik asit (DNA) bulunabilir. Özellikle kistik fibrozisli olguların balgamlarında hastaya ait DNA saptanmıştır (14-17).



**Şekil 7.** Siliya hareketi.

Sağlıklı bireylerde havayolları yüzey sıvısının plazmaya göre %45 daha az  $\text{Na}^+$  ve  $\text{Cl}^-$ , %600 daha fazla  $\text{K}^+$  içerdiği gösterilmiştir. Sonuçta havayollarının yüzey sıvısının plazmaya göre daha hipotonik olduğu söylenebilir. İnfeksiyonlarda, iritasyonlarda ve kistik fibrözisli olgularda daha izotonik olup, astımlı olgularda plazmaya göre daha hipertondiktir (18). Viskoelastik jel gibi davranan mukus su ve albumin, enzimler, immünglobülinler ve lipid içeren serum ve hücrel proteinlerin karışımından oluşan, moleküler kütle nisbeten yüksek bulunan glikoproteinlerden meydana gelir (19). Trakeabronşiyal mukusun %75'i karbonhidrat, %4'ü sülfat monoester ve %23'ü proteinden oluşurken, (20) bronşiyal mukus glikoproteinlerinin %40-50'sini treonin, prolin ve serin oluşturmaktadır (21). Aminoasit bileşiminin, yüksek oranda (%29 gibi) hidroksiamin asitler, serin ve baskın olarak bulunan treoninden oluştuğu saptanmıştır. Karbonhidratların hidroksiamin asitlerini bağladığı ve bu bağların N-asetilgalaktozamin ve serin veya treonin arasındaki O-glikozidik bağlar olduğu gösterilmiştir (22,23). Yüksek oranda glikozilasyon ve sialik asit ve sülfat monoesterleri gibi asidik grupların varlığı solunum yolundaki mukusun tipik özelliğini oluşturur. Prolin, glisin, alanin, önemli bir oranda disülfid bağları içermeyen sistein kalıntıları, düşük oranda aromatik aminositler de mukusun içeriğinde bulunabilir (22). Solunum mukus glikoproteinlerinin kimyasal bileşiminin mukusun moleküler ağırlığının oluşumunu etkilediği, böylelikle akışsal özelliğini değiştirebildiği tahmin edilmektedir.

Siliyaların içinde bulunduğu mukus iki tabaka halindedir; siliyaların içinde hareket ettiği  $5 \mu$  kalınlığındaki sol tabaka veya perisilyer sıvı (hipofaz) ve bu tabakanın üzerinde yüzen ve silyer hareketle orofarinkse sürüklenen  $2 \mu$  kalınlığındaki jel tabaka (epifaz) (**Şekil 8**). Jel tabaka içeriği ve fiziki özelliklerinden dolayı fiziki, kimyasal ve biyolojik bir bariyer olarak görev yapar. Fibriler yapısından dolayı partikülleri yakalar. Viskozitesi ve elastisite özellikleri partiküllerin yapışmasını sağlar. Yüksek su içeriği havayı nemlendirir ve yüksek lipid içeriği su geçirmesini önler. Bakterisidal etkinliği ile mukozayı mikroorganizmalara karşı korur. Sol tabaka silyer aktivitenin gerçekleştiği ve mukus transportu için gerekli olan tabakadır. Bu nedenle sol tabakanın miktarının az veya



**Şekil 8.** Mukosilyer transport.

çok olması aktiviteyi bozar. Perisilyer tabaka jel tabakayı geçen kimyasal maddeleri dilüe eder (4).

Bronşiyal ağacın taşıma yüzey alanı hava yollarının sayısına ve çaplarına göre değişmektedir. Santraldan perifere doğru gidildikçe çap küçülürken, hava yollarının sayısı artmaktadır. Sonuç olarak hava yollarının toplam çapı ve taşıma yüzeyi periferden santrale doğru azalmaktadır. Bifürkasyon bölgelerinde biraz daha azalır. Santral hava yollarında yüzey alanının küçük olmasının mukusun bu bölgelerde birikmesine neden olması gerektiği düşünülürken, santral hava yollarında mukus transportunun hızlı olması ve mukusun sıvı içeriğinin geri emilmesi ile bu oluşum engellenir (24,25).

Normalde trakeada mukusun hareketi 5 mm/dakika (6.7-11.4 mm/dakika), ana bronşlarda 2.5 mm/dakika, 1-2 mm çaplı küçük hava yollarında 0.5-1 mm/dakikadır. Distalde daha da azalır (4,26,27). Mukus hareket hızları ölçüm yapılan hava yolunun gelişimine ve ölçüm yöntemine göre değişebilir (11).

Mukusun en fazla çalışılan fonksiyonu mukosilyer klirensdeki rolü olmasına rağmen diğer fonksiyonları da bulunmaktadır; havayolunun nemlendirilmesi, perisilyer tabakanın kalınlığının düzenlenmesi, bakteriyel adezyon ve temizleme, filtrasyon ve difüzyon için bariyer görevleri vardır. Mukusun bu görevleri fiziksel ve biyokimyasal özellikleri ile ilişkilidir. Diğer fonksiyonları ise daha çok hücresel içerikleri ile ilişkilidir. Mukusun ihtiva ettiği nötrofiller

ve makrofajlar akciğeri mikroorganizmalardan temizlerken, lokal salınan lizozim, bronkotransferrin ve antiproteazlar ile antimikrobiyal ve antiproteolitik etkinlik gösterir (11).

## Mukosilyer Klirensi Etkileyen Faktörler

**Yaş ve cinsiyet:** Mukosilyer klirens yaşla birlikte azalmakta, fakat buna yol açan mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Ho ve arkadaşları (28) siliyanın tek tübülünü gösteren kesitlerin 40 yaşın üstü ile altında olan sağlıklı kişilerde farklı olduğunu, fakat siliyanın vuru yönünü gösteren mikrotübül oryantasyonunun yaşla birlikte değişmediğini bildirmişlerdir. Bailey ve arkadaşları (29) ise yaşla birlikte siliya vuru frekansındaki azalmanın protein kinase C epsilon (PKCε) aktivitesindeki artışla ilişkili olduğunu gösterdiler. Cinsiyete bağlı olarak siliya vuru frekansında, nazal mukosilyer klirensinde değişiklik olmamaktadır (28).

**Vücut pozisyonu:** Vücut pozisyonu (postür) yer çekiminin etkisi ile mukosilyer klirensi etkilemektedir. Fakat bu durum sağlıklı kişiler için geçerli değildir. Mukosilyer klirensi bozulmuş olan hasta bireylerde, yer çekimin etkisiyle mukusun çıkartılması kolaylaştırılmaktadır. Uygun bir yatakta kişinin baş aşağı getirilmesi ile bronşlar vertikal konuma gelir ve postural drenajla mukusun çıkartılması kolaylaştırılır (30). Literatürde bunun aksini ifade eden çalışmalarda bulunmaktadır (31).

**Uyku:** Mukosilyer klirens sağlıklı bireylerde uyku sırasında azalmaktadır (32). Obstrüktif uyku apne sendromu tanısı konmuş ve nazal CPAP (sürekli pozitif hava yolu basıncı) tedavisi alan kişiler üzerinde yapılan çalışmalarda CPAP cihazının mukozada inflamasyonu ve fibrozisi artırıcı yönde değişiklik yaptığı (33), tedavi öncesi ve sonrasındaki nazal mukosilyer temizlenme zamanında, vuru frekansında ve nazal dirençte değişiklik olmadığı gösterilmiştir. Nemlendiricisiz kullanılan nazal CPAP cihazlarının nazal epitelin fonksiyonunu ve mukosilyer klirensini değiştirmemektedir (34).

**Egzersiz:** Mukosilyer klirens egzersize bağlı olarak artmaktadır. Özellikle ksitik fibrozisli hastalarda yapılan çalışmalarda egzersizin mukosilyer klirens üzerinde olumlu etkisi olduğu ve yaşam kalitesini artırdığı ve egzersiz yapan hastaların yaşam sürelerinin daha iyi olduğu belirtilmektedir (4,35).

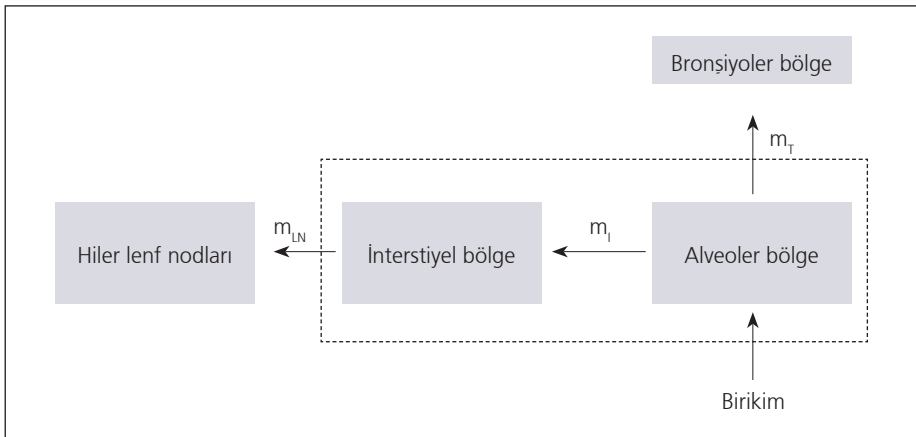
**Kimyasal hasar:** İn hale edilen gazlar, aerosoller; sigara dumanı, SO<sub>2</sub> (> 5 ppm), NO<sub>2</sub> (> 2 ppm) ozon (> 1 ppm) ve yüksek dozda oksijen mukosilyer klirensi azaltmaktadır (4). Sigara kullanan kişilerde mukosilyer klirensin azalmasında içilen sigara miktarının ve süresinin etkili olduğu gösterilmiştir (36). Gelişmekte olan ülkeler için önemli bir sorun olan "biomass maruziyeti" mukosilyer klirens üzerinde etkilidir. Biomass maruziyeti olan kadınlarda nazal mukosilyer klirens ve pik ekspiratuar akım hızları azalmaktadır (37). Nazal mukosilyer klirens trakeobronşiyal klirensden farklı olduğu düşünülse de, kronik hastalığı olanlarda ve yaşlılarda solunum yolları enfeksiyonlarına yatkınlığı artıracığı düşünülmektedir (38).

**İnflamatuvar mediyatörler ve bazı ilaçlar:** Bazı ilaçlar ( $\beta$  adrenerjik agonistler, metil ksantinler, glukosteroidler, amilorine) mukosilyer klirensi artırırken, bazıları (benzodiazepinler, genel anestezipler, atropin, alkol ve opiatlar) azaltmaktadır. Bakteriyel ürünler klirensi yavaşlatmakta, viral ve mikoplazma infeksiyonları akciğerin mukosilyer transportunu bozarak sekonder bakteriyel infeksiyonların oluşmasına neden olabilirler (4).

Bazı hava yolu hastalıklarında; kronik bronşitte mukus üretimi ve viskozitesinin artması, kistik fibroziste anormal mukus yapımı, astımda viskozitenin artması, bronşektazide mukus miktarı ve viskozitesinin artması, Kartegener sendromunda siliyer aktivitenin bozulması sonucu mukosilyer klirens azalır (4).

### Alveoler Klirens

Alveollere kadar ulaşan partiküller ya alveoler makrofajlar tarafından fagosite edilir ve parçalanır ya da alveoler makrofajlar içinde mukosilyer aktivite ile atılmak üzere proksimale, mukosilyer örtüye doğru taşınır. Alveoler makrofajlardan kaçan materyaller ise interstisyuma geçerek, yavaşça lenf nodlarına taşınırlar (4). Günümüzde inhalasyonla alınan ve yüksek oranda çözölemeyen partiküllerin bulunması ve bu partiküllere uzun süre maruz kalındığında akciğerlerde beklenenden daha fazla birikmesi, alveoler klirensi açıklayabilecek yeni modeller üzerinde çalışılmasına neden olmuştur. Daha önce tanımlanan "İnsan solunum yolu modeli (HRTM)" den farklı olarak AI (alveoler-intertisyel) modelde inhale edilen partiküllerin önemli bir kısmının intertisyel bölgede dağılmış olarak bulunduğu kabul edilir (39). Bu çalışmada kömür madeninde çalışan işçilerde akciğerdeki birikimi açıklamak için Kuempel ve ark'nın (40) geliştirdiği model modifiye edilerek kullanılmıştır (**Şekil 9**). Çalışmanın sonucunda inhale edilen partiküllerin yaklaşık %40'ının interstisyumda biriktiği, geriye kalan miktarın ise yaklaşık 300 günlük



**Şekil 9.** Kuempel ve ark'nın oluşturduğu matematiksel model (40).

bir yarılanma süresi ile siliyalı hücreler tarafından temizlendiği gösterilmiştir.  $Alseq = \frac{mL}{(mT + mL)}$  ve  $m = mT + mL$  formülasyonunda; çözilemeyen partiküllerin Alseq olarak gösterilen interstisyumda ve lenf nodlarında biriktiği, geriye kalan 1- Alseq "m" hızı ile alveollerden temizlendiği kabul edilmiş.  $Alseq = 0.37$  ve  $m = 0.0027$  d-1, lenf nodları için  $mLN = 3 \times 10^{-5}$  d-1 olarak bulunmuş. Bu bağlamda inhale edilen partiküllerin, özellikle aerosolların, alveoler klirens ile açıklanabilmesi için yeni modeller üzerinde çalışılması gerekmektedir.

## SOLUNUM SİSTEMİNİN İMMÜNOLOJİK DEFANS MEKANİZMALARI

### Doğal (Doğuştan) İmmün Sistem

Doğal immün sistem, akciğerlere ve diğer dokulara giren mikrobiyal ürünleri tanıma, cevap oluşturma ve aktivitelerini engellemek için her zaman aktif halde bulunur. Doğal immün sistem hücresel ve hümorol olmak üzere iki kısımda incelenir (**Tablo 2**) (41).

### Solunumsal Sekresyonlar

Solunum yollarındaki mekanik bariyeri geçen partiküller ve/veya mikroorganizmalar, solunumsal sekresyonlarda bulunan birçok mediatör ile etkileşime girer. Bu mediatörler mikroorganizmaların mukozaya adherensini önleyerek veya doğrudan antimikrobiyal etki göstererek ya da bakterinin fagositozunu kolaylaştırarak savunmada rol oynarlar (**Tablo 3**) (1).

### Lizozim

Bakteri hücre duvarı peptidoglikanını parçalayarak bazı bakterileri öldürmekte, pnömokok otolizisini tetiklemekte ve diğer bazı bakteri ve funguslar üzerinde nonlitik mikrobisidal etki göstermektedir. Submukozal bezlerin epitel hücrelerinden ve alveoler makrofajlardan ve nötrofillerden salgılanmaktadır (10-20 mg/gün). İletici hava yollarında alveollerden daha fazla bulunmaktadır (1).

Tablo 2. Doğal immün sistemin bileşenleri.		
	Afferent (Tanıyan)	Efferent
<b>Hümorol (eriyeblen faktörler)</b>	LBP, CD14, kollektinler, surfaktan proteinleri, properdin, C3b, pentaksinler	Sitokin, antimikrobiyal peptidler, lizozimler, BPI, kompleman, laktoferrin, akut-faz reaktanları
<b>Hücresel (makrofajlar, nötrofiller)</b>	TLRs, CD14, FMLP receptor, NOD1, NOD2, dektin-1	Antimikrobiyal peptidler, proteazlar, lipazlar, glikozidazlar, H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , meloperoksidaz, nitrik oksit, peroksinitrit.

BPI: Bactericidal permeability enhancing factor; FMLP: Formylmethionylleucylphenylalanine; LBP: LPS binding protein; NOD: Nucleotide binding, oligomerization domains; PMN: Nötrofil; TLR: Toll-like receptor.



<b>Tablo 3.</b> Havayollarındaki antimikrobiyal faktörler (1).		
<b>Faktörler</b>	<b>Antimikrobiyal Aktivite</b>	<b>Hücre Orijini</b>
<b>Lizozim</b>	Liziz ve bakteri ölümü	Seröz hücreler, AM, PNL
<b>Kompleman</b>	Bakteri membran hasarı Mikroorganizmaları opsanizasyon Fagositoz	AM, Tip II pnömosit, fibroblastlar
<b>İmmünglobülinler (IgA,IgG)</b>	Toksin ve virüs nötralizasyonu Mikroorganizma adherensinin önlenmesi Kompleman aktivasyonu Opsanizasyon Fagositozis	B lenfosit/plazma hücreleri
<b>Fibronektin</b>	Sitokinlerin salınımının uyarılması Opsanizasyon Kemotaksi Mikorganizma adherensinin önlenmesi Fagositozis	AM, epitelium hücreleri, fibroblastlar
<b>Laktoferin</b>	Bakterilerin aglütinasyonu ve öldürülmesi Sitokinlerin uyarılması PNL motilitesi, superoksit üretimi ve adherans	Seröz hücreler PNL
<b>Transferin</b>	Mikroorganizma büyümesinin önlenmesi	Akciğer dışı kaynaklar
<b>LPS bağlayıcı protein</b>	Sitokinlerin yanıtının uyarılması	Akciğer dışı kaynaklar
<b>Defensinler</b>	Mikorganizmamembran geçirgenliğinde artış PNL adezyonunda artış Kompleman aktivasyonu Sitokinlerin ve kemokin üretiminin uyarılması	Epitel hücreler PNL
<b>Katolisidinler</b>	Bakteri ölümü	Epitelium hücreleri
<b>Kollektinler (SP-A ve D)</b>	Kemotaksi Mikroorganizma adherensinin önlenmesi Fagositozis	Tip II pnömosit

AM: Alveoler makrofaj, SP: Surfaktan proteini, LPS: Lipopolisakarit.

## Laktoferrin ve Transferin

Demir bağlayan proteinler olup, ilki submukozal bezlerde ikincisi ise alveoler makrofajlarda üretilir. Laktoferrinin antimikrobial etkinliği iki mekanizma ile açıklanmaktadır: ilki, mikroorganizmanın besin kaynağı olan demiri azaltarak bakteriostatik etki gösterir, ikincisi ise doğrudan antimikrobik etkinliğidir. Laktoferrindeki pozitif aminoasit bazı bakterilerde bulunan anyonik moleküllerle etkileşime girer. Demir eksikliğinin oluşturulmasıyla psödomonas, stafilokok, streptokok, legionella ve mikobakteri gibi bakterilerin öldürüldüğü veya virulanslarının azaltıldığı bilinmektedir (1,42).

## Fibronektin

Yanak epitelinde gram pozitif mikroorganizmaların bağlanmasını artırırken, gram negatif bakterilerin bağlanmasını engellemektedir. Alveoler makrofajlarca bazı mantarların fagositozunu artırır (1).

## Kompleman

Alternatif yolda yer alan C3-C9 gibi kompleman fragmanları bronkoalveoler lavajdan izole edilmektedir. Akciğerlerdeki kompleman plazmadan transüstasyonla geçtiği gibi, alveoler makrofajlar ve epitel hücrelerinde de sentez edilmektedir. Kompleman eksikliğinde kapsüllü mikroorganizmalarla, özellikle invaziv pnömokokal pnömoni olmak üzere, bakteriyel pnömoni artışı ve tekrarlayan sino-pulmoner infeksiyonlar görülür (1).

## İmmünglobülinler

Solunumsal sekresyonlarda bulunurlar. Üst solunum yolları ile iletici hava yollarında IgA, alveollerde ise daha çok IgG hakimdir. IgA; IgG ve IgM ile birlikte antijenlerin (Ag) opsonizasyonunda, aglütinasyonunda rol alır ve kompleman fiksasyonuna katılır. Sekretuar immünglobulinin (slgA) en önemli fonksiyonu respiratuar virüslerin nötralizasyonudur. Spesifik antijenik materyalin inhalasyonu sonucu mukozal sekresyonlarda mevcut olan slgA, mukozal lenfoid dokunun stimülasyonunu veya dokunun infekte olmasını önleyerek, mukozal yüzeyden antijenik hasarın ortadan kaldırılmasında anahtar rol oynayabilir. IgG immünglobülinler içinde en güçlü opsonik aktiviteye sahiptir. Kompleman yolunu aktive eder. Belirli bakteriyel ekzotoksinleri ve virüsleri nötralize eder. IgG2, *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* gibi patojenlere karşı spesifiktir. IgM antijenlerin aglütinasyonunda ve kompleman fiksasyonunda etkilidir. Belirli bakterileri eritme kabiliyetine sahiptir. IgM'nin inflamatuvar hastalıklarda mukozal yüzeyin immünolojik defansının önemli bir bileşeni olduğu görülmektedir. IgE'nin akciğer savunmasındaki rolü tam olarak bilinmemektedir. Parazitik infeksiyonlara özellikle nematodlara karşı konakçı direncinde önemli olduğu görülmektedir. Asıl rolünün hipersensitivite reaksiyonlarında olduğu bilinmektedir (5).

## Kollektinler

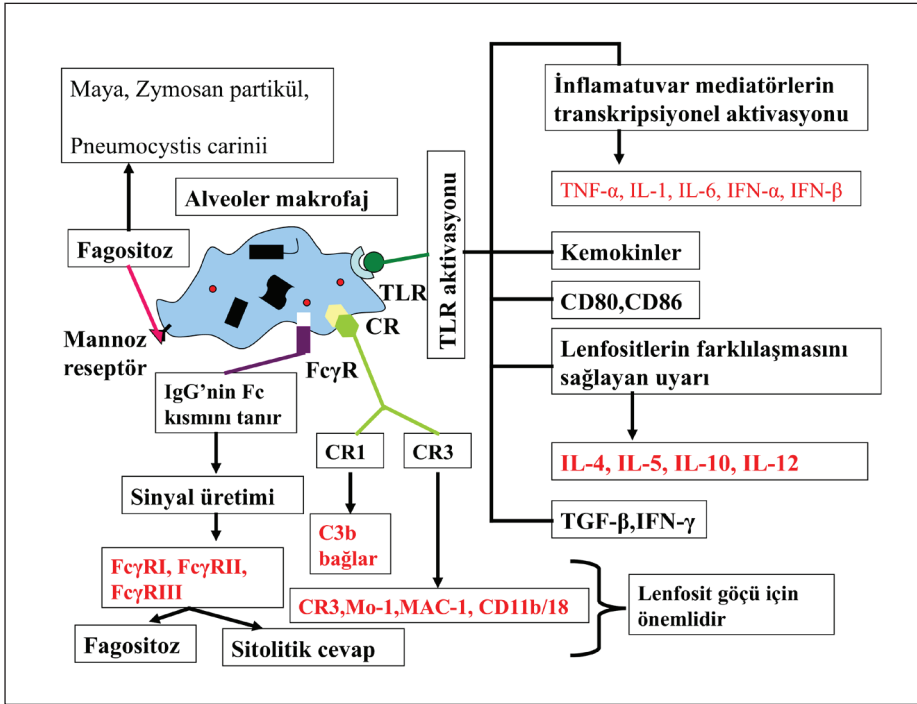
Antipatojenik etki gösteren küçük çözünebilir proteinlerdir. Bunlardan lektin fagositoz ve hedef mikroorganizmanın temizlenmesinde rol alır. Surfaktan A ve D proteinleri opsonin ve aglutinasyonda, mannoz bağlayıcı lektin fagositoz ve lizisde rol alır (1).

Doğal immün sistem gün boyunca akciğerlere alınan, nazofarinksten alveoler membrana kadar akciğerlerde olduğu bilinen mikroorganizmalara karşı hava yollarının korunmasından sorumludur (41). Birçok molekülü tanıyan bu reseptörler patojen tanıyan reseptörler (PRRs) olarak adlandırılır. Makrofajlar, dendritik hücreler (DC), mast hücreleri, nötrofiller, eozinofiller, doğal katil (NK) hücreleri, epitel hücreleri ve fibroblastlar PRRs ihtiva eden hücrelerdir. PRRs; salgılanan, endositik ve sinyal reseptörleri olmak üzere üç kategoride incelenir. C-reaktif protein, mannoz bağlayıcı lektin (MBL) ve serum amloid protein (SAP) salgılanan reseptörlere örnektir. Sinyal PRRs patojenlerle etkileşime giren antijen tanıyan hücrelerde inflamatuvar sitokinlerin ve uyarıcı moleküllerin bulunmasını artırır. Toll benzeri reseptörler (TLRs) sinyal PRRs'e örnek moleküller olup, memelilerde 13 tanesi tanımlanmıştır. TLR2 lipoproteinler/lipopeptidler, peptidoglikan, lipoteikoik asit lipoarabinomannan gibi birçok mikrobiyal ürünü tanıyabilme özelliğine sahiptir. TLR2, TLR1 ve TLR6 gibi diğer TLR reseptörleri ile heterofilik dimerler oluşturmada, sayısız ligandı tanıyabilmektedir. TLR4 lipolisakakritleri tanıyan esas reseptör olup, ısı-sok proteinleri, fibronektinleri hyalüronik asit, heparin sülfat ve fibrinojeni tanımaktadır. TLR5 bakteri flagellasına özel protein flagellini tanıır. TLR1,2,4,5 ve 6 hücre yüzeyinde, TLR7,8,9 endozomal bölümde bulunurken, TLR3'ün hücre içinde olduğu tahmin edilmektedir. TLR3 virüslerin replikasyonları sırasında oluşan çift sarmal RNA'yı tanımaktadır. TLR7 ve TLR8 HIV ve influenza virüse ait tek zincir RNA'yı tanırlar. TLR bakteriyel DNA'daki metile olmamış CpG (sitozin-guanin) bazlarını tanıyarak etki gösterir (43).

## Alveoler Makrofajlar

Heterojen özellik gösteren fagosit ailesine ait olup, alveoler yüzeye ulaşmış mikroorganizmaya karşı ilk savunma hattını oluşturur. Lenfositlerin %1-4'ü ve nötrofillerin %1'i ile hava yolundaki lökositlerin yaklaşık %95'ini oluşturur. Alveoler makrofajlar monositlerden elde edilmekte ve çoğalan öncü makrofajlar interstisyumda bulunmaktadır. Alveoler makrofajların mikrobisidal işlevi dört aşamada gerçekleşir: sinyali tanıma, partikülü yutma, mediatör salınımı ve uyarıya cevap olarak göç etme. Makrofajlar PRRs aracılığı ile uyarıları tanıır ve yüzey reseptörleri ile kompleman proteinlerini, immünglobulinler ve sitokinler ile patojen ilişkili moleküler patern (PAMPS) gibi spesifik ligandları bağlarlar (**Sekil 10**).

Solunum yoluna alınan mikrobun tanınması ile fagositoz işlevi başlar. Alveoler makrofaj içine alınan mikroorganizma lizozomlar ile etkileşime giren bir fagozomun içinde bulunur. TLR uyarımı fagozomal olgunlaşma ile bağlantılıdır. TLR'nin aktive olması **Sekil 10**'da gösterilen inflamatuvar sitokinleri, plazma proteinlerini ve mikrobiyal ürün-



**Şekil 10.** Alveoler makrofajın mikrobiyal fonksiyonu. TLR: Toll like receptor, CR: Chemokine receptor.

leri aktif hale getirir. IFN- $\alpha$  ve/veya IFN- $\beta$  makrofajın mikrobiyal aktivasyonunu artırır. GM-CSF makrofajın mikrobiyal aktivasyonunu artıran en önemli sitokindir. Mikroorganizma ile etkileşim NK hücrelerince IFN- $\gamma$  salınımını artırır.

Alveoler makrofajların antimikrobiyal aktiviteleri monositlere göre düşük olmasına rağmen, oksidatif ve non oksidatif (proteaz, defensin, lizozim) mekanizmalarla mikroorganizmaları öldürürler. Defensinler sitotoksik peptid olup, gram (+) (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus*) ve gram-negatif türleri (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*) öldürebilirler. Defensinler aynı zamanda mantar ve inaktif virüsleri de öldürebilmektedir (43).

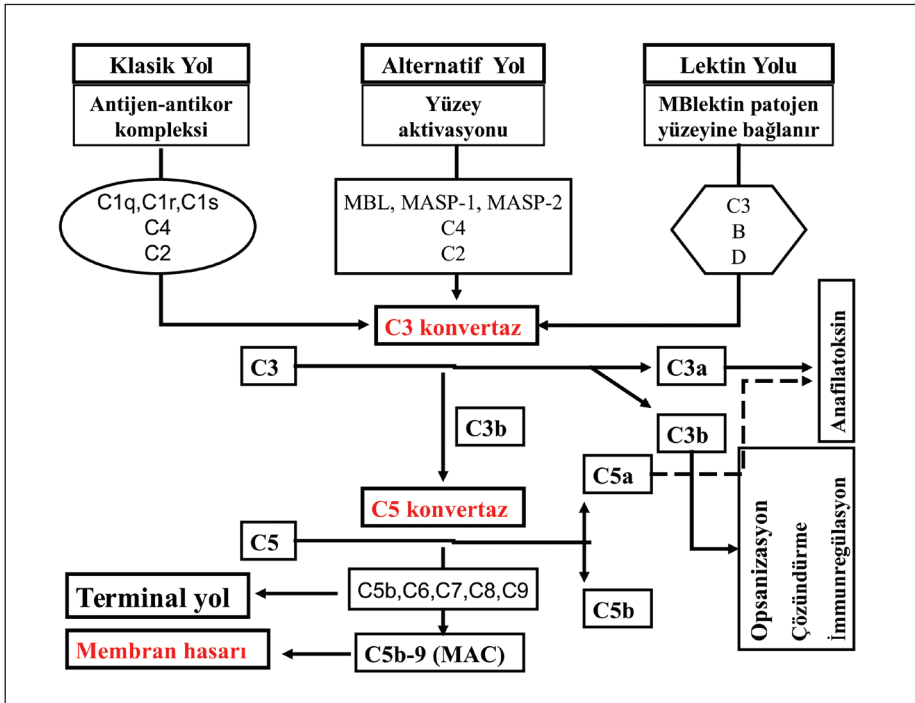
## Natural Killer (Doğal Öldürücü) Hücreler (NK Hücreler)

NK hücreler kemik iliği kökenli, büyük granüllü lenfosit morfolojisindeki hücrelerdir. Doğal immünitenin elamanı olan NK hücreleri esas olarak kan, dalak ve periton sıvısında bulunur. Fenotipik olarak CD3-CD16+CD56 $\pm$  NK hücreleri, spontan olarak litik aktivite gösteren, yüzey immünoglobülin ekspresyonu negatif, non-adherent ve non-fagositik hücrelerdir (44). Akciğerlerin interstisyumunda aktif halde bulunan

NK hücreleri influenza ve mantar infeksiyonlarında proaktifdir. TLR'lerin uyarılması makrofajların IL-12 ve TNF- $\alpha$  üretimini artırarak, NK hücrelerinin IFN- $\gamma$  salgılamasını artırır. Erken dönemde IFN- $\gamma$  salgılanması da makrofajların antimikrobiyal aktivitelerinde artışa neden olur (44).

## Kompleman Sistemi

Kompleman sistemi mikroplara karşı defansta önemli rollere sahip olan, dolaşan ve membran ile ilişkili 25'den fazla proteinden oluşan bir sistemdir. Kompleman sisteminin ilk komponenti (proenzim) aktive olduğu zaman, bir enzim aktivitesi kazanır. Bu enzim kendisini izleyen komponenti aktive ederek enzim haline çevirir. Bu reaksiyonları birbirini aktive eden enzimlerin izlediği reaksiyonlar dizisi takip eder. Kompleman aktivasyonu üç ana yolu izleyerek gerçekleşir (**Şekil 11**): klasik yol; mikroplara ve diğer antijenlere antikorlar bağlandığı zaman harekete geçer, alternatif yol; bazı kompleman proteinleri mikrobiyal yüzeylerde aktive edildiği zaman tetiklenir, lektin yolu; mikropların yüzey glikoproteinlerindeki terminal mannoz kalıntılara bir plazma proteini olan mannoz-bağlayan lektin'in (MBL) bağlanması ile aktive edilir. Tüm bu yollar C5'in aktivasyonu ve sonunda membran atak yolunun aktivasyonuna



Şekil 11. Kompleman aktivasyon yolları.

yol açar. Kompleman sistemi aktive olduğu zaman konak defansında başlıca üç ana işlevde rol alır: opsonizasyon; C3b mikropların yüzeyini kaplar ve bu mikropların yüzeylerinde C3b için reseptör taşıyan fagositlere bağlanmasını kolaylaştırır, kemo-taksis; kompleman proteinlerinin bazı yıkım ürünleri nötrofiller ve monositler için kemoatraktandır ve kompleman aktivasyonunun olduğu bölgede inflamasyonu ilerletirler, mikrobiyal öldürme; kompleman aktivasyonu sonucunda yapılan membran atak kompleksi (MAC) adı verilen polimerik protein kompleksi mikrobiyal hücre duvarına yerleşerek su ve iyon girişlerine neden olan kanalları açar ve mikrobu ölümüne sebep olur (45).

Alveoler epitel boyunca yerleşmiş olan kompleman varlığının, inhalasyonla alınan mikroorganizmalara ve zararlı partiküllere karşı savunmada ilk adımı oluşturacağı bir gerçektir. Alveoler epitelde kompleman bileşenlerinin olduğunu gösteren çalışmalar sınırlıdır. Fakat bronkoalveolar lavaj sıvısında C1q, klasik yolda bulunan C3, C4 ve alternatif yol olarak tanımlanan faktör B Western Blot yöntemiyle gösterilmiş ve klasik yolun fonksiyonel olarak aktif olduğu saptanmıştır (46).

### **Dendritik Hücreler (DC)**

Akciğerlerdeki dendritik hücreler göç eden dendritik hücreler ve bölgesel lenf nodu dendritik hücreleri olarak ikiye ayrılmaktadır. Göç eden dendritik hücreler periferik hücrelerden bölgesel lenf nodlarına lenfatikler aracılığı ile göç ederler. Bölgesel lenf nodlarındaki dendritik hücreler ise göç etmeyerek lenfoid doku içinde bulunurlar. Akciğerlerdeki dendritik hücreler sağlıklı kişilerden alınan balgam ve bronkoalveolar lavaj sıvısının çalışılması ile ortaya çıkarılmış; astım, interstisyel akciğer hastalığı, kanser, pnömoni ve sarkoidoz gibi akciğer hastalığı olanlarla karşılaştırılmıştır. Bu hastalıkların dendritik hücrelerin fonksiyonlarını, fenotiplerini ve göçlerini etkileyebilecekleri unutulmamalıdır. Akciğerlerdeki dendritik hücreler alveoler makrofajlardan, MHC sınıf II yerine HLA DR bulundurmaları ile ayrılabilir. Sonuç olarak insan alveoler makrofajları oldukça yüksek otofloresans etki gösterirken, dendritik hücreler düşük otofloresans özelliği gösteren akciğer lökositleri arasında bulunur. Dendritik hücreler diğer akciğer lökositlerinden T, B ve NK hücreleri ve monosit ve granülosit soy belirteçlerinden ayrı tutulur. İnsanlarda pDC'ler IL-3 ve CD40 ligandına maruz kaldıktan sonra aktive olup farklılaşarak viral antijenlere, aynı zamanda CpG DNA formundaki mikrobiyal bileşenlere cevap verebilmek için işlevsel olarak özelleşirler. IL-10 T regülatör hücre oluşturarak immün cevabı baskılayabilir. Tip I IFN ve diğer sitokinlerin transkripsiyonunu ve sekresyonunu engelleyen reseptör kompleksini oluşturmak için birleşen IL17 ve FcεR1γ, pDC'leri olumsuz açıdan düzenlenmesine neden olurlar. MHC Sınıf II geleneksel DC'ler (cCD) insan hava yolu epitelinde, akciğer parankimi ve visseral plevrada, Langrin+ DC akciğer bronşiyollerinde tanımlanmıştır. Sağlıklı bireylerin bronkoalveolar lavaj sıvısında CD11c'yi sunan cCD alt tipi ve CD12'ü sunan pDC alt tipi olmak üzere iki ana dendritik hücre tespit edilmiştir. Dendritik hücrelerin düşük sayıda bulun-

duğu bronkoalveolar lavajın aksine, cCD'ler akciğer parankiminde çok fazla sayıda bulunurlar. Alveoler makrofajlar gibi intraalveoler septa ile ilişkilidirler. Sağlıklı insan akciğerinde DC'lerin üç alt grubu gösterilmiştir: cDC'nin alt tipi olan CD1a+MHCII+B-DCA1+, BDCA2+ ve CD123+ sunan pDC'yi, BDCA3+ ve CD11C+ sunan cDC. Yapılan çalışmalarda normal sağlıklı bireylerin BAL sıvısında ve alerjik astimlilerde, aynı zamanda sarkoidoz, interstiyel akciğer fibrozisi ve pnömonisi olan bireylerin BAL sıvısında da pDC ve cDC'nin varlığı gösterilmiştir. Dendritik hücreler akciğerin homeostazının sağlanmasında ve akciğerlerde etkin inflamatuvar ve/veya immün cevabın oluşturulmasında görev alırlar (47).

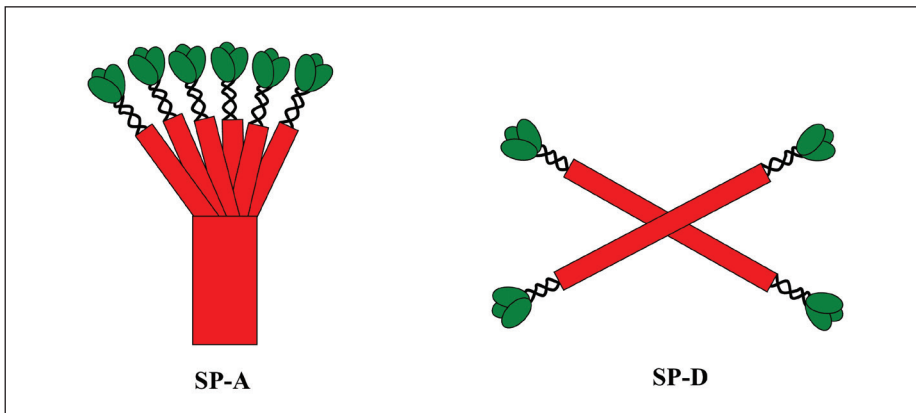
### Alveoler Epitel Hücreleri

Alveoler epitelyum hücreleri doğuştan kaynaklı immün cevap için kollektin ailesinden olan SP-A ve SP-D proteinlerini salgılar. SP-A alveoler makrofajların ve tip II alveoler hücrelerin mikroorganizmaları tutmasını kolaylaştırır. SP-A GM-CSF salınımını artırarak alveoler makrofajların hareketini destekler ve oksidan üretimini düzenler. SP-D gram-negatif mikroorganizmaların aglütinasyonuna aracılık eder (**Şekil 12**) (43).

### Akciğerdeki Lenfoid Dokular

Paratrakeal, mediastinal, hiler lenf bezleri ile mukozal lenfoid doku ve intraepitelyal lenfositler hücrel immünitede rol oynarlar. "Bronchus Associated Lenfoid Tissue (BALT)" hava yollarında lokalize subepitelyal lenfosit birikimleridir. Farelerde belirgin olarak saptanmasına rağmen insanda gösterilememiştir. Buradaki dendritik hücreler ve makrofajlar tarafından antijen alınır, işlenir ve sonra antikor cevabı başlatılır (5).

Alt solunum yollarından mikroorganizmaların temizlenebilmesi alveoler makrofajlar ve polimorfonükleer lökositlerin (PNML) fagositoz işlevi ile gerçekleşir. Bakteri / bakterie



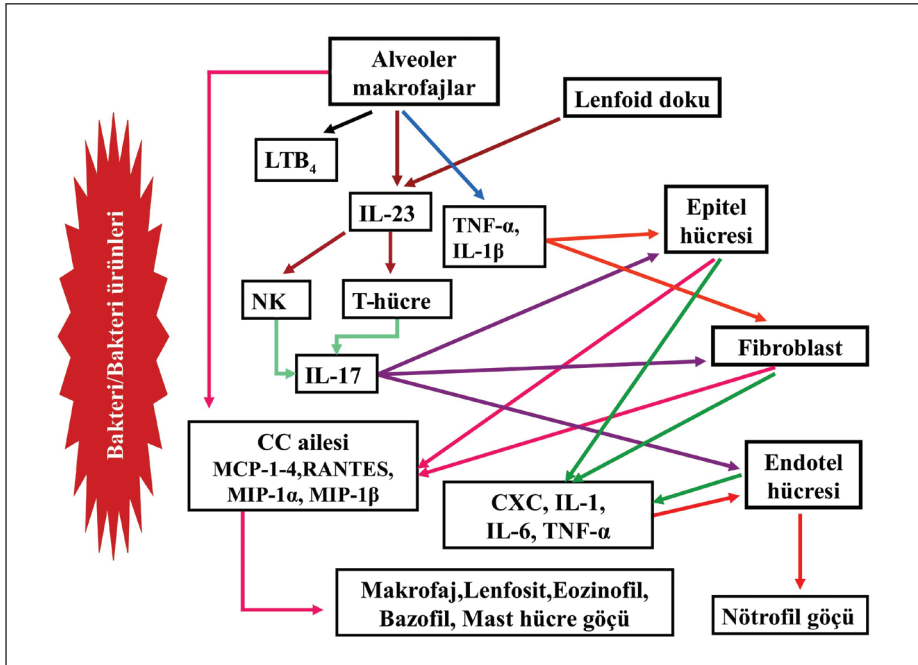
**Şekil 12.** SP-A ve SP-D proteinlerinin şematik gösterimi.

ürünlerinin alveoler makrofajlardaki ilgili reseptörler uyarması ile çeşitli sitokinler ve kemokinler salgılanarak inflamatuvar cevap oluşur. **Şekil 13**'te alveollerde gerçekleşen inflamatuvar cevap gösterilmektedir (43).

### Edinsel (Kazanılmış) İmmün Sistem

Edinsel (kazanılmış) immün yanıt vücudun bir patojeni yabancı veya kendisinden olmayan olarak algılayarak uyarılabilen ve inflamatuvar cevaba göre daha yavaş gelişen bağışıklık yanıtıdır. Bu patojenleri hedef alacak özel antikörlerin ve T hücrelerinin üretilmesi ile vücut belirli patojenlere karşı özel bir bağışıklık geliştirir. Bu gelişmiş yanıt, patojen ortadan kaldırdıktan sonra da bir "bağışıklık belleği" şeklinde hatırlanır ve aynı patojenle bir daha karşılaşıldığında daha hızlı ve güçlü bir yanıt verilmesini sağlar. Antijene özel bağışıklık yanıtının gelişimi için en az 7-10 güne ihtiyaç vardır. Bu dönem antijene özel T ve B lenfositlerinin çoğalması ve farklılaşması için gerekli bir süredir.

Edinsel immün yanıt üç dönemden meydana gelmektedir; aferent immün yanıt, merkezi kontrol/işleme aşaması ve eferent dönem. Edinsel bağışıklık sistemi iki önemli efektor sistemden; B lenfositlerin yer aldığı hümmoral sistem ve T lenfositlerin yer aldığı hüresel sistemden meydana gelir. B lenfositler karbohidrat, protein ve basit kimyasal grupları içeren doğal antijenleri tanır. T lenfositler, major his-



**Şekil 13.** Alveollerde gerçekleşen inflamatuvar cevap.



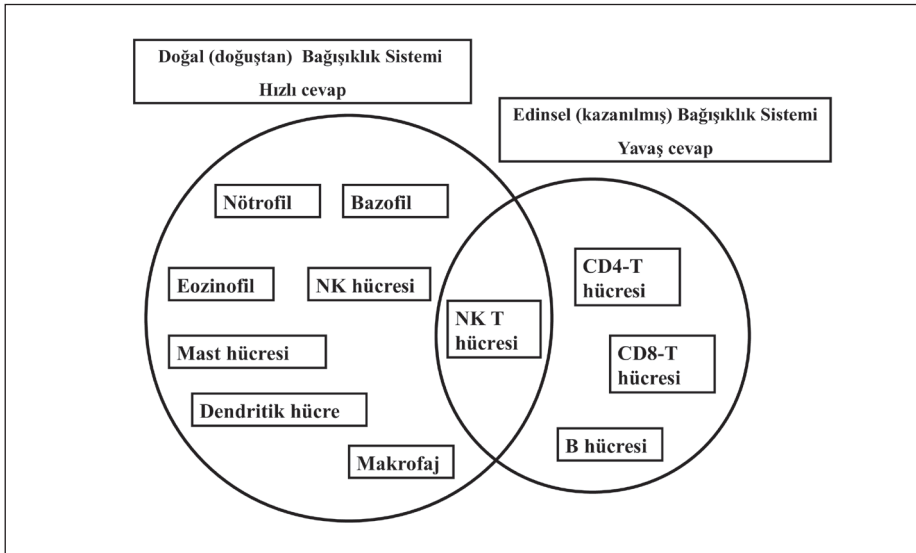
tokompatibilite kompleksinin (MHC) hücre yüzey proteinlerine bağlanan antijen kaynaklı peptidleri tanır (43).

## Afferent İmmün Yanıt

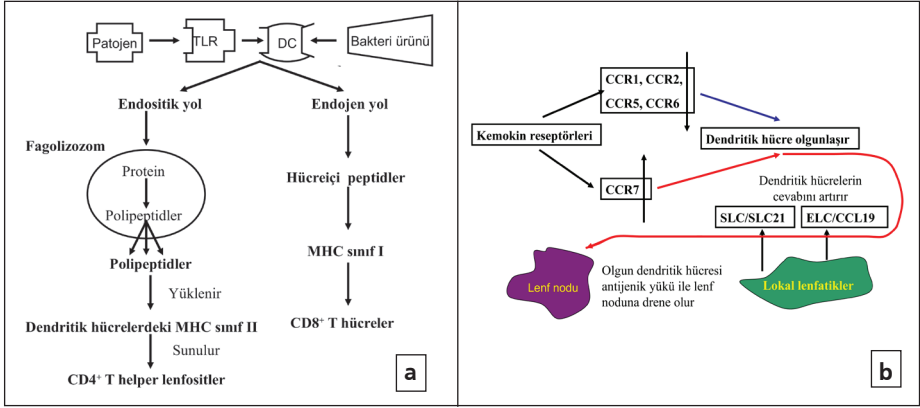
Antijen sunan hücreler (APC) doğal bağışıklık sistemi ile edinsel bağışıklık sistemi arasındaki ilişkiyi sağlamaktadır. Dendritik hücreler T hücreleri için en önemli antijen sunan hücrelerdir (**Şekil 14**). Monositler yeni oluşturulan dendritik havuzuna, vasküler endoteli geçtikten sonra doku dendritik hücrelerine farklılaşarak katkıda bulunur. CCR6, solunum epitel hücresi tarafından salınan makrofaj inhibitör protein (MIP)-3 $\alpha$ 'ya cevap olarak dendritik hücrelerin (DC) solunum yolları ve alveoler boşlukta görevlendirilmesine aracılık eder. Dendritik hücrelerin olgunlaşması infeksiyon algılama şekillerine göre değişmektedir. Dendritik hücrelere sunum iki şekilde gerçekleşmektedir:

1. Mikoorganizmaya ait patojenlerin TLR'ler aracılığı ile sunulması,
  2. Hasarlanmış hücrelerden salınan endojen kaynaklı sinyallere maruz kalınması (43).
- Şekil 15'**te dendritik hücrelerin uyarılması ve aferent immün yanıt şematik olarak gösterilmiştir.

T hücre aktivasyonu bağışıklığın oluşturulmasında en önemli adımdır. Bu aktivasyon T hücre reseptörünün (TCR), diğer reseptörlerin, antijen sunan hücrenin (APC) kompleks etkileşimi ile gerçekleşir. TCR-ag/MHC etkileşimi için antijenin (ag) tanınması ve hücre içi sinyal iletimi gereklidir. Diğer reseptörler CD4 ve CD8 TCR sinyaline yardımcı olur-



**Şekil 14.** Doğal ve edinsel immün sistemde görev alan hücreler.

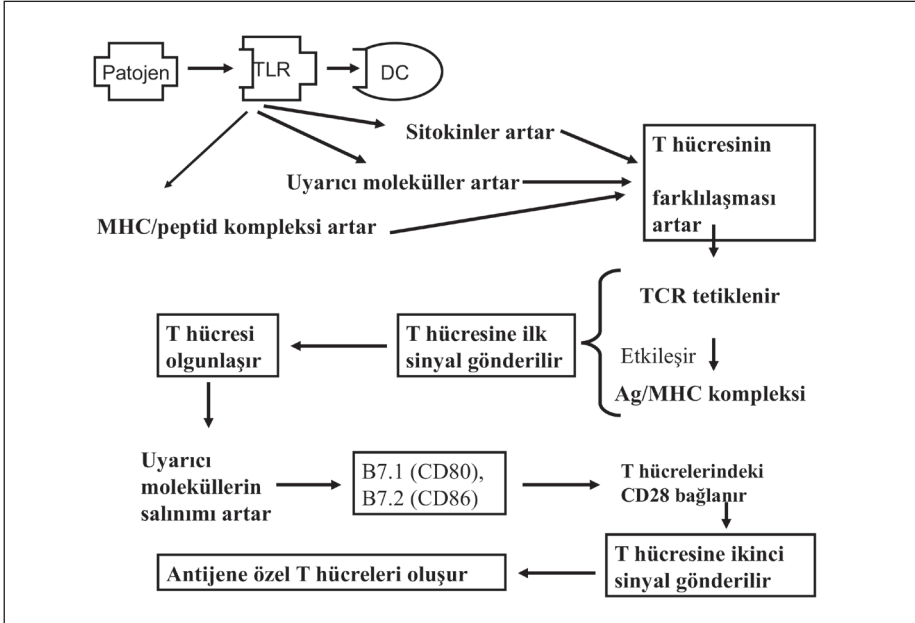


**Şekil 15.** a. Dendritik hücrelerin olgunlaşması ve bağışıklık yanıtının oluşması, b. Dendritik hücrenin olgunlaşmasını sağlayan kemokinler.

TLR: Toll like receptor, DC: Dendritic cell, SLC/SLC21: Secondary lymphoid tissue chemokines. ELC/CCL19: Epstein-Barr virus-induced molecule1 ligand chemokine.

lar. CD28 ve CTLA-4 kendi hücre içi sinyallerini oluşturarak TCR sinyalini düzenler ve kuvvetlendirirler. LFA-1 ve CD2 gibi moleküller adhezyon noktası oluşturarak TCR ve APC arasındaki etkileşimi kuvvetlendirerek sinyal oluşumunu sağlarlar (**Şekil 16**) (48).

T hücrelerinin patojene olan cevabı heterojendir. CD4 T hepler hücrelerinin üç alt tipi ürettikleri sitokinlere göre tanımlanmıştır. Doğal bağışıklıkta da kullanılan IL-12 Th 1 polarizasyonunu sağlar. IL-12 üretimi dendritik hücrelerce oldukça sıkı kontrol altındadır. IL-12 üretimi bir IFN- $\gamma$  ve CD40 ligandı aracılığı ile T hücre tarafından kuvvetlendirilen bir sinyal ile gerçekleşir. IL-12 dışındaki diğer bir T hücre farklılaşmasını sağlayan sitokin IL-23'dür. TNF ve IL-17 salgılanmasını artırarak T hücre farklılaşmasını sağlar. IL-17 bir proinflamatuvar sitokin olup, G-CSF, GM-CSF, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), makrofaj inflamatuvar protein-2 (MIP-2), IL-6, IL-8, nötrofil kemokin büyüme ilişkili onkogen- $\alpha$  ve PGE2 salınımını indükler. IL-23 hem CD4+ hem de CD8+ T hücrelerinde IL-17 salgılanmasını artırır. IL-12p70 ve IL-23'ün TLR3 VE TLR4'u uyarması sonucu, TLR3 ve TLR4 endozomal TLR7, TLR8 ve TLR9 ile birlikte davranır. IL-12 ve IL-23'ün sinerjik etkileri, tek başlarına gösterebilecekleri etkiden 50-100 kat daha fazladır. Th1 polarizasyonunu artırır. IL-12 ve STAT4 aktivasyonu saf T hücrelerinin IFN- $\gamma$  üretecek Th1 hücrelerine farklılaşmaları için gereklidir. IFN- $\gamma$  STAT 1 ve sonradan T-bet'i aktive eder. T-bet aktivasyonu IL12R $\beta$ 2 gösterimi ve IL-12 cevabı için gereklidir. Th1 cevapları IFN- $\gamma$ , IL-12 ve TNF- $\alpha$ 'nın ortamda bulunmaları ile ilişkilidir. Bu sitokinler ile DC, Th1 hücreleri ve CD8+ arasındaki eş zamanlı etkileşimlerin sonucunda antijene özel sitotoksik T lenfositleri meydana getirilir. Aktive Th1 ve sitotoksik T lenfositleri makrofaj aktivasyonu ve etkili hücre aracılı bağışıklık sistemi için gereklidir (43).



**Şekil 16.** Lenf nodunda dendritik hücre-T lenfosit etkileşimi (T hücre aktivasyonu).  
TLR: Toll like receptor, DC: Dendritic cell, Ag: Antijen.

Th2 oluşumu transkripsiyon faktörleri GATA3, STAT6 ve IL-4'e bağlıdır. Th2 cevapları T hücrelerince üretilen IL-4, IL-5, IL10 ve IL-13, IgE üretimi ve doku eozinofili ile karakterizedir. Bu cevap DC, Th2 hücreler ve B hücreleri arasındaki etkileşim sonucu oluşan humoral bağışıklık yanıtı ile sonuçlanır.

### Düzenleyici T hücreler (Treg hücreler)

Düzenleyici T hücreler [regulatory T cells (Treg)] tolerans oluşumunu, bağışıklık yanıtının azalmasını veya otoimmün hastalıkların gelişimini engellemektedir. Treg hücrel bağışıklık yanıtında yer almakta ve "vücudun kendi antijenlerine" ve "yabancı antijenlere" karşı Th1, Th2, Th17, sitotoksik T lenfositler (CTL) ve B hücre reaksiyonlarını direkt etkilemektedir. Bu mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Fakat immünsüpresörler, TGF- $\beta$ , IL-10 ve IL-35 önemli rol oynamaktadır. Treg büyük oranda CD4+ T hücrelerinde gözükmesine karşın, CD8+ T hücreleri üzerinden de baskılayıcı aktivite gösterir. CD4+CD25+Treg en fazla tanımlanmış alt tipi oluşturur. Transkripsiyon faktörü olan Foxp3 Treg oluşumunda ve fonksiyonunda önemlidir. Foxp3 IL-2 transkripsiyonunu inhibe eder ve Treg ilişkili moleküllerin üretimini artırır. CD25, CTLA-4 ve GITR olarak ifade edilen bu moleküller komşu hücrelerin immün cevabını azaltır. Treg T hücre proliferasyonunu hücre-hücre teması, membran veya çözülebilen TGF- $\beta$  ve IL-10 salınımı ile baskılar. İkinci Treg

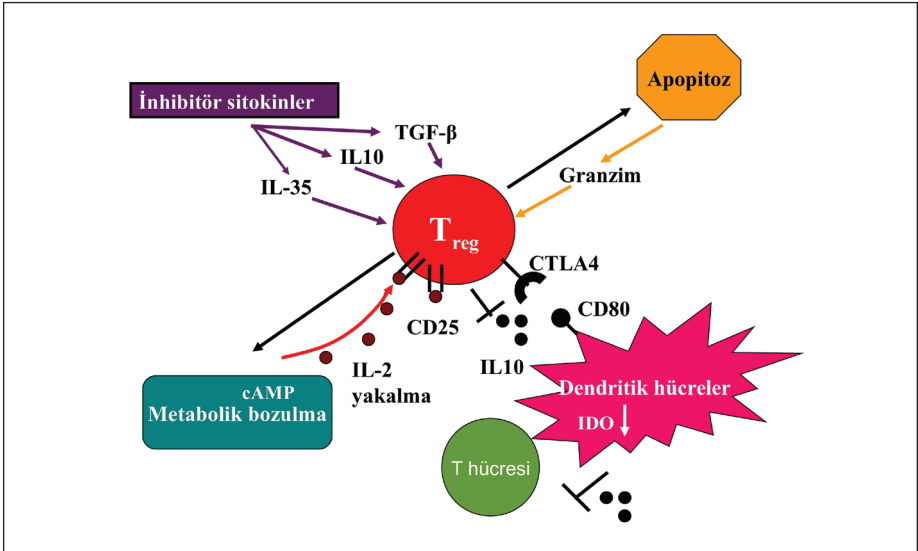
popülasyonu IL-10 üreten ve TGF- $\beta$  salgılayan IL-10 Treg'dir. Hücre kültürlerinde elde edilen bu hücreler CD25'i bulundurlar. IL-10 Treg T hücrelerini hücre-hücre teması ve IL-10 salgılayarak baskırlar. Diğer bir Treg hücresi in vitro ortamda saf T hücrelerinin proliferasyonunu engeller ve deneysel oluşturulan otoimmün hastalığı baskılar (**Sekil 17**) (43,48).

### Efferent İmmün Yanıt

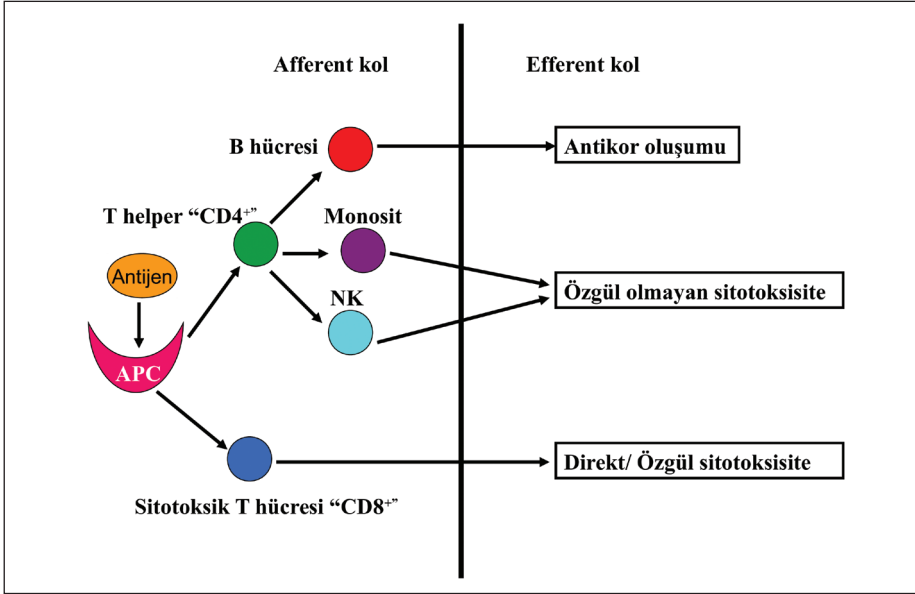
Antijene özgül T hücreleri infeksiyon bölgesine kan dolaşımı ile göç edebilirler. Bu işlevde Th1 için spesifik olan kemokin reseptörleri kullanılmaktadır. Akciğerdeki dendritik hücreler antijeni T hücrelerine sunarak, T hücrelerin polarizasyonuna ve sitokin salınmasına neden olurlar. Özgül CD4+ ve CD8+ lenfositlerince üretilen sitokinler, mononükleer fagositlerin ve diğer efektör lenfositlerin inflamasyon bölgesine toplanmasında önemli rol oynarlar. Monositler ve NK hücreleri infeksiyon alanının etrafına toplanırlar (**Sekil 18**) (43).

### Akciğerlerde T hücre Aracılı Efferent Yanıt

İnfluenza, parainfluenza, respiratuvar sinsityal virüs, hanta virüs, corona virüs, herpes virüs, sitomegalovirüs önemli akciğer infeksiyonlarına neden olurlar. Virüsler hücre içi ajanlardır. Virüslerle infekte hücrelerin öldürülmesinde MHC sınıf I bağlı sitotoksik CD8 T lenfositlere (CTL) ihtiyaç duyulur. Sitotoksisite işlevi için iki farklı yol tanımlanmıştır. Ca<sup>2+</sup> bağımlı perforin / granzim aracılı apoptozis ve Ca<sup>2+</sup> bağımsız fas ligand



**Şekil 17.** D<sub>Treg</sub> fonksiyonuna aracılık eden mekanizmalar.  
IDO: Indoleamine 2,3-dioxygenase



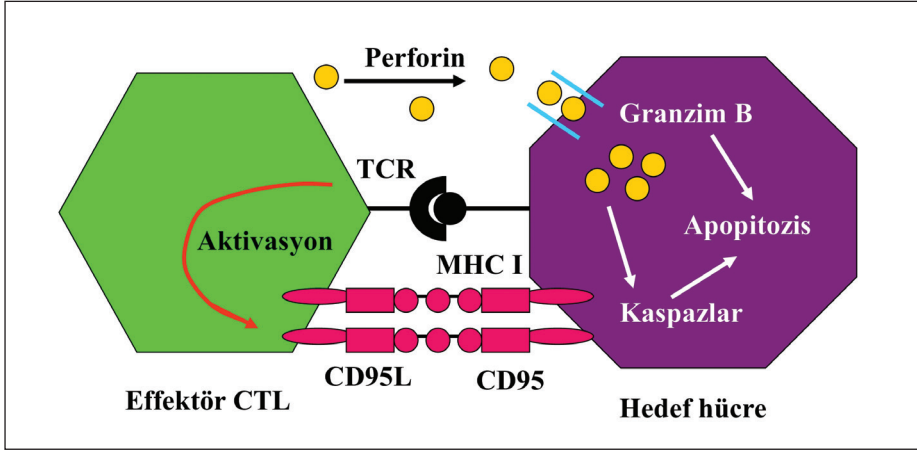
**Şekil 18.** Afferent ve efferent immün yanıt şematik gösterimi.  
APC: Antijen sunan hücre, NK: Natural killer.

/ Fas aracılı apoptozis. Her iki yolda TCR üzerinden gerçekleşmektedir. Litik granüller [sekretuar lizozimler: granzim, perforin ve proteoglikan sergilisin (SG)] hedef hücreye kompleks tek bir yapı olarak taşınırlar. Granzimler efektör hücreler olup, kaspaz bağımlı ve bağımsız mekanizmalarla hedef hücrede apoptozisi gerçekleştirir. Granzimler hedef hücreye perforin tarafından oluşturulan plazma membran delikleri aracılığı ile veya reseptör aracılı endositoz ile girer. Perforin granzimin endositik veziküllerden sitozole geçmesine aracılık eder. Proteoglikan SG, kompleksin hedef hücre plazma membranına ulaşıncaya kadar perforinin yanında bulunur.

Fas aracılı apoptozis, Fas molekülünün CTL üzerinde bulunan FAS ligandı ile bağlanması ile gerçekleşir. TNF süper ailesine ait olan Fas kaspaz bağımlı apoptozise neden olur. TCR ile bağlandıktan sonra CTL hücre yüzeyinde ve sitolitik granüllerde Fas ligand görünümü artar. Fas aracılı apoptozis sadece CTL ile sınırlı değildir. Hücrelerin proliferasyonunda ve diğer hücrelerin homeostazında görev alır (**Şekil 19**) (48).

## Hücre İçi Patojenler

Granülom oluşumu hücre içi mikroorganizmalara karşı konağın en önemli savunma mekanizlarından biridir. Granülom oluşumu için infeksiyon bölgesine monositlerin ve lenfositlerin göç etmesi gerekir. Makrofajlar büyük, epitelyumoid ve çok çekirdekli dev hücrelerin içinde bir araya gelirler. DC, CD4+ T lenfositler ve CD8+ lenfositler içinde

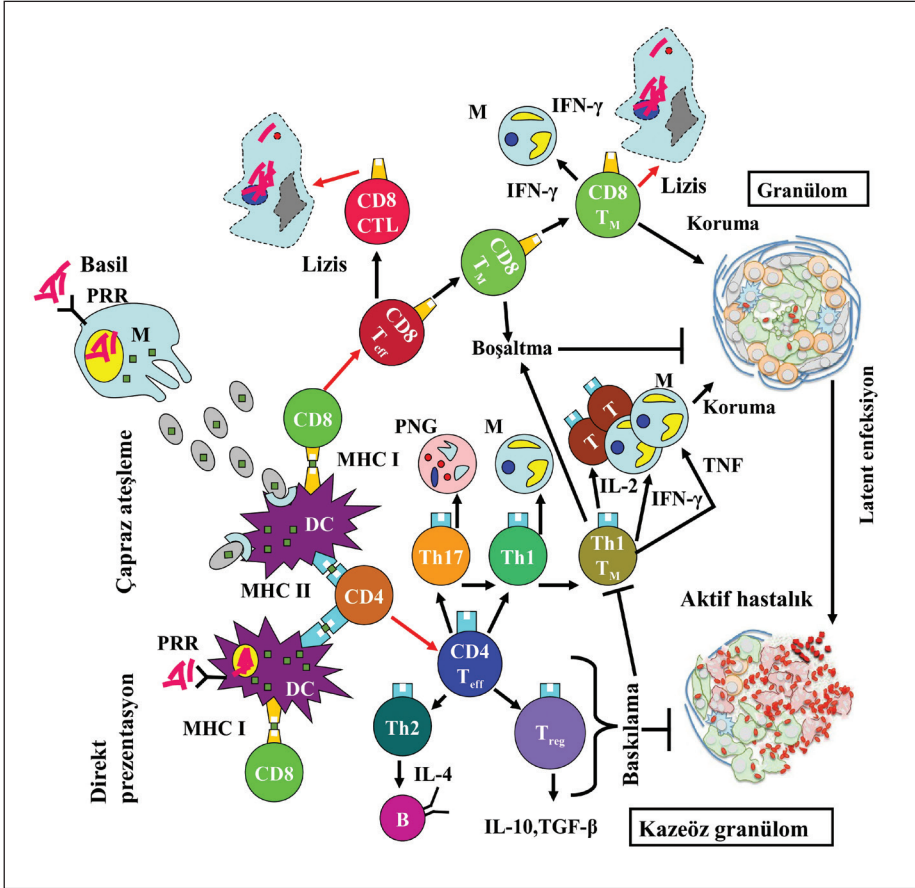


**Şekil 19.** Hücre aracıli sitotoksosite mekanizması.

mikroorganizmanın bulunduğu gevşek bir ağ örgüsü oluştururlar. Granülomlar  $TNF-\alpha$ ,  $IFN-\delta$  gibi inflamatuvar sitokinlerin ve efektör hücreleri toplayabilen kemokinlerin devam eden üretim yerleridir (**Şekil 20**) (43).

### Akciğerlerde B Hücre Aracıli İmmün Yanıt

B hücre gelişimi ve matürasyonu antijenden bağımsız olarak primer lenfoid organ olan kemik iliğinde gerçekleşir. B lenfositler kemik iliğinde kök hücrelerden gelişirler ve lenfoid progenitörleri T, B ve NK hücrelerin atalarıdır. İnsanlarda bir B lenfoid kök hücrenden matür B hücresi oluşması için gereken zaman iki-üç gündür. B hücreleri kemik iliğinde kompleks bir matürasyon geçirirler (pro-B hücre, pre-B hücre, immatür B hücre ve matür B hücre). Bu süreçte yüzey antijen reseptörleri eksprese ederler, fonksiyonel/fenotipik matürasyon ve santral tolerans kazanırlar. Matür saf (antijenle hiç karşılaşmamış) B hücrelerinin yüzey antijen reseptörleri, yani B hücre reseptörleri (BCR) IgM ve IgD molekülleridir. Bu yüzey antikorlarının antijen spesifitesi son derece geniştir. Kemik iliğinde gelişim ve matürasyonlarını tamamlamış matür saf B hücreler periferik lenfoid dokulara geçerler. Humoral immün yanıt periferik lenfoid dokularda antijene özgü B hücrelerinin antijenle karşılaşması (antijen-bağımlı faz) ile başlar. Matür saf B hücreleri antijeni tanıyabilir ancak antikor sekresyonu yapamazlar. Antikor sekresyonu için önce aktive olmaları gereklidir ki, B hücre aktivasyonu ardışık kompleks basamaklardan oluşan bir süreçtir. B hücre aktivasyonu iki şekilde olur: Th hücre bağımlı veya Th hücre bağımsız. Th hücre bağımsız aktivasyonda, B hücrelerini direkt aktive eden polivalent/multivalent tip antijenler, Th hücre bağımlı aktivasyonda ise protein antijenler rol oynamaktadır. Çoğu B lenfosit lenfoid dokuda bulunur ve serbest dolaşan antijenleri yakalarlar. Aynı patojenle oluşan daha sonraki infeksiyonlarda B



Şekil 20. Granülom oluşumu.

lenfositler kompleman reseptörleri, FC olan ve antijen içeren immün kompleksleri bulunduran folliküler dendritik hücrelerle aktive olurlar. Buradaki folliküler dendritik hücreler, diğer dendritik hücrelerden farklı olarak endositoz yapmazlar, sadece antijen sunma görevleri vardır (49,50).

## Antikorlar

Humoral immün yanıtın efektör molekülleri antikorlardır ve sistemik olarak vücudun her yerine ulaşabilirler. Her bir immüno globülin (Ig) molekülü, birbirlerine disülfid bağları ile bağlanan 2 ağır ve 2 hafif zincirden oluşur. Ig sınıfını belirleyen 5 farklı tipte ağır zincir bulunmaktadır ( $\alpha$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  ve  $\mu$ ). Ağır zincir tiplerine göre adlandırılan (IgA, IgG, IgD, IgE ve IgM) her bir Ig sınıfının farklı efektör fonksiyonları bulunur. Antijen bağlama özgülüğü Ig molekülünün Fab kısmı tarafından belirlenirken hücre yüzeyine

bağlanma görevi ise Fc kısmı tarafından gerçekleştirilir. Antikorlar mikroorganizmaları ve toksinlerini nötralize eder, opsonin gibi davranarak mikroorganizma fagositozunu artırır, kompleman aktivasyonuna yol açar ve antikor bağımlı hücrel sitotoksitede rol oynar. Bronkoalveoler lavaj sıvısının toplam protein miktarının %20'sini IgG, IgM ve IgA oluşturur. IgA özellikle trakea ve ana bronşların sekresyonlarında bulunur. IgA'nın akciğerlerin savunma mekanizmasındaki rolleri gizemlidir. IgA daha çok antiviral etkili olduğu düşünülmektedir. İnfluenza A ile enfekte bireylerde hemaglutinin antijenine karşı IgA antikorları izole edilmiştir. Bakterilerin solunum epiteline tutunmalarını engellemektedir. IgA'nın antitoksin etkinliği ve opsonin rolü de bulunmaktadır. Serum IgG alt solunum yollarından bakterileri direkt temizlemektedir. IgG ve IgM de IgA gibi antiviral reaksiyonlarda rol alır. İnfekte hücrelerin eksprese ettiği viral antijenlere bağlanan IgE, Fc reseptör taşıyan doğal katil hücrelerce, infekte hücrelerin destrüksiyonunu artırır. Antikorların alt solunum yollarındaki görevi tam olarak bilinmemektedir. Sistemik immünizasyonla *P. aeruginosa*, *P. Mirabilis* ve *H. inuenzae* solunum sisteminde temizlenmektedir. Serum ve alveoler antikorların benzerlik göstermesi, alveoler antikorların büyük oranda serumdan geçtiğini düşündürmektedir (43).

## SONUÇ

Diğer sistemlerin mukozasındaki değişiklikler solunum sistemi ile ilişkisiz midir? Örneğin barsak florasının kullanılan antibiyotiklere bağlı olarak değişmesi, alerjenlere karşı oluşturulan immün cevapta değişikliğe neden olabilir. Günümüzde kronik obstrüktif akciğer hastalığının sistemik bir hastalık olarak kabul edilmesi de, bu hipotezi desteklemektedir. Solunum sisteminin savunma mekanizmalarında oluşan değişikliklerin, vücudumuzun diğer sistemleriyle de ilişkili olabileceğini hatırlamamız gerekmektedir. Bu nedenle önümüzdeki yıllarda mukozal immünoloji ilgili araştırmalara daha fazla önem verilecektir.

### KAYNAKLAR

1. Özlü T, Özsu S. Savunma sisteminin savunma mekanizmaları ve immünolojisi. In:Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A (editörler). Solunum sistemi ve hastalıkları. 1. Baskı. İstanbul:İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd.Şti;2010.s.49-56.
2. Nicod LP. Pulmonary defense mechanisms. *Respiration* 1999; 66: 2–11.
3. Nicod LP. Lung defences: an overview. *Eur Respir Rev* 2005; 14: 45–50.
4. Gürses H, Acıcan T, Kaya A. Akciğerin savunma mekanizmaları ve immünolojisi. In:Numanoğlu N (editör). Solunum sistemi ve hastalıkları. 1. Baskı. Ankara:Antıp A.Ş.;2001.s.33-40.
5. Braakhuis HM, Park MV, Gosens I, et al. Physicochemical characteristics of nanomaterials that affect pulmonary inflammation. *Particle and Fibre Toxicology* 2014;11(1):18. doi:10.1186/1743-8977-11-18.
6. Uçar N, Saka D, Çoşkun Ö, Sarı A. Akciğerin savunma mekanizmaları. *Solunum Hastalıkları* 2002; 13: 153-60.



7. Canning BJ. Encoding of the cough reflex. *Pulmonary Pharmacology&Therapeutics* 2007;20:396-401.
8. Şahin G. Öksürük fizyolojisi. In: Yılmaz V, Şener O, Çömert ŞS. Öksürük. Nedenleri, tanı ve tedavisi. 1. Baskı. İstanbul: Probiz Ltd. Şti. 2012. s.9-31.
9. Boogaard R, de Jongste JC, Merkus PJ. Pharmacotherapy of Impaired Mucociliary Clearance in Non-CF Pediatric Lung Disease. A Review of the Literature. *Pediatric Pulmonology* 2007; 42: 989-1001.
10. Ganesan S, Comstock AT, Sajjan US. Barrier function of airway tract epithelium. *Tissue Barriers* 2013;1;1(4): e24997; doi.org/10.4161/tisb.24997.
11. Houtmeyers E, Gosselink R, Gayan-Ramirez G, Decrame M. Regulation of mucociliary clearance in health and disease. *Eur Respir J* 1999; 13: 1177-88.
12. Sleight MA. *Cilia and Flagella*. London, Academic Press, 1974. p.12-25.
13. Marino MR, Aiello E. Cinemicrographic analysis of beat dynamics of human respiratory cilia. *Cell Motil Supp*. 1982; 1: 35-9.
14. Chilvers MA, O'Callaghan C. Analysis of ciliary beat pattern and beat frequency using digital high speed imaging: comparison with the photomultiplier and photodiode methods. *Thorax* 2000; 55: 314-17.
15. Lopez-Vidriero MT. Airway mucus; production and composition. *Chest* 1981;80(Suppl 6):799-804.
16. Creeth JM. Constituents of mucus and their separation. *Br Med Bull* 1978; 34: 17-24.
17. Lethem MI, James SL, Marriott C, Burke JF. The origin of DNA associated with mucus glycoproteins in cystic fibrosis sputum. *Eur Respir J* 1990; 3: 19-23.
18. Joris L, Dab I, Quinton PM. Elemental composition of human airway surface fluid in healthy and diseased airways. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1633-37.
19. King M, Rubin BK. Rheology of airway mucus: relationship with clearance function. In: Takishima T, Shimura S. *Airway Secretion: Physiological Bases for the Control of Mucous Hypersecretion. Lung Biology in Health and Disease*. Vol. 72. New York, Marcel Dekker, 1994; pp. 283-314.
20. Sachdev GP, Myers FJ, Horton FO, et al. Isolation, chemical composition, and properties of the major mucin component of normal human tracheobronchial secretions. *Biochem Med* 1980; 24: 8294.
21. Roberts GP. Chemical aspects of respiratory mucus. *Br Med Bull* 1978; 34: 39-41.
22. Sachdev GP, Myers FJ, Horton FO, et al. Isolation, chemical composition, and properties of the major mucin component of normal human tracheobronchial secretions. *Biochem Med* 1980; 24: 82-94.
23. King M, Rubin BK. Mucus physiology and pathophysiology. Therapeutic aspects. In: Derenne J-P, Whitelaw WA, Similowski T, eds. *Acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. Lung Biology in Health and Disease*. Vol. 92. New York: Marcel Dekker; 1996. p.391-411.
24. Van der Schans CP. Bronchial Mucus Transport. *Respir Care* 2007; 52: 1150-56.
25. Hilding AC. Ciliary streaming in the lower respiratory tract. *Am J Physiol* 1957;191:404-410.
26. Foster WM, Langenback E, Bergofsky EH. Measurement of tracheal and bronchial mucus velocities in man: relation to lung clearance. *J Appl Physiol* 1980; 48: 965-71.
27. Friedman M, Dougherty R, Nelson SR, et al. Acute effects of an aerosol hair spray on tracheal mucociliary transport. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116: 281-86.

28. Ho JC, Chan KN, Hu WH, et al. The effect of aging on nasal mucociliary clearance, beat frequency, and ultrastructure of respiratory cilia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 983-8.
- 29) Bailey KL, Bonasera SJ, Wilderdyke M, et al. Aging causes a slowing in ciliary beat frequency, mediated by PKC $\epsilon$ . *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2014; 306: L584-9.
30. Isawa T, Teshima T, Anazawa Y, et al. Effect of respiratory phases and gravity on mucociliary transport in the normal lungs. *Sci Rep Res Inst Tohoku Univ Med* 1991; 38: 43-50.
31. Oldenburg FA, Dolovich MB, Montgomery JM, Newhouse MT. Effects of postural drainage, exercise, and cough on mucus clearance in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120: 739-45.
32. Bateman JRM, Pavia D, Clarke SW. The retention of lung secretions during the night in normal subjects. *Clin Sci Mol Med* 1978; 55: 523-7.
33. Saka C, Vuralkan E, Fırat IH, et al. The effects of CPAP treatment on nasal mucosa in patients with obstructive sleep apnea. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012; 269: 2065-7.
34. Bossi R, Piatti G, Roma E, Ambrosetti U. Effects of long-term nasal continuous positive airway pressure therapy on morphology, function, and mucociliary clearance of nasal epithelium in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope* 2004; 114: 1431-4.
35. Lester MK, Flume PA. Airway-clearance therapy guidelines and implementation. *Respir Care* 2009; 54: 733-50.
36. Xavier RF, Ramos D, Ito JT, et al. Effects of cigarette smoking intensity on the mucociliary clearance of active smokers. *Respiration* 2013; 86: 479-85.
37. Priscilla J, Padmavathi R, Ghosh S, et al. Evaluation of mucociliary clearance among women using biomass and clean fuel in a periurban area of Chennai: A preliminary study. *Lung India* 2011; 28: 30-3.
38. de Oliveira-Maul JP, de Carvalho HB, Miyuki Goto D, et al. Aging, diabetes, and hypertension are associated with decreased nasal mucociliary clearance. *Chest* 2013;143: 1091-7.
39. Gregoratto D, Bailey MR, Marsh JW. Modelling particle retention in the alveolar-interstitial region of the human lungs. *J Radiol Prot* 2010; 30: 491-512.
40. Kuempel ED, O'Flaherty EJ, Stayner LT, et al. A biomathematical model of particle clearance and retention in the lungs of coal miners. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2001;34, 69-87.
41. Martin TR, Frevert CW. Innate immunity in the lungs. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 403-11.
42. González-Chávez SA, Arévalo-Gallegos S, Rascón-Cruz Q. Lactoferrin: structure, function and applications *Int J Antimicrob Agents.* 2009 Apr;33(4):301.e1-8. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2008.07.020.
43. Toews GB. Pulmonary clearance of infectious agents. In: Fishman AP, Elias AJ, Fishman AJ, Grippi MA, Senior RM, Pack AI. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders.Fourth Edition.*new York: The McGraw-Hill Companies, Inc;2008.p.1969-81.
44. Deniz G. T, B, NK hücrelerin değerlendirilmesinde pratik yaklaşımlar. *Güncel Pediatri* 2007; 5: 103-5.
45. Oral HB. Fagositer ve kompleman sistemin değerlendirilmesinde pratik yaklaşımlar. *Güncel Pediatri* 2007; 5: 106-10.
46. Watford W, Ghio A, Wright J. Complement-mediated host defense in the lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 279: L790-L798.

47. Condon TV, Sawyer RT, Fenton MJ, Riches DWH. Lung dendritic cells at the innate-adaptive immune interface. *J Leukoc Biol* 2011; 90: 883-95.
48. Broere F, Apasov SG, Sitkovsky MV, Eden W. T cell subsets and T cell-mediated immunity. In: F.P. Nijkamp FP, Michael J. Parnham MJ (eds). *Principles of Immunopharmacology. 3rd revised and extended edition. Basell: Birkhäuser Basel; 2011.p.15-27.*
49. Durmaz EÖ. B hücre aktivasyonu ve antikor üretimi. *Türkderm* 2013; 47: 24-7.
50. Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. *Lancet* 2001; 357: 177-89.

# İnfeksiyon Belirteçleri ve Pnömoni Ağırılık Derecesinin Skorlanması

Dursun Alizoroğlu

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir*

## GİRİŞ

Toplum kökenli pnömoni (TKP) oldukça sık görülen toplum sağlığını tehdit eden ciddi bir hastalıktır ve günümüzde gelişen antibiyotik ve destek tedavilerine rağmen mortalitesi pek değişmemiştir. Pnömoniler hala doktor başvurularının önde gelen nedenlerinden biridir. Okul ve iş gücü kaybı yanı sıra önemli bir ekonomik kayıp nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2001 yılında TKP gideri 8.4 milyar dolar olarak saptanmıştır (1). Ekonomik yükü yanında önemli bir morbidite nedenidir. Özellikle yaşlılarda ve komorbiditesi olanlarda sıkça morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Tüm yaş gruplarında infeksiyon hastalıklarına bağlı mortalite nedenleri içinde ilk sırada bulunan pnömoni, 65 yaş üstü hastalarda ölüm nedenleri içinde altıncı sırada yer almaktadır (2). Ülkemizde pnömoni mortalitesi değişik çalışmalarda %1-60 oranlarında bildirilmekte ve hastanede tedavi gerektiren hastalarda mortalitenin oldukça yüksek olduğu görülmektedir (3).

TKP hastalarında hastalığın şiddeti ve seyri değişkenlik gösterir. Ayaktan izlem gerektiren hastalarda mortalite oranı % 1'den az iken, hastanede izlem gerektiren hastalarda bu oran %5-15 civarındadır. Yoğun bakımda izlenmesi gereken mekanik ventilasyon desteğine ihtiyaç duyan hastalarda mortalite %25'lere, vazopresör tedavi gerektiren hastalarda %50'lere çıkmaktadır (4). Böylesi değişik ve ağır klinik görünümlere neden olan, ciddi klinik sonuçlarla karşılaşabileceğimiz hastalığın ağırlık derecesini tespit etmek, hastalığa yaklaşım tarzımızı ve tedavi yöntemlerimizi belirlememizde etkili olacaktır. Hastalığın ciddiyet düzeyini belirlerken kullanılacak birçok skora sistemleri geliştirilmiştir. TKP nin ciddiyet düzeyini belirleyen bu skora sistemleri benzer klinik kriterleri baz alır. Bunlar, demografik bulgular, eşlik eden hastalıklar, fizyolojik, laboratuvar ve görüntüleme parametrelerini kapsar. Ayrıca, bir çok prognostik biyobelirteç

de tek başına veya skorlama sistemlerine eklenerek klinik kararda etkili olur. İnfeksiyon biyobelirteçlerinin TKP'deki inflamasyonu belirleyerek etkili olduğu alanlar **Tablo 1**'de görölmektedir (5).

Bu bölümde, pnömoni semptom ve bulguları sergileyen hastalarda infeksiyonun şiddetini ve hastanın izlenmesi gereken yeri (evde, hastanede, yoğun bakımda) belirlemede yol gösteren infeksiyon belirteçleri ve skorlama sistemleri gözden geçirilecektir.

## İNFEKSİYON BELİRTEÇLERİ

İnfeksiyon belirteçleri solunum yolu infeksiyonları ve sepsisin değerlendirilmesinde, ağırlık düzeyinin belirlenmesinde katkı sağlayan araçlardır. Belirteçler hormon, sitokin veya her iki özelliği de barındıran hormokin yapıda olabilirler. Hormonlar sistemik etki gösterir ve endokrin hücrelerde üretilirler. Sitokinler bir çok hücrede üretilir ve lokal etki gösterirler. Hormokinler ise hem hormonal ekspresyon hem de inflamatuvar uyarı ile salınır ve sitokin benzeri davranış sergilerler. Prokalsitonin (PKT), kalsitonin geni ilişkili peptidler (KGRPs) ve adrenomedüllin gibi kalsitonin geni ürünleri hormokin mediyatörlerin birer prototipidirler (6).

### Prokalsitonin

Kalsitonin peptidleri ortak bir genden kaynaklanırlar ve yapısal olarak homologturlar. PKT KGRPs, amilin, adrenomedüllin ve öncül peptidlerini içerirler. Amilin hariç tüm kalsitonin peptidlerinin inflamasyon ve infeksiyon durumlarında serum düzeyleri artar (6). Üzerinde oldukça fazla araştırma yapılan PKT sağlıklı bireylerde bulunmayan veya çok düşük (< 0.1 ng/mL) saptanan, inflamatuvar ve infeksiyöz durumlarda artış gösteren bir kalsitonin öncül peptididir (4). Ağır infeksiyöz durumlarda, sepsis ve multiorgan yetmezliğinde sentezi artar. PKT salınımı mikrobiyal ürünlerle direkt TNF  $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , ve IL-6 gibi inflamatuvar mediyatörler aracılığıyla dolaylı yoldan uyarılır. Viral infeksiyonlarda salınan interferon gibi mediyatörler ise PKT salınımını inhibe eder. PKT infeksiyon başlangıcından sonra 6-12 saat içinde yükselmeye başlar ve bu artış infeksiyonun ağırlığı ile doğru orantılıdır. Uygun antibiyotik tedavisi ile PKT değeri günlük %50'ye varan oranlarda azalır (2). Bu özellikleri nedeniyle TKP hastalarında özellikle viral-bakteriyel infeksiyon ayrımı ve antibiyotik tedavisi yönetiminde kullanılmaktadır (4,7-11). Ayrıca, acil servis ve

**Tablo 1.** İnfeksiyon belirteçlerinin toplum kökenli pnömoni izlemindeki yeri.

1. TKP tanısı
2. Potansiyel etken patojeni tanımlama
3. Hastalığın ciddiyeti, mortalite riski ve komplikasyon riskini belirleme
4. Hastaların iyilik halini ve komplikasyon gelişimini öngörme
5. Hastalığın ciddiyetine göre yeni tedavileri planlama

yoğun bakım kliniklerinde tedavi verilmesi ve antibiyotik tedavisinin kesilmesi gereken hastaları belirlemede yol göstericidir (2,11,12). PKT düzeyi  $< 0.1$  ng/L olan, yoğun bakım gerektirmeyen, komplike olmamış, düşük pnömoni ciddiyet skoruna sahip, komorbiditesi olmayan, normoksemik hastalarda antibiyotik tedavisi verilmeden hasta izlenebilir. PKT düzeyi  $\geq 0.26$  olan hastalara antibiyotik tedavisi önerilir. Antibiyotik tedavisi almakta olan hastada pik PKT düzeyinde %80-90 düşme durumunda antibiyotiğin sonlandırılması gündeme gelebilir. PKT rehberliğinde antibiyotik tedavisi (**Sekil 1**), tedavi süresinin azalmasında etkilidir (10-12).

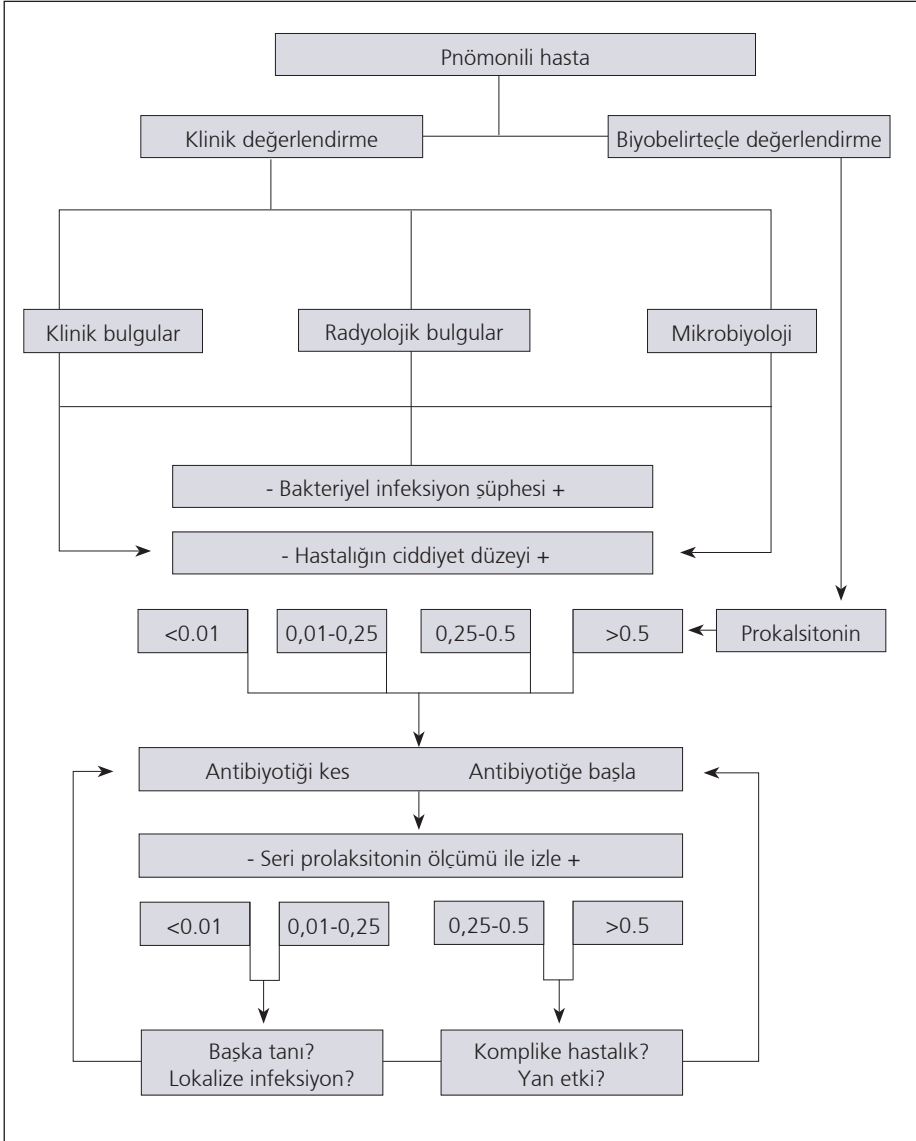
PKT bakteriyel invazyonu erken göstermesi bakımından diğer biyobelirteçlerden farklıdır. C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızından (ESH) daha erken dönemde, bakteriyel invazyon sonrası üç-dört saat içinde serum düzeyi artar. Dahası; inflamatuvar barsak hastalığı, temporal dev hücreli arterit, poliarteritis nodoza, sistemik lupus eritematozis gibi infeksiyon dışı inflamatuvar hastalıklardan etkilenmez. Steroid ve nonsteroid antiinflamatuvar tedavi ile düzeyinde azalma izlenmez. Solunumsal viral infeksiyonlarda ya hiç yükselmez ya da ılımlı bir yükselme izlenir (13). **Sekil 1**'de PKT rehberliğinde TKP yaklaşımı görülmektedir. Randomize kontrollü çalışmalarla TKP tanı ve izleminde PKT rehberliğinin katkısı gösterilmiştir. Bu katkı diğer klinik ve seri CRP ölçümlerini içeren laboratuvar bulgularına PKT ölçümü eklenerek sağlanır. İnfeksiyonun ciddiyetinin tespiti ve antibiyoterapi gerekliliği konusunda yol gösterir (7,14,15).

## C-Reaktif Protein

C-Reaktif protein (CRP), PKT gibi normal şartlar altında dolaşımda çok düşük düzeylerde bulunan akut faz reaktanıdır. Ancak inflamatuvar durumlarda düzeyi hızla artar. CRP karaciğerde başta IL-6 olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin uyarısıyla sentezlenir. Kolay ve ucuz şekilde ölçümü gerçekleştirilir ve PKT'ye kıyasla kullanımı daha rutindir. İnflamasyon belirteçleri ateş ve lökositozdan daha güvenilir infeksiyon göstergeleridirler. CRP ve PKT düzeyleri düşükse TKP olasılığı azalırken yüksek değerler TKP olasılığını artırır. Bunun için alt sınır değerler  $CRP < 40$  mg/L,  $PKT < 0,1$  mg/L'dir.  $CRP > 200$  mg/L ve  $PKT > 1,0$  mg/L olduğu durumlarda TKP olasılığı çok yüksektir. Günlük pratiğimizde tipik pnömoni bulguları ile başvuran hastalarda pnömoni tanısında sıkıntı yaşanmaz ve infeksiyon belirteçlerine gereksinim duyulmaz. Altta yatan parankimal akciğer hastalığı olanlarda yeni gelişen konsolidasyonun infeksiyon nedenli olup olmadığının ayırıcısında yardımcı olabilirler (5,16,17).

## Proadrenomedülin

Proadrenomedülin (pro-ADM) en fazla vasküler endotelde olmak üzere adrenal medülla, kalp, böbrek, ve akciğerden salgılanan bir peptiddir. Vazodilatasyon, immün modülasyon ve bakteriyel aktiviteye neden olur. Yüksek düzeyleri hipotansiyona neden olarak septik şok fizyopatolojisinde etkili olabilir. Kandan hızla temizlendiği için ölçü-



**Şekil 1.** Prokalsitonin rehberliğinde TKP yaklaşımı (10 nolu kaynaktan alınmıştır).

mü zordur. Hastalığın ciddiyeti ve kısa dönem mortalitesi ile korelasyonu iyidir. Skorlama sistemleri (pnömoni ciddiyet indeksi (PSI) ve CURB-65) ile birlikte kullanıldığında mortalite ve komplikasyon tahmininde etkili olabilir (4).

## D-Dimer

D-dimer pıhtının fibrinolizisi sırasında dolaşıma salınan bir fibrin yıkım ürünü proteindir. Ciddi sepsis, dissemine intravasküler koagülasyon, trombotik süreçler, hepatik hastalık, cerrahi ve travmada plazma düzeyi yükselir. Yapılan çalışmalarla, yüksek düzeylerinin TKP'li hastalarda, hastalığın, ciddiyeti, komplikasyon gelişimi, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve mortalite ile iyi uyumlu olduğu, PSI ile birlikte kullanıldığında prognozu göstermede etkili olabileceği görülmüştür. Ancak yüksek düzeyde öneri için yeterli veriye sahip değildir (4).

## Brain Natriüretik Peptid (BNP)

Konjestif kalp yetmezliği tanısında önerilen bir proteindir. Proinflamatuvar sitokinler ve sempatik sinir sistemi BNP salınımını indükler. Kalp yetmezliği, böbrek disfonksiyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımı, BNP düzeyinde artışa neden olabilir. Mortalite belirteci olarak PSI'dan daha iyi bir göstergedir. PSI ve BNP'nin kombine kullanımı prognoz tahmininde tek başına PSI'dan daha iyi bilgi verir. Ancak sepsiste kandan temizlenmesi azaldığı için yanlış yüksek değerler verebilir (4).

## Kopeptin

Hipotansiyon, hipoksemi, asidoz ve infeksiyon durumlarında hipotalamusta üretilen, vazopresinin yapısında önemli rol oynayan glikopeptid yapıda bir hormondur. Alt solunum yolu infeksiyonları (ASYE) için yeni tanımlanan bir belirteçtir (4). Yüksek düzeyler ASYE ile başvuran hastalarda mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Kopeptin sağkalım belirteci olarak PKT ile benzer sonuç verirken, CRP ve lökositozdan daha iyi sonuç vermiştir (18). Yapılan bir çalışmada TKP risk sınıflamasında kopeptin en iyi belirteç olarak belirlenmiş ve CRB-65 skoru ile uyumlu şekilde, iyileşen TKP'li olgularda ölenlere göre çok daha düşük düzeylerde saptanmıştır (19).

TKP'de infeksiyon ve inflamasyon göstergesi olarak araştırılan infeksiyon belirteçleri **Tablo 2'**de topluca verilmiştir. Bunların etkinliği hakkında CRP ve PKT'ye kıyasla daha az veriye sahibiz. Bu nedenle rutin olarak kullanılmamaktadırlar (5).

## SKORLAMA SİSTEMLERİ

TKP tanısı alan hastaların hastalık ciddiyetinin saptanması hastaların tedavi edileceği birimin (ayaktan, hastanede, yoğun bakımda) belirlenmesi, antibiyotik içeriği ve süresi açısından önem arz etmektedir. Bunun için kullanılan bir çok sınıflama sistemi geliştirilmiştir. PSI, CURB-65, CRB-65, ATS majör ve minör kriterleri, CURXO80, SMART, COP, CAP-PIRO, SCAP rule, REA-ICU ve CORB indeks başlıcalarıdır (1,4). Ülkemizde sıklıkla kullanılan sınıflama sistemleri PSI ve CURB 65 olup, üre düzeyinin bakılmadığı durumlarda CRB 65 şeklinde kullanılan indeksin CURB 65 düzeyinde yol gösterici olduğu gösterilmiştir (3,20,21).



<b>Tablo 2.</b> Toplumda gelişen pnömoni tanısında araştırılan enfeksiyon belirteçleri.	
<b>Belirteçler</b>	
<b>Sitokinler</b>	TNF $\alpha$ IL-1 IL-6 IL-8 IL-10
<b>Serbest kortizol</b>	
<b>Prohormonlar</b>	Proatriyal natriüretik peptid Provazopresin Proadrenomedullin

### **Pnömoni Ağırlık İndeksi “Pneumonia Severity Index (PSI)”**

Pnömonili hastaya yaklaşım araştırma grubu “Pneumonia Patient Outcome Research Team (PORT)” tarafından yapılan 14 199 hasta verilerini baz alan prospektif çalışma ile geliştirilen bu skorlama sistemi PORT skoru olarak da adlandırılır (22). Bu skorlama sisteminde beş farklı risk grubu içinde yer alan 20 adet faktör sorgulanarak puanlanır. Demografik faktörlerden yaş, cinsiyet ve bakımevinde kalma, eşlik eden hastalıklardan konjetif kalp yetmezliği, serebrovasküler hastalık, kanser, böbrek ve karaciğer hastalığı sorgulanır. Fizik bakı bulgularından taşipne, taşikardi, kan basıncı, konfüzyon ve ateş değerlendirilir. Laboratuvar bulgularından arteriyel pH, üre, sodyum, glukoz, hematokrit ve arteriyel oksijen basıncı değerlendirilmeye alınırken radyolojik değerlendirmede plevral sıvı varlığı riski yükselten etmen olarak belirlenir. Bu değişkenler puanlandıktan sonra hastalar beş ayrı risk grubuna ayrılır. Hastalar iki aşamada değerlendirilir. Birinci aşamada **Tablo 3**'te yer alan kriterler araştırılır, bunların tümü hastada bulunmazsa hasta Sınıf I olarak değerlendirilir. Hasta **Tablo 3**'te araştırılan kriterlerden bir veya daha fazlasına sahipse ikinci aşamaya geçilerek, **Tablo 4**'de mevcut kriterler araştırılarak hastanın hangi sınıfta yer aldığı belirlenir. Sınıf I ve II'de yer alan hastalarda mortalite riski düşük (%0.1-0.7) olduğu için, bu hastalar güvenle ayaktan izlenebilir. Sınıf III'te yer alan hastalar oksijen saturasyonu göz önünde bulundurularak değerlendirilir. Bunlarda 30 günlük mortalite % 0.9-2.8'dir. Oda havası solurken oksijen saturasyonu > %92 ise ayaktan izlenebilir. Aksi durumda hastanede izlenmesi gerekir. Sınıf IV ve V'te yer alan hastalarda mortalite %4-27 düzeyindedir, hastanede izlenmesi gereken hastalar bu sınıfta yer alır. PSI hesaplama çizelgesi **Tablo 3, 4**'te verilmiştir (3,4,22). Hastanın sahip olduğu skora göre risk sınıflaması **Tablo 5**'te görülmektedir.

**Tablo 3.** Pnömoni ağırlık indeksi hesaplama birinci aşama.

- Yaş > 50
- Bilinç bozukluğu
- Nabız  $\geq$  125/dakika
- Solunum hızı > 30/dakika
- Sistolik kan basıncı < 90 mmHg
- Kanser
- Konjestif kalp yetmezliği
- Serebrovasküler hastalık
- Böbrek hastalığı
- Karaciğer hastalığı

Bu kriterlerin tümü yoksa sınıf I olarak değerlendirilir, herhangi biri varsa 2. aşamaya geçilir.

**Tablo 4.** Pnömoni ağırlık indeksi hesaplama ikinci aşama.**Demografik bulgular**

Yaş (Her yıl için 1 puan, kadınsa (10 puan)

Bakimevinde kalma (10 puan)

**Eşlik eden hastalıklar**

Kanser (10 puan)

Konjestif kalp yetmezliği (10 puan)

Serebrovasküler hastalık (10 puan)

Böbrek hastalığı (10 puan)

Karaciğer hastalığı (10 puan)

**Klinik bulgular**

Mental durumda değişim (20 puan)

Nabız  $\geq$  125/dakika (10 puan)

Solunum hızı  $\geq$  30/dakika (20 puan)

Sistolik kan basıncı < 90 mmHg (20 puan)

Ateş < 35°C veya  $\geq$  40°C (15 puan)

**Laboratuvar bulguları**

Arterel pH < 7.35 (30 puan)

Üre  $\geq$  30 mg/dL (20 puan)

Sodyum < 30 mmol/L (20 puan)

Glukoz  $\geq$  250 mg/dL (10 puan)

Hematokrit < %30 (10 puan)

PaO<sub>2</sub> < 60mmHg (10 puan)

**Radyoloji**

Plevral sıvı (10 puan)

## CURB-65 Skorlaması

Bu sınıflama sistemi, oldukça basit ve günlük pratikte rahat uygulanabilecek bir sınıflamadır. PSI gibi komplike değildir, fazla kriter içermez. Yaş, bilinç durumu, solunum hızı, kan basıncı ve üre düzeyini baz alır ve bu kriterlerin İngilizce baş harfleri (Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure) ve yaşı ifade eden 65 ile birlikte isimlendirilir (**Tablo 6**). İngiliz toraks derneğinin geliştirdiği CURB'nin modifiye edilmesiyle geliştirilmiştir. Lim ve ark. 2003 yılında, 65 yaş ve üzerinde olmanın mortaliteyi etkileyen bir risk faktörü olduğunu göstermeleri ile CURB-65 PSI gibi 30 günlük mortalite riskini göstermesi baz alınarak geliştirilmiştir (4,21).

CURB-65 skoru 0-1 olan hastalarda mortalite riski  $< \%3$  olup bu hastalar ayaktan izlenebilir. Skoru 2 olan hastalarda mortalite riski  $\%9$  dolayındadır ve bu hastalar için kısa süreli hastane yatışı önerilir. CURB-65 skoru 3-5 olanlarda ise mortalite riski  $\%15-40$ 'tır ve bu hastalar hastanede izlenmesi gereken hastalardır (4,23).

## CRB-65 skorlaması

Laboratuvar imkanı olmayan durumlarda kullanılır. PSI ve CURB-65 benzeri etkinlikte bulunmuştur (24). Üre hariç CURB-65 indeksinde yer alan parametreleri içerir. Değerlendirmede CRB-65 skoru 0 olan hastalarda mortalite  $\%0.9$  olup, ayaktan izlenebilirler. CRB-65 skoru 1-2 olanlarda mortalite  $\%8$  dolayındadır, kısa süreli hastane yatışı önerilir. CRB-65 skoru 3-4 olan hastalarda ise mortalite  $\%31$ 'dir ve hastanede izlenmeleri gerekir (4,24).

Skorlama sistemleri içinde en duyarlı olanı PSI'dir. Ancak CURB-65 ve CRB-65 daha spesifik olup daha yüksek pozitif prediktif değere sahiptirler. Mortalite açısından yüksek riskli hastaları daha iyi belirlerler. PSI ise düşük riskli hastaları daha iyi tanımlar (4,24).

## Yoğun Bakım Yatış Kriterleri

Tablo 5. Pnömoni ağırlık indeksi sınıflama.	
Risk Sınıfı	Puan
II	$< 70$
III	71-90
IV	91-130
V	$> 130$

Tablo 6. CURB-65 skorlaması.
Kriterler
Yeni başlayan konfüzyon
Üre $> 7$ mmol/L
Solunum hızı $\geq 30$ /dakikada
Sistolik kan basıncı $< 90$ mmHg
Diyastolik kan basıncı $\leq 60$ mmHg
Yaş $\geq 65$
Her bir kriterin varlığı 1 puanla puanlandırılır

Bu kriterler, Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) ve Amerikan Toraks Derneği (ATS)'nin 2007'de yayımladığı konsensus raporunda tanımlanmıştır (23). Yoğun bakım izlemi gerektiren pnömonili olguların belirlenmesi için önerilmiştir. İki majör ve dokuz minör kriterin sorgulanmasına dayanır **Tablo 7** (3,23).

Majör kriterlerden biri veya üç minör kriter varlığı hastaların yoğun bakım kliniğinde izlenmesi gerekliliği yönünde uyarıcı olur. Ancak bu kriterlere sahip tüm hastalar yoğun bakım izlemi gerektirmeyebilir, hastanın kliniğine göre karar verilmelidir (4).

Chalmers ve ark'nın 2011'de yayımlanan metaanalizinde PSI, CURB-65 ve CRB-65 ile IDSA/ATS 2007 kriterleri ciddi pnömonileri ayırt etme açısından karşılaştırılmış ve IDSA/ATS 2007 kriterlerinin en iyi ayırdedici skorlama sistemi olduğu %65 duyarlılıkla gösterilmiştir (25). Minör kriterlerin 30 günlük mortalite tahmininde de iyi olduğu, PSI ve CURB-65 ile eşdeğer etkinlik gösterdiği yönünde görüş bildirilse de, bu çalışma resüsitasyon gerektiren hastaları kapsamamaktadır (26). Böyle ağır hastaları kapsayan çalışmalarda CURB-65 ve PSI skorlama sistemleri, mortalite tahmininde daha etkin bulunmuştur (27). Pnömoni ilişkili ve ilişkisiz ölümlerin tahmininde PSI ve CURB-65 daha etkindir, çünkü değerlendirmede yaş ve komorbiditeler de yer alır. IDSA/ATS kriterleri ise ciddi pnömonileri belirlemede daha etkindir ve TKP ilişkili ölümleri daha iyi tahmin eder ancak %100 duyarlı değildir. Minör kriterlerin üçünü karşılamayan ancak yoğun bakım desteği gerektiren olgular da vardır. Son zamanlarda bu kriterlere arteriyel pH'nin 7.30'un altında olması majör kriter olarak eklenerek duyarlılığı artırılmıştır (4,28). Yeni yayımlanan bir meta-analizde; IDSA/

**Tablo 7.** IDSA/ATS 2007 yoğun bakım yatış kriterleri.

**Majör Kriterler**

Mekanik ventilasyon desteği gereksinimi

Vazopresör tedavi gerektiren septik şok tablosu

**Minör Kriterler**

Solunum hızı  $\geq 30$ /dakikada

$PaO_2/FIO_2 \leq 250$

Akciğer radyogramında multilober infiltratlar

Konfüzyon/dezoryantasyon

Üremi (BUN  $\geq 20$  mg/dL)

Lökopeni (Lökosit  $< 4000 / mm^3$ )

Trombositopeni (Trombosit  $< 100.000 / mm^3$ )

Hipotermi ( $< 36^\circ C$ )

Sıvı yüklemesi gerektiren hipotansiyon

Bir majör veya üç minör kriterin varlığı yoğun bakım gereksinimi lehinedir.

ATS kriterlerinden nadir bulunan trombositopeni, lökopeni ve hipotermi kriterlerinin çıkarılarak sadeleştirilebileceği ve asidozun eklenmesiyle daha güçlü etkinlik göstereceği belirtilmiş, bu haliyle skrolama sistemi daha basit ve etkin hale getirilmiştir (29).

### SMART-COP Skrolama Sistemi

Charles ve ark tarafından 2008 yılında geliştirilen yeni bir skrolama sistemidir. Değişkenlerin İngilizce baş harfleriyle adlandırılmıştır. İçerdiği değişkenler; sistolik kan basıncı, multilober radyolojik tutulum, albümin, solunum hızı, taşikardi, konfüzyon, oksijenizasyon, ve arteryel pH'dir (**Tablo 8**) (30). Oksijenizasyon yaşa uygun olarak değerlendirilir. Elli yaş altı hastalarda parsiyel arteryel oksijen basıncı ( $\text{PaO}_2$ ) < 70 mmHg, arteryel oksijen saturasyonu  $\text{SaO}_2$  < %93 ve  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  < 333 hipoksemi olarak değerlendirilirken, 50 yaş üstünde bu değerler sırasıyla, 60 mmHg,  $\leq 90$  ve < 250'dir.

Üç veya daha fazla puana sahip hastaların %90'dan fazlası yoğun bakım desteğine veya vazopresör tedaviye gereksinim duyarlar (30). Yoğun bakım gereksinimi olan hastaların belirlenmesinde PSI ve CURB-65'ten daha iyi sonuç verir. Yaş ve komorbiditelerden ziyade fizyolojik bozulmayı temel alan bir skrolama olduğu için genç hastalarda özellikle kullanışlıdır (24). Ancak yoğun bakım gerektiren hastaları belirlemede IDSA/ATS 2007 kriterlerinden üstün değildir.

Tablo 8. SMART-COP skrolama sistemi.			
Değişken	Puan	Değerlendirme	
<b>S</b> (Sistolik kan basıncı)	1		
<b>M</b> (Multilober radyolojik tutulum)	1	0-2 puan	Düşük risk
<b>A</b> (Albumin < 35 g/L)	1		
<b>R</b> (Respiratuvar (solunumsal) hız)	1	3-4 puan	Orta risk
• $\leq 50$ yaşta $\geq 25$ /dakika solunum hızı			
• $> 50$ yaşta $\geq 30$ /dakika solunum hızı		5-6 puan	Yüksek risk
<b>T</b> (Taşikardi)	1	> 6	Çok yüksek risk
<b>C</b> (Konfüzyon)	1		
<b>O</b> (Oksijen düşüklüğü)	2		
<b>P</b> (pH arteryel)	2		

## Ciddi TKP Skorlaması (SCAP) ya da Espana Kriterleri

CURXO80 kriterleri olarak da bilinir. Konfüzyon, üre  $> 30$  mg/dL, solunum hızı  $> 30$ /dakika, X-Ray de multilober infiltratlar, oksijenasyon ( $\text{PaO}_2/\text{PaCO}_2 < 250$ ), ve  $\geq 80$  yaş kriterlerini içerir. Espana kriterleri 2006 yılında Espana ve ark tarafından tanımlanmıştır (31). İki majör, altı minör kriterden oluşur. Majör kriterler; asidoz ve düşük sistolik kan basıncı iken, minör kriterler; konfüzyon, üremi, yüksek solunum hızı, multilober radyolojik infiltratlar, düşük arteriyel oksijen ve yaştır. Bir majör veya iki ve daha fazla minör kriter ciddi TKP'yi tanımlar. Ciddi pnömoni tanımlamada, hastane mortalitesi ve mekanik ventilasyon ve/veya vazopresör tedavi gereksinimi açısından değerlendirildiğinde, CURB-65'ten daha iyi, PSI ile benzer etkinlikte bulunmuştur (31). Ancak Brawn ve ark'nın yaptığı validasyon çalışmasında 30 günlük mortalite ve uzun süre hastane yatışı açısından ciddi pnömoni tanımlaması, SCAP kriterleri ve IDSA/ATS 2007 kriterleri ile benzer etkinlikte bulunmuş fakat, yoğun bakım gereksinimini belirlemede IDSA/ATS 2007 kriterleri daha üstün bulunmuştur (32). Pratikte kullanımı için yeterli bilgi birikimine sahip değiliz.

## REA-ICU (Risk of Early Admission to Intensive Care Unit) İndeksi

Hastalarda olabilecek klinik bozulmayı erken dönemde belirlemek ve yoğun bakım ünitesine ciddi klinik bozulma gelişmeden hastanın alınmasını sağlamak için geliştirilmiştir (33). Acil servise başvuran TKP'li hastaların yoğun bakım adayı olup olmadığını belirlemek için on bir değişkenin kullanımını içeren bir skorlama sistemidir (**Tablo 9**).

Tablo 9. REA-ICU indeksi.				
Değişken	Puan	Risk sınıfı		28 günlük mortalite
Erkek cinsiyet	1			
Komorbidite $\geq 1$	1	I	$\leq 3$ puan	% 1.9
Solunum hızı $\geq 30$ /dakika	1			
Lökositoz $< 3000$ ya da $\geq 20.000/\text{mm}^3$	1	II	4-6 puan	%4.4
Nabız $\geq 125$ /dakika	1			
Yaş $> 80$		III	7-8 puan	%7.9
Multilober radyolojik infiltrat/plörezi	2			
$\text{SaO}_2 < \%90$ ya da $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg	2	VI	$\geq 9$ puan	%22.5
Arteriyel pH $< 7.35$	2			
Kan üre azotu (BUN) $\geq 11$ mmol/L	2			
Sodyum $< 130$ mEq/L	3			

## CORB İndeksi

CURB-65 skorunda yer alan üremi yerine oksijenizasyonu değerlendiren bir indekstir (**Tablo 10**) (34). Antibiyotik tedavisi ve tedavi yerinin seçiminde yol göstericidir. Kliniği iyi olan ve ek hastalığı olmayan, düşük ve orta riskli hastalar oral antibiyotik tedavisi ile ayaktan izlenebilir. Kliniği kötü, ek hastalığı olan, immünsüpresyonu olan ve ayaktan oral antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen hastaların hastanede izlemi gerekir. Ciddi pnömoni kriterleri taşıyan veya solunum yetmezliği saptanan hastalar ise yoğun bakım desteği gerektirir (35).

## CAP-PIRO Skorlama Sistemi

Yoğun bakım gerektiren hastaları belirlemek için geliştirilen bir diğer skorlama sistemi CAP-PIRO (community-acquired pneumonia-predisposition, infection, response, organ disfunction) skorlama sistemidir (**Tablo 11**) (33). Yüksek skorlar ile mekanik ventilasyon gereksinimi ve yoğun bakım yatış süresi arasında doğru orantılı uyum saptanmıştır (36,37).

## Klinik Pulmoner İnfeksiyon Skoru (CPIS)

Yoğun bakım ünitesinde izlenen hastalarda ventilatör ilişkili pnömoni (VIP) tanısı ve izleminde kullanılan bir skorlama sistemidir (**Tablo 12**). VIP'den şüphe edilen hastada CPIS skoru  $> 6$  ise pnömoni olasılığı yüksektir. Asıl kullanım alanı, VIP tanılı hastalarda tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi ve yönlendirilmesidir (37,38).

## I-ROAD Skorlama Sistemi

Japon Solunum Derneği tarafından 2009 yılında tanımlanan bir skorlama sistemidir. Hastanede gelişen pnömonilerin ciddiyetini belirlemek amacıyla tanımlanmıştır. Prog-

**Tablo 10.** CORB indeksi.

Değişken	Puan	Değerlendirme	
<b>C</b> Konfüzyon	1		
<b>O</b> Oksijen düşüklüğü	1	0 puan	Düşük risk
• $\text{PaO}_2 \leq 60$ mmHg veya			
• $\text{SaO}_2 \leq \%90$		1 puan	Orta risk
<b>R</b> Respiratuar rate	1		
• Solunum hızı $\geq 30$ /dakika		$\geq 2$ puan	Yüksek risk
<b>B</b> Blood pressure (Kan basıncı)	1		
• Sistolik kan basıncı $< 90$ mmHg			
• Diyastolik kan basıncı $\leq 60$ mmHg			

<b>Tablo 11.</b> CAP-PIRO skorlama sistemi.			
<b>Değişken</b>	<b>Puan</b>	<b>Değerlendirme</b>	
<b>Predispozisyon</b>			
Komorbidite: KOAH, immünsüpesyon)	1	0-2 puan	Düşük risk
Yaş < 70	1		YBÜ mortalitesi 1/30
<b>İnfeksiyon</b>		3 puan	Orta risk
Multilober radyolojik tutulum	1		YBÜ mortalitesi 1/8
Bakteriyemi	1	4 puan	Yüksek risk
<b>Response</b>			YBÜ mortalitesi 2/5
Şok	1	5-6 puan	Çok yüksek risk
Ciddi hipoksemi	1		YBÜ mortalitesi 3/4
<b>Organ disfonksiyonu</b>			
ARDS (Erişkin sıkıntılı solunum sendromu)	1		
Akut böbrek yetmezliği	1		

<b>Tablo 12.</b> Klinik pulmoner infeksiyon skoru.			
<b>Değişken</b>	<b>Puan 0</b>	<b>Puan 1</b>	<b>Puan 2</b>
Vücut sıcaklığı °C	≥ 36.1, ≤ 38.4	≥ 38.5, ≤ 38.9	≥ 39, ≤ 36
Lökosit sayısı $\mu$ L	≥ 4000, ≤ 11.000	< 4000, > 11.000	
Sekresyon	Yok	Var, pürülan değil	Var, pürülan
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	> 240 ya da ARDS		< 240 ve ARDS değil
Akciğer grafisi	İnfiltrasyon yok	Difüz/yamalı infiltrasyon	Lokalize infiltrat
Mikrobiyoloji	Üreme yok ya da hafif üreme var	Orta ya da fazla üreme var	
Gram-boyamada saptanan mikroorganizma kültürde üerse +1 puan.			

nostik faktör olarak belirlenen beş kriter (malign tümör veya immünsüprese durum varlığı, bilinç değişikliği, kan oksijen saturasyonunu %90'ın üzerinde tutmak için %35'ten fazla FiO<sub>2</sub> gereksinimi, oryantasyon bozukluğu, erkekte > 70, kadında > 75 yaş ve dehidratasyon) ve pnömoni ağırlık faktörü olarak belirlenen iki faktör (CRP ≥ 20 mg/dL ve akciğer radyogramında bir akciğerin üçte ikisinden fazla alanda pnömonik



infiltrasyon varlığı) değerlendirilerek hastalar prognozu açısından A dan C'ye kadar c grupta sınıflandırılmıştır. Prognostik faktörlerden ikisini taşıyan ağırlık faktörleri olmayan hastalar Grup A (Hafif), ağırlık faktörlerinden en az biri varsa Grup B (orta),  $\geq 3$  prognostik faktöre sahip hastalar da Grup C (ağır) olarak sınıflandırılmış, bu sınıflamayla değerlendirdikleri hastalarda mortalite sırasıyla %12.1, %24.9 ve % 40.9 saptanmış ve I-ROAD sınıflamasının prognoz belirlemede kullanılabilir olduğu belirtilmiştir (39). Matsunuma ve ark. nın çalışmasında TKP ve sağlık bakımı ilişkili pnömonilerde diğer prognostik skorlama sistemlerinden daha etkin bulunmuştur (40).

### **A-DROP Skorlama Sistemi**

Japon solunum derneği tarafından 2006 yılında tanımlanmıştır. CURB-65'in modifiye bir şeklidir. Yaş (erkeklerde  $> 70$ , kadında  $> 75$ ), dehidratasyon ( $BUN \leq 210$  mg/L) solunum yetmezliği ( $SaO_2 \leq \%90$  ya da  $PaO_2 \leq 60$  mmHg), oryantasyon bozukluğu (konfüzyon) ve kan basıncı düşüklüğü (diyastolik  $\leq 60$  mmHg ya da sistolik  $<90$  mmHg) kriterlerinin değerlendirildiği bir skorlama sistemidir. Her bir kriter 1 puanla puanlandırılır. Kriterlerden hiç birini taşımayan hastalar evde, 1-2 skorlu hastalar ev veya hastanede, 3 skorlu hastalar hastanede, 4 veya 5 skorlu hastaların ise yoğun bakım ünitelerinde takibi önerilmektedir (41). Yuichiro ve ark. yaptıkları çalışmada A-DROP ve CURB-65 skorlama sistemlerinin, TKP ciddiyetini belirlemede benzer etkinlikte olduğunu göstermişlerdir (42).

### **Genişletilmiş CURB-65 (Expanded CURB-65) Skorlama Sistemi**

Son zamanlarda geliştirilmiş olan bir skorlama sistemidir. Liu ve ark. (43) 1640 TKP'li hastayı değerlendirdikleri çalışmada bu skorlama sistemini geliştirmişlerdir. Kullandıkları kriterler: Yaş  $\leq 65$ , LDH  $> 230$  u/L, albumin  $< 3.5$  g/dL, trombosit sayısı  $< 100 \times 10^9/L$ , konfüzyon, üre  $< 7$  mmol/L, solunum hızı  $\leq 30/dakika$  ve düşük kan basıncı (diyastolik  $\leq 60$  mmHg, sistolik  $< 90$  mmHg). Her bir parametre 1 puanla puanlandırıldığında 0-2 puan düşük risk, 3-4 puan orta risk ve 5-8 puan yüksek risk grubu olarak belirlenmiş ve bu risk gruplarındaki hastaların sırasıyla evde, hastanede ve yoğun bakımda tedavi edilmesi önerilmiştir. Bu skorlama sisteminin validasyonu aynı çalışmada İtalya'da bir eğitim hastanesinde tedavi gören 1164 TKP'li hasta üzerinde yapılmış ve TKP'li hastalarda diğer skorlama sistemlerinden daha etkin bulunmuş ancak aynı etkinlik sağlık bakımı ilişkili pnömonili olgularda saptanmamıştır (43).

## **SONUÇ**

Bu bölümde pnömonili hastaların tanı ve klinik değerlendirilmesinde sıkıca kullanılan ve üzerinde araştırmaları devam eden skorlama sistemleri ana hatlarıyla gözden geçirilmiştir. Skorlama sistemleri hastaların tanı ve izleminde hekimlere yardımcı olan araçlardır. Asla klinik değerlendirmenin yerini alamaz, yardımı klinik değerlendirmeye ek katkı sağlaması şeklindeidir.

**KAYNAKLAR**

1. Waterer GW, Rello J, Wundernk RG. Management of community-acquired pneumonia in adults: concise clinical review. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:157-64.
2. Donowitz GR. Community acquired pneumonia: 2012 history mythology, and science. *Transactions of the American Clinical and climatological association* 2013;124:283-293.
3. Türk Toraks Derneği Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2009;10:3-16.
4. Sintes H, Sibila O, Waterer GW, Chalmers JD. Severity assesment tools in CAP. *Eur Respir Monogr* 2014;63:88-104.
5. Brown JS. Biomarkers and community acquired pneumonia. *Thorax* 2009;64:556-558.
6. Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J* 2007;30:556-73.
7. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174: 84-93.
8. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: The ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:1059-1066.
9. Schuetz P, Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin and other biomarkers to improve assesment and antibiotic stewardship in infection-hope for hype? *SWISS MED WKLY* 2009;139(23-24):318-326.
10. Müller C, Müller B, Perruchoud AP. Biomarkers: past, present, and future. *SWISS MED WKLY* 2008;138(15-16): 225-229.
11. Scheutz P, Chiappa V, Briel M, et al. Procalcitonin for algorithms for antibiotic therapy, decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med* 2011;171:1322-1331.
12. Albrich WC Dusemund F, Bucher B, et al. Effectiveness and safety of procalcitonin guided antibiotic therapy in lower respiratory tract infection in 'real life'. *Arch Intern Med* 2012;172:715-722.
13. Gilbert DN. Procalcitonin as a biomarker of respiratory tract infection. *Clinical Infectious Diseases* 2011;52(S4):S346-S350.
14. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007;131:9-19.
15. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet*. 2004;363:600-7.
16. Muller B, Harbarth S, Stolz D, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* 2007;7:10.
17. Niederman MS. Biological markers to determine eligibility in trials for community-acquired pneumonia: a focus on procalcitonin. *Clin Infect Dis* 2008;47:S127-32.
18. Müller B, Morgenthaler N, Stolz D, et al. Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections. *Eur J Clin Invest* 2007;37:145-152.

19. Krüger S, Papassotiriou J, Marre R, et al. Pro-atrial natriuretic peptide and pro-vasopressin to predict severity and prognosis in community-acquired pneumonia: results from the German competence network CAPNETZ. *Intensive Care Med* 2007;33:2069–2078.
20. Blasi F, Iori I, Bulfoni A, et al. Can CAP guideline adherence improve patient outcome in internal medicine departments? *Eur Respir J* 2008;32:902–10.
21. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003;58:377–382.
22. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243–250.
23. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44: Suppl. 2,S27–S72.
24. Chalmers JD, Singanayagam A, Akram AR, et al. Severity assessment tools for predicting mortality in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Systematic review and meta-analysis*. *Thorax* 2010;65:878–883.
25. Chalmers JD, Mandal P, Singanayagam A, et al. Severity assessment tools to guide ICU admission in community acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2011;37:1409–1420.
26. Chalmers JD, Taylor JK, Mandal P, et al. Validation of the Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society minor criteria for intensive care unit admission in community-acquired pneumonia patients without major criteria or contraindications to intensive care unit care. *Clin Infect Dis* 2011;53:503–511.
27. Phua J, See KC, Chan YH, et al. Validation and clinical implications of the IDSA/ATS minor criteria for severe community-acquired pneumonia. *Thorax* 2009;64:598–603.
28. Sibila O, Meduri GU, Mortensen EM, et al. Improving the 2007 Infectious Disease Society of America/American Thoracic Society severe community-acquired pneumonia criteria to predict intensive care unit admission. *J Crit Care* 2013;28:284–290.
29. Salih W, Schembri S, Chalmers JD. Simplification of the IDSA/ATS criteria for severe community-acquired pneumonia using meta-analysis and observational data. *Eur Respir J* 2014;43:842–51.
30. Charles PG, Wolfe R, Whitby M, et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008;47:375–384.
31. Espana PP, Capelestegui A, Gorordu I, et al. Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1249–1256.
32. Brown SM, Jones BE, Jephson AR, et al. Validation of the Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society 2007 guidelines for severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2009;37:3010–3016.
33. Renaud B, Labare`re J, Coma E, et al. Risk stratification of early admission to the intensive care unit of patients with no major criteria of severe community-acquired pneumonia: development of an international prediction rule. *Crit Care* 2009;13(2) R54.

34. Busing KL, Thursky KA, Black JF, et al. Identifying severe community-acquired pneumonia in the emergency department: a simple clinical prediction tool. *Emerg Med Australas* 2007;19:418–426.
35. Adult Pneumonia Guideline HNEH CPG xxxxx. <http://www.safetyandquality.gov.au/wp-content/uploads/2012/02/3.3-Adult-Pneumonia-CPG-CAP-HAP-combined-post-AQUM-HNE-Health.pdf>
36. Rello J, Rodriguez A, Lisboa T, et al. PIRO score for community-acquired pneumonia: a new prediction rule for assessment of severity in intensive care unit patients with community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2009;37:456–462.
37. Bacakoğlu F. Yoğun bakım gerektiren ağır toplum kökenli pnömoni. *Yoğun Bakım Derg* 2010;1:25-30.
38. Türk Toraks Derneği Erişkinlerde Hastanede Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2009;10(6):3-24.
39. Japanese Respiratory Society. Establishment of new severity ratings based on analysis of hospital-acquired pneumonia. *Respirology*. 2009;14(Suppl 2):S4–9
40. Matsunuma R, Asai N, Ohkuni Y, et al. I-ROAD could be efficient in predicting severity of community-acquired pneumonia or healthcare-associated pneumonia. *Singapore Med J* 2014;55:318–324.
41. Miyashita N, Matsushima T, Oka M. Jpanese Respiratory Society. The JRS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: an update and new recommendations. *Intern Med* 2006;45:419–28.
42. Yuichiro S. et al. . Comparison of severity scoring systems A-DROP and CURB-65 for community-acquired pneumonia. *Respirology* 2008;13:731–5.
43. Liu J, Xu F, Wu X, et al. Expanded Expanded CURB-65: a new score system predicts severity of community-acquired pneumonia with superior efficiency. *Sci Rep* 2016;6:22911. Published online 2016 Mar 18. doi: 10.1038/srep22911.



# Toplum Kökenli Pnömoniler

Tülin Çağatay

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul*

## GİRİŞ

Pnömoni akciğer parankiminin infeksiyon etkenleri (bakteri, virüs, parazit, mantar gibi) ile oluşan inflamatuvar hastalıdır. Tüm dünyada çocuk ve erişkin yaş grubunda sık görülen, mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir hastalık grubudur. Kişide günlük yaşamı sırasında ortaya çıkan pnömoni toplum kökenli pnömoni (TKP) olarak adlandırılır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yılda 5.6 milyon kişide TKP tanısı konulduğu ve 1.1 milyon kişinin TKP nedeni ile hastane yatışı gerektirdiği belirtilmiştir. TKP ABD'de tüm ölüm nedenleri arasında altıncı sırada, infeksiyonlara bağlı ölümler arasında ise birinci sırada yer almaktadır (1,2). Genel olarak erişkinlerde yıllık insidansının %5-11 olduğu, yaklaşık %38'inin 65 yaş üzerindeki kişilerde görüldüğü, mortalitenin ise yaşla arttığı bildirilmiştir. Mortalite ayaktan tedavi gören hastalarda %1'den az, hastanede yatanlarda %5.7-14, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) %30'dur. Uzun dönem mortalite (beş yıllık) %35.8-39.1 olup, başlangıç tedavisi ne kadar gecikirse mortalite de o kadar yükselmektedir (3,8).

Pnömoniler, ülkemizde ölüm nedenleri arasında beşinci sırada, infeksiyona bağlı ölümlerde ise birinci sırada gelmektedir. Tüm dünyada olduğu gibi yaşla birlikte pnömoni sıklığı artmaktadır. Ülkemizde pnömoni mortalitesi hastalığın ağırlığı ile ilişkili olarak %1-60 arasında değişmekte, hastaneye yatırılanlarda ise bu oran belirgin olarak yükselmektedir (%10.3-60).9,10 Sağlık Bakanlığı'nın 2004 yılındaki istatistiklerine göre tüm hastane yatışlarının %1.9'unu pnömonili hastalar oluşturmuştur (11).

## DEĞİŞTİRİCİ FAKTÖRLER

KOAH ve bilinen diğer risk faktörleri yanı sıra obezite, bazı ilaçlar (proton pompa inhibitörleri, inhale steroid, antipsikotik ilaçlar vb.) pnömoni riskini artırmaktadır (12,17).

TKP'lerde tanımlanan değiştirici faktörler şunlardır (13,15-18):

- Yaş, sigara, malnütrisyon, mesleki faktörler,
- Ek hastalıklar (başta akciğer hastalıkları olmak üzere),
- Solunum yolları mukosilyer fonksiyon bozukluğu,
- Bronş obstrüksiyonu (tümör, yabancı cisim),
- Üst solunum yollarında kronik süpüratif patolojiler,
- Splenektomi,
- Alkolizm,
- Bakımevinde yaşama,
- Kortikosteroid kullanımı,
- Diğer immünsüpresif tedaviler,
- Toksik inhalasyonlar,
- Disfaji,
- Viral infeksiyonlar,
- İlaçlar.

## PATOGENEZ

PNömoni gelişmesi, sadece mikroorganizmanın akciğere ulaşmasıyla değil aynı zamanda akciğerin temizleme fonksiyonları (öksürük refleksi, mukosilyer klirens, alveoller makrofajlar vb.) ve bağışıklık sisteminin yeterli çalışmamasıyla da ilişkilidir. Patogenezde başlıca dört mekanizma rol oynar:

1. Orofaringeal materyalin aspirasyonu,
2. Enfekte partiküllerin inhalasyonu,
3. Bakteriyemi,
4. Direkt invazyon.

## KLİNİK

PNömoni olgularında öksürük, ateş, üşüme, titreme, balgam, göğüs ağrısı (plöretik tipte) yakınmaları, daha az sıklıkta dispne ve hemoptizi olabilir. Bunun yanı sıra nonspesifik semptomlar (baş ağrısı, bulantı, kusma, boğaz ağrısı, miyalji, artralji, karın ağrısı ve diyare gibi) %10-30 oranında görülebilir (19).

TKP'lere tipik (*Streptococcus pneumoniae* gibi) ve atipik bakteriler (*Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* ve *Legionella pneumophila*) neden olabilmektedir. Bu nedenle TKP'ler klinik olarak iki gruba ayrılırlar:

### Tipik Pnömoniler

- Akut başlangıçlıdır.
- Ates, üşüme, titreme, prodüktif öksürük, plöretik göğüs ağrısı sıktır.
- Fizik bakıda kreptan raller veya konsolidasyon bulguları saptanır.
- Radyolojik olarak sıklıkla lobar tutulum izlenir.
- Komplikasyon olarak parapnömonik efüzyon, ampiyem ve abse gelişimi atipik pnömonilerden daha sıktır.
- Genellikle lökositoz ve nötrofilidir.

### Atipik Pnömoniler

- Subakut gelişir.
- Genellikle kas ağrısı, başağrısı, karın ağrısı gibi prodromal belirtiler vardır. Ateş genellikle subfebril olup daha çok kuru öksürük mevcuttur.
- Fizik bakı bulguları siliktir, astmatik bulgular (ekspiryum uzunluğu, ronküsler) eşlik edebilir.
- Radyoloji ile fizik bakı bulguları uyumsuzdur. Daha çok subsegmental infiltrasyonlar, dağınık yama tarzında ya da retiküler opasiteler izlenir.
- Lökosit düzeyi genellikle normaldir.

### TANI

Uygun semptom ve fizik bakı bulguları varlığında, akciğer grafisinde infiltrasyon görülmesi tanı için yeterlidir. Yaşlı (> 65 yaş) ve/veya komorbiditesi (KOAH, kalp yetmezliği, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı vb.) olan hastalarda ateşe halsizlik, iştahsızlık, kas ağrıları, bilinç bulanıklığı gibi solunum dışı semptomlar eşlik edebilir.

### Fizik Bakı Bulguları

Pnömoni evresine ve yaygınlığına göre değişir.

Lobar tutulum gösteren pnömonilerde (pnömokoksik pnömoni gibi) tipik muayene bulguları saptanır.

- Eksüdasyon evresinde inspiyum sonu ince raller (kreptan raller) duyulur. Özellikle multilobar yaygın tutulumlarda siyanoz, taşipne ve taşikardi eşlik edebilir.
- Konsolidasyon evresinde bronşiyal solunum sesi (sufl tuber), vibrasyon torasik artışı ve matite veya submatite alınır.
- Rezolüsyon evresinde tekrar ince raller duyulur.



Bronkopnömonilerde (sıklıkla *H. influenzae* ve *S. aureus* gibi etkenlerle oluşan pnömoniler) inspiyum sonu ince raller, akut bronşitik komponent nedeniyle hem inspiyum hem de ekspiryumda duyulan orta kaba raller eşlik edebilir.

İnterstisyel pnömonilerde (atipik etkenler ve viral etkenlerle oluşan) inspiyum sonu ince raller duyulabilir, fakat bu tip pnömonilerde fizik bakı bulguları ile radyolojik görünüm uyumsuzdur.

## Laboratuvar

TKP'de tanı konulması kolay ancak etyolojik ajanın belirlenmesi zordur. Etiyolojik ajanı belirlemek amacıyla balgam gram boyaması, balgam kültürü, kan kültürü (hastaneye yatırılan her olguda ateşi olsun/olmasın, ardışık iki kez alınması önerilir) serolojik tetkikler ve infeksiyon belirteçleri [lökosit, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), c-reaktif protein (CRP) gibi] yararlı olur.

Eşlik eden plevral sıvı varsa, sıvının komplike parapnömonik efüzyon yönünden tetkik edilmesi gerekir. TKP'li olgularda uygulanan tüm yöntemlere rağmen etken patojenin %50-80 ve %52-83 gibi oranlarda tespit edilebildiği bildirilmektedir.

En sık saptanan etken *S. pneumoniae*'dir. Ancak değişen oranlarda *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *H. influenzae* ve virüsler de izole edilebilir (13,20-22). Biberoglu'nun araştırmasında 65 yaş üstü 785 olguda en sık *S. pneumoniae* izole edilmiş, daha az sıklıkta *H. influenzae*, gram-negatif basiller, solunum yolu virüsleri ve *S. aureus* saptanmıştır (23). Küçükardalı ve ark ileri yaş grubundaki 92 TKP'li olgunun %31'inde bakteriyolojik tanı elde etmişler ve sıklık sırasına göre etkenlerin *S. pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella pneumoniae* ve *Staphylococcus aureus* olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada mortalite hızı %23 olarak saptanmıştır (24). Fidan ve ark'nın 135 TKP olgusunu içeren retrospektif çalışmalarında, olguların %66'sında etyolojik ajan tetkiki yapılmış, Bu olguların %8.9'unda etken saptanmış ve bu etkenlerin %50'sini pnömokokların oluşturduğu gösterilmiştir (25).

Gram-negatif mikroorganizmalar ise daha önce antibiyotik alanlar, bağışıklığı baskılanmışlar, hastane yatış öyküsü olanlar, bronşektazi, KOAH, diyabet gibi altta yatan hastalığı olanlarda daha sık görülür (26). Viral etkenler yaklaşık %16-30, viral-bakteriyel birliktelik ise %20-30 oranında saptanmaktadır. Erişkinde viral TKP'nin yarısından influenza A ve B sorumlu olup, bağışıklığı baskılanmış hastalarda ise sıklıkla herpes ailesi [herpes simpleks virüs (HSV), varisella zoster virüs (VZV), sitomegalovirüs (CMV)] pnömoni etkeni olarak saptanır. Aynı zamanda bu etkenler primer infeksiyondan sonra yaşam boyu latent infeksiyon olarak da kalabilir (27).

Musher ve ark'nın çalışmasında 259 TKP'li olgunun %27.9'unda bakteriyel (%33'ü pnömokoklar), %19.5'inde viral etkenler, %2.8'inde *Pneumocystis jiroveci* izole edil-

diği, ayrıca olguların %17'sine infeksiyon olmamasına rağmen antibiyotik tedavisi verildiği belirtilmiştir (19). Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de infeksiyon olup olmadığı netleşmeden antibiyotik tedavisi başlanmaktadır. Pnömonilerde acil tedavi gerekliliği düşünüldüğünde bu durum kaçınılmazdır.

TKP'lerde etken tespitinin yanısıra, izlemde rolü olan biyolojik belirteçler de önem taşır. TKP tanı ve izleminde kullanılabilen birçok biyolojik belirteç vardır. C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PKT), "mid-regional pro-atrial natriüretik peptid" (MR-pro-ANP), "C-terminal pro-atrial vasopressin" (CT-proAVP) (kopeptin), adrenomedullin bunlardan bazılarıdır. Bu belirteçler TKP'nin ciddiyetini gösterir, ancak bu belirteçlerden sadece CRP sık kullanılmaktadır. Daha az sıklıkta kullanılan PKT ise aynı zamanda bakteriyel/viral ayrımında yol gösterici olabilir (28).

TKP de tüm bu bilgilere rağmen olanak yok ise birçok durumda tanı/tedavi rehberlerine uygun olarak öykü, fizik bakı ve akciğer grafisi ile tanı konulup tedavi başlanabilir.

Balgam gram incelemesi ucuz ve basit bir yöntemdir. Uygun örnek alınıp bekletilmmeden incelenmelidir. Işık mikroskopisinde küçük büyütmede PNL > 25, epitel hücresi < 10, PNL içi bakteri görülmesi bakteriyel infeksiyon lehinedir. Gram boyamada bakteri görülmemesi pnömoniye dışlatmaz (28). Bu durumda özellikle antibiyotik kullanımı, atipik etkenler, virüsler, *M. tuberculosis* gibi infeksiyon ajanlarını düşünmek gerekir.

Bu tetkiklerden başka, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ve serum elektrolit düzeyi ölçümleri hastaların metabolik durumlarının ve dolayısıyla prognozlarının belirlenmesi, hastaneye yatış kararlarının verilmesi, antibiyotik seçimi ve doz belirlenmesi açısından önemlidir (29).

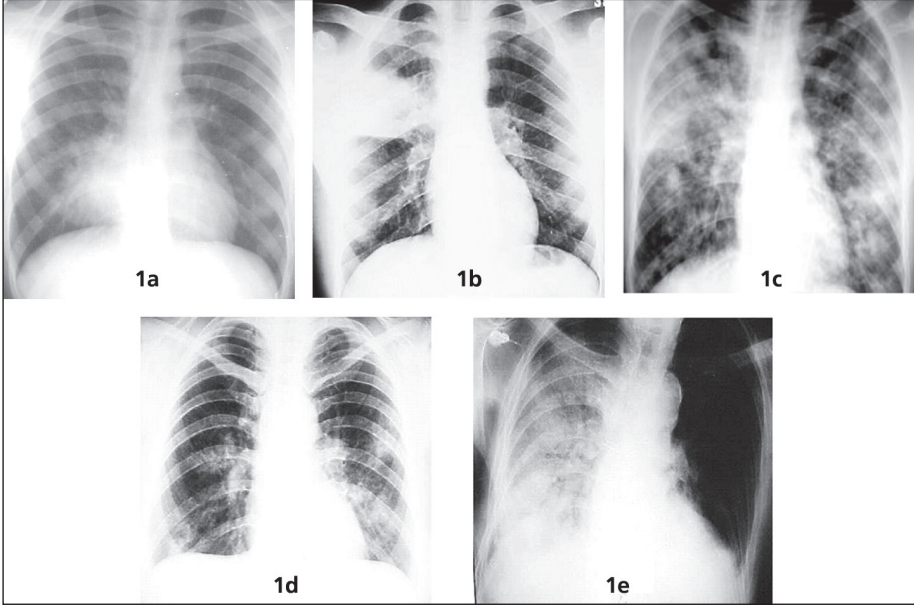
## Radyoloji

TKP de hem tanıyı doğrulamak, hem de tedaviyi planlamak amacıyla en kısa zamanda akciğer grafisi çekilmesi önerilir. Akciğer grafisi erken (ilk dört saat) çekilen grubun hastane kalış süresi geç çekilen gruba göre oldukça düşük bulunmuş olup, bu durum doğru tanı ve etkin tedavi ile açıklanmıştır (30).

Radyolojik kontrol zamanı hastanın klinik durumuna ve komplikasyonlara göre değişir. Yanıt alınan pnömonilerde tedavi tamamlandığında bir kez yeterlidir. Rezolüsyonu geciken ve tekrarlayan pnömonilerde komplikasyonlar açısından kontrol grafileri ve toraks bilgisayarlı tomografisi çekilmesi gereklidir (31).

Pnömoniler radyolojik olarak lobar (segmenter, multilobar), bronkopnömoni ve interstisyel pnömoni olarak sınıflandırılabilir (**Resim 1a,b,c,d,e**).

Lobar pnömonilerde lob veya segment homojen olarak tutulur, hava bronkogramı tipik bulgusudur. **Resim 1a**'da sağ orta lob pnömonisi (kalp kenarını silmiş), **Resim-1b**'de üst lob pnömonisi gösterilmiştir. Pnömonokok ve *Klebsiella* pnömonileri lobar tutulum



**Resim 1 a,b,c,d,e.** Pnömonili olgularda örnek akciğer grafileri.

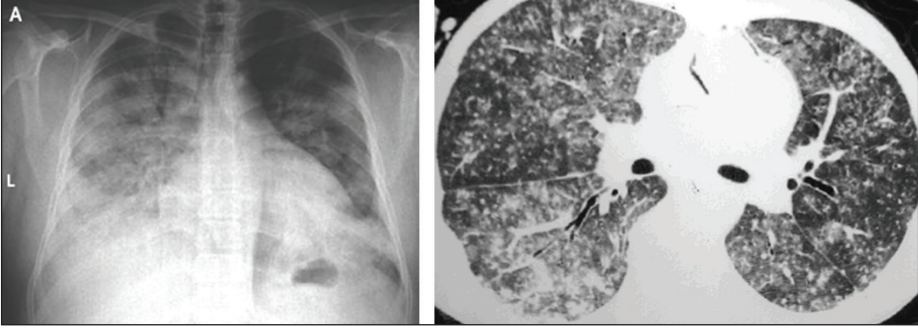
yaparlar, bazen *Klebsiella* pnömoneilerinde multilober tutulum görülebilir. **Resim 1e** multilober pnömoneye bir örnektir.

Bronkopnömoniler çoğunlukla her iki akciğerde yaygın, lob/segment sınırı göstermeyen, yer yer yoğunlaşmış odaklar ve yamalı görünüm gösteren pnömoneilerdir (**Resim 1c,d**). Stafilokok, *H. influenza* ve psödomonas gibi etkenler sıklıkla bronkopnömoni şeklinde tutulum yaparlar. Ayrıca, altta yatan hastalığa bağlı olmak üzere her türlü bakteri, virüs, parazit ve mantarlar bronkopnömoniden sorumlu olabilir.

İnterstiyel pnömoneiler her iki akciğerde lob/segment sınırı göstermeyen, retikülo-nodüler gölgeler gösteren pnömoneilerdir (**Resim 2a,b**). Kliniği atipik pnömonei şeklindedir. *M. pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella* gibi atipik bakteriler, *Moraxella catarrhalis*, virüsler, parazitler, mantarlar sorumlu olabilir. *Legionella* hem interstiyel, hem lobar pnömonei yapabilir.

*Pnömoni varlığına rağmen akciğer grafisinin normal olduğu durumlar vardır;*

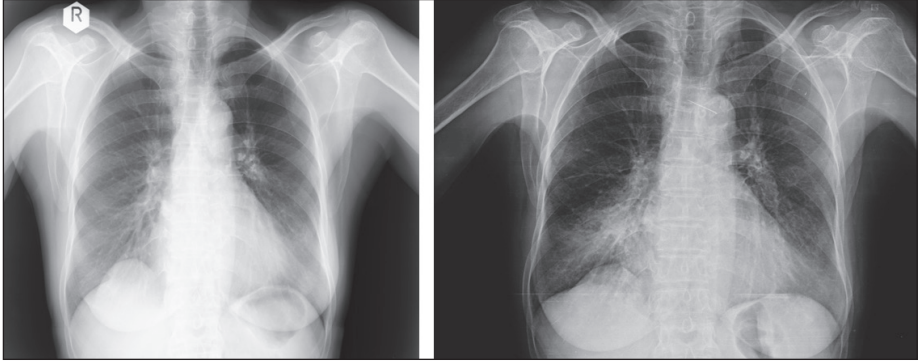
- Pnömoninin ilk 24 saati,
- Dehidratasyon,
- Yaşlılık,
- Nötropenik hastalar,
- *Pneumocystis jiroveci* pnömoneisi.



**Resim 2 a,b.** Radyolojik olarak interstisyel pnömoni ile uyumlu. a. Akciğer grafi ve b. Bilgisayarlı tomografi örnekler.

### Örnek Olgu

Pnömoni tanısı konulan 75 yaşındaki kadın hastamızın ilk poliklinik başvurusu sırasında çekilen akciğer grafisinde belirgin bir infiltrasyon yokken (**Resim 3a**), 11 saat sonra ikinci kez yaptığı başvuruda sağ kalp komşuluğunda belirgin pnömonik infiltrasyon (**Resim 3b**) dikkati çekmektedir.



**Resim 3a.** Yetmişbeş yaşında kadın, ilk başvuru. **Resim 3b.** Onbir saat sonra.  
(İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD arşivi)

Bazı radyolojik görüntüler hem klinik hem de radyolojik olarak pnömoniyi taklit edebilirler (32,33).

- Tümörler ve metastazlar,
- Atelektazi,
- Tromboemboli ve infarktüs,
- Hemoraji,
- Pulmoner ödem,

- İlaç akciğeri,
- Kollajen vasküler hastalıklar,
- Pnömonitis,
- Bronşiyolitis obliterans organize pnömoni,
- Diğer infeksiyon dışı nedenler.

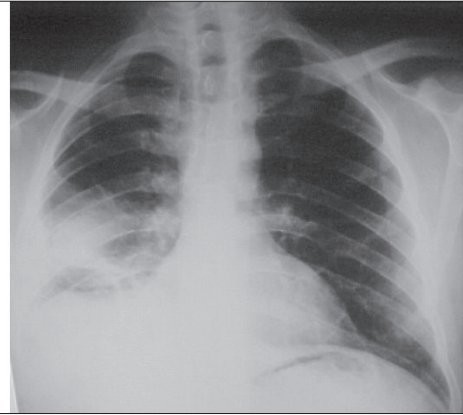
## KOMPLİKASYONLAR

Pnömoni iyileşme hızı klinik tabloya göre değişmektedir. Özellikle hastanın izlemi süresince ortaya çıkabilen bazı komplikasyonlar iyileşme süresini uzatmak yanında morbidite ve mortalitenin artmasına da neden olmaktadır. Bu komplikasyonlar;

- Nekroz, akciğer absesi (**Resim 4a**),
- Parapnömonik sıvı (**Resim 4b**),
- Pnömotosel,
- Pnömotoraks,
- Bronkoplevral fistül,
- Hiler ve mediastinal lenfadenopati,
- Erişkin solunum sıkıntısı sendromu (ARDS),
- İyileşmede gecikme, tekrarlayan pnömoni,
- Fibrotik sekel değişiklikler,
- Bronşektazi,
- İnfeksiyonun göğüs duvarı, mediasten, perikarda yayılması.



**Resim 4a.** Akciğer absesi.



**Resim 4b.** Parapnömonik sıvı.

## TOPLUM KÖKENLİ PNÖMONİLİ HASTALARA YAKLAŞIM

Pnömoni tanısı konulduktan sonra verilmesi gereken karar, hastanın nerede (evde veya hastanede) ve hangi antibiyotik(ler)le tedavi edileceğidir. Bu açıdan verilecek doğru karar, prognozu (morbidite ve mortaliteyi) doğrudan etkiler.

Her ne kadar çalışmalarda ülkemizde yatış gerektiren pnömoni insidansının yaklaşık %0.13 gibi düşük oranda olduğu belirtilse de hastane yatış kararı ve erken tedavi mortalite yönünden önemlidir (34).

Pnömonilerde ağırlık derecesini, prognozu ve hastaneye yatış kararını belirlemek amacıyla birçok skor sistemi oluşturulmuştur;

- CURB-65 ve CRB-65 indeksi
- PSI (Pnömoni ağırlık indeksi)
- A-DROP (Yaş, Dehidrasyon, Solunum yetmezliği, Oryantasyon bozukluğu ve Kan basıncı)
- SMART-COP (Sistolik kan basıncı, Multilober tutulum, Albumin, Solunum sayısı, Taşikardi, Konfüzyon, Oksijenasyon, Arteriyel pH)

En sık CURB-65, CRB-65 ve PSI kullanılır. Bu skorlama sistemleri yalnızca hekime hastanın olası prognozuna ilişkin fikir vermek, yatış endikasyonları ve tedavi seçiminde yol göstermek amacıyla kullanılmaktadır (35-38). Diğer yandan hastaneye yatış kararının klinik bir karar olduğu unutulmamalıdır. Bu ölçütlere uymasa da hekim hastanın klinik durumunu ve sosyal özelliklerini (evsiz, yalnız yaşayan, fiziksel ve mental engelli, oral alım yetersizliği, ulaşım zorluğu vb.) göz önüne alarak yatış kararı verebilir (39).

Hastane yatış kararından sonra, hastanın normal servis şartlarında mı yoksa yoğun bakım ünitesinde mi takip edileceği kararı verilmelidir. Yoğun bakıma yatırılma kriterleri aşağıda belirtilmiştir:

### Majör

- İnvaziv mekanik ventilasyon desteği,
- Vazopressör gerektiren septik şok.

### Minör

- $PaO_2/FiO_2 < 250$  mmHg,
- Solunum sayısı  $\geq 30$ /dakika,
- Akciğer grafisinde bilateral veya multilober tutulum,
- Konfüzyon,
- Üremi BUN  $\geq 20$  mg/dL,
- Lökopeni (lökosit  $< 4000/mm^3$ ),

- Trombositopeni (trombosit  $< 100.000/mm^3$ ),
- Hipotermi ( $< 36^\circ C$ ),
- Yoğun sıvı yüklemesi gerektiren hipotansiyon,

\*Tek majör veya en az üç minör ölçüt varlığı yoğun bakım yatış kararı için yeterlidir.

CURB-65, PSI ve yoğun bakım yatış kriterleri göz önüne alındığında pnömoniler ağırlık derecesine göre üç gruba ayrılır. Bu üç grubun etkenleri ve dolayısıyla ampirik tedavi seçenekleri de birbirinden farklıdır. Pnömonilerin ağırlık derecelerine göre sınıflandırılması **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

<b>Tablo 1.</b> Pnömonilerin ağırlık derecesine göre sınıflandırılması (kaynak 9'dan alınmıştır).			
<b>Grup</b>	<b>Grup I</b>	<b>Grup II</b>	<b>Grup III</b>
Hasta özelliği	Hastaneye yatırma endikasyonu olmayan hastalar	Yoğun bakıma yatırılma ölçütleri olmayan hastalar	Yoğun bakıma yatırılma ölçütleri olan hastalar
Skorlama	CURB-65 $< 2$ PSI: 1-3	CURB-65 $\geq 2$ PSI: 4-5	
Ek Değerlendirme	Grup IA: Değiştirici faktörler yok Grup IB: Değiştirici faktörler var		Grup IIIA: Pseudomonas riski yok Grup IIIB: Pseudomonas riski var
Takip yeri	AYAKTAN TEDAVİ	HASTANEDE TEDAVİ	YOĞUN BAKIMDA TEDAVİ

## TEDAVİ

TKP'de erken tanı ve tedavi hayat kurtarıcıdır. Yapılan meta-analizlerde pnömoni tedavisinin dört saat, en geç sekiz saat içinde başlanması gerektiği belirtilmektedir (40). TKP'li erişkinlerde başlangıç tedavisi için "Infectious Diseases Society of America and American Thoracic Society (IDSA/ATS)" ve "British Thoracic Society (BTS)" tarafından rehberler oluşturulmuştur. Buna göre CURB-65, CRB-65 ve PSI skorları göz önüne alınarak ampirik tedavi başlanması önerilmiştir (36,37,41). Ampirik tedavi başlanmadan bazı komorbid durumların belirli etkenlere yatkınlık oluşturduğu göz önünde bulundurulmalıdır (9,36,37,41-45).

Belirli bakterilerle infeksiyon riskini artıran faktörler aşağıda belirtilmiştir:

Penisiline dirençli pnömokok: Yaş > 65, son üç ayda beta-laktam antibiotik kullanımı, alkolizm, bağışıklığın baskılayan durum (steroid tedavi dahil), birden fazla eşlik eden hastalık, kreş çocuğu ile temas.

*Pseudomonas aeruginosa*: Aspirasyonlar, yapısal akciğer hastalığı ( bronşektazi, kistik fibroz, ileri KOAH), steroid tedavisi, sigara içimi, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi, malnutrisyon.

*Legionella pneumophila*: İleri yaş, malignite, KOAH, KS tedavi, Sigara kullanım öyküsü, yakın zamanda konaklamalı seyahat, otel, ofis ortamında kalma, ev su tesisatında değişiklik

Gram-negatif enterik bakteriler: Alkol kullanımı, huzur evinde yaşama, eşlik eden kardiyopulmoner hastalık, birden fazla eşlik eden hastalık, yakın geçmişte antibiyotik kullanımı, malnütrisyon.

Anaerop bakteriler: Alkol alımı, periodontal hastalık / kötü ağız hijyeni, aspirasyon şüphesi (epilepsi, alkol koması vb.), madde bağımlılığı, tıkaçıcı bronş patolojileri

*Haemophilus influenzae*: Sigara kullanımı öyküsü, KOAH.

*Staphylococcus aureus*: Huzur evinde yaşama, yakın zamanda grip geçirmiş olma, IV madde bağımlılığı.

TKP'de tedavi planı, gruplara göre ve olası mikroorganizmalar göz önüne alınarak yapılmalıdır (**Tablo 2**) (9):

## Grup I

Hastaneye yatış ölçütlerini taşımayan ayakta tedavi edilebilecek hastaları kapsar. Grup IA'da klinik tablo tipik pnömونيye uyuyorsa pnömokok pnömونisi olasılığı yüksektir. Değiştirici faktör ve yakın zamanda antibiyotik kullanım öyküsü de yoksa amoksisilin veya doksisisiklin başlanması uygun olur. Atipik/tipik ayrımı yapılamıyorsa makrolid kullanılması daha uygundur. Grup IB olguları değiştirici faktörlerden en az birini taşırlar. Enterik gram negatif basil ve karma infeksiyon olasılığı nedeniyle antibiyotik seçenekleri değişmektedir. Bu grupta ikinci veya üçüncü kuşak oral sefalosporin veya beta laktamaz inhibitörleri (amoksisilin + klavulanat) önerilir. Atipik etken düşünülüyorsa tedaviye makrolid veya doksisisiklin eklenmelidir. Beta-laktam + makrolid tedavisi planlanan hastalarda tek başına yeni florokinolon kullanılabilir.

## GRUP II

Hastanede yatarak tedavi gerektirir. Hastalar önce yoğun bakım ölçütlerinin varlığı açısından değerlendirilir. Yoğun bakıma yatış ölçütlerini taşıyanlar yoğun bakıma nakledilir. Tedavisinde beta-laktam antibiyotiğe makrolid eklenmesi ya da



<b>Tablo 2.</b> Pnömonilerde klinik gruplara göre olası mikroorganizmalar ve tedavi önerileri (kaynak 9'dan alınmıştır).	
<p><b>Grup IA</b> <b><u>Olası mikroorganizmalar</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>S. pneumoniae</i></li> <li>• <i>M. pneumoniae</i></li> <li>• <i>C. pneumoniae</i></li> <li>• <i>H. influenzae</i></li> <li>• Virüsler ve diğer</li> </ul>	<p><b><u>Tedavi önerileri</u></b></p> <p>Amoksisilin <b>veya</b> makrolid</p>
<p><b>Grup IB</b> <b><u>Olası mikroorganizmalar</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>S. pneumoniae</i></li> <li>• <i>M. pneumoniae</i></li> <li>• <i>C. pneumoniae</i></li> <li>• Karma enfeksiyonlar</li> <li>• <i>H. influenzae</i></li> <li>• Enterik gram-negatifler</li> <li>• Virüsler ve diğer</li> </ul>	<p><b><u>Tedavi önerileri</u></b></p> <p>2. veya 3. kuşak oral sefalosporin <b>veya</b> amoksisilin + klavulonat ± Makrolid veya doksisiklin <b>veya</b> tek başına yeni solunum yolu kinolonları</p>
<p><b>Grup II</b> <b><u>Olası mikroorganizmalar</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>S. pneumoniae</i></li> <li>• <i>H. influenzae</i></li> <li>• <i>M. pneumoniae</i></li> <li>• <i>C. pneumoniae</i></li> <li>• Karma enfeksiyonlar</li> <li>• Enterik gram-negatifler</li> <li>• Anaeroblar</li> <li>• Virüsler</li> <li>• <i>Legionella</i></li> <li>• <i>S. aureus</i></li> </ul>	<p><b><u>Tedavi önerileri</u></b></p> <p>3. kuşak sefalosporin veya beta-laktamaz inhibitörlü aminopenisilin + Makrolid <b>veya</b> tek başına yeni solunum yolu kinolonları</p>
<p><b>Grup IIIA</b> <b><u>Olası mikroorganizmalar</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>S. pneumoniae</i></li> <li>• <i>Legionella</i></li> <li>• <i>H. influenzae</i></li> <li>• Enterik gram-negatifler</li> <li>• <i>S. aureus</i></li> <li>• <i>M. pneumoniae</i></li> <li>• Virüsler</li> <li>• Diğerleri</li> </ul>	<p><b><u>Tedavi önerileri</u></b></p> <p>3. kuşak antipseudomonal olmayan sefalosporin veya beta-laktamaz inhibitörlü aminopenisilin + Makrolid veya yeni solunum yolu kinolonları</p>
<p><b>Grup IIIB</b> <b><u>Olası mikroorganizmalar</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>P. aeruginosa</i> + grup IIIA'daki patojenler</li> </ul>	<p><b><u>Tedavi önerileri</u></b></p> <p>Antipseudomonal beta-laktam + Siprofloksasin veya aminoglikozid + makrolid</p>

tek başına solunum yolu kinolonu uygulanması mortalite ve hastanede yatış süresini azaltır. Bu hastalarda antibiyotikler parenteral uygulanmalıdır. GRUP II'de tedavi, üçüncü kuşak antipseudomonal olmayan sefalosporin veya beta-laktamaz inhibitörlü aminopenisilin + makrolid ya da tek başına moksifloksasin veya levofloksasin ile hastanede yapılmalıdır (9,29,39,46,47). Hastanın en az 24 saat ateşsiz olması, taşipne, taşikardi, hipotansiyon ve hipokseminin düzelmesi, lökositozun gerilemesi, CRP düzeyinin en az %50 oranında düşmesi, hastanın oral alım ve gastrointestinal emilim sorunu olmaması gibi şartların sağlandığı durumlarda benzer spektrumlu antibiyotiklerle ardışık oral tedaviye geçilebilir.

### GRUP III

Yoğun bakım biriminde tedavi edilmesi gereken hastalardır. Grup III A hastalar *Pseudomonas* ile infeksiyon riskine sahip değilken, Grup III B hastalar *Pseudomonas* ile infeksiyon riski taşırlar. Her iki grubun öncelikli tedavi seçenekleri birbirinden farklıdır. Tedavisinde o ünitenin özellikleri, daha önceden alınmış kültür sonuçları ve direnç durumu göz önünde bulundurulmalıdır. Grup IIIA'da tedavi parenteral antipseudomonal olmayan üçüncü kuşak sefalosporinler veya beta-laktamaz inhibitörlü aminopenisilinlere parenteral bir makrolid veya yeni solunum yolu kinolonu eklenmesi şeklindedir. Grup IIIB'de ise *Pseudomonas* infeksiyon riski nedeniyle tedavi yaklaşımı antipseudomonal etkili bir beta-laktam antibiyotiğe [üçüncü kuşak sefalosporinler (seftazidim, sefaperazon/sulbaktam), penisilinler (piperasilin/tazobaktam, tikarsilin/klavulonik asit), dördüncü kuşak sefalosporin (sefepim) veya karbapenemler (imipenem/silastatin, meropenem)] aminoglikozidler veya kinolonların eklenmesidir. Kinolon kullanılmayan durumlarda tedaviye makrolid eklenmelidir. Ortak direnç mekanizmalarını tetikledikleri için karbapenem ve siprofloksasinin kombine kullanımları önerilmez (9,26).

Tedaviye yanıt hastaya, pnömoninin yaygınlığına, ağırlığına, sorumlu etkene ve tedaviye göre değişmektedir. Genel olarak acil bir durum olmadıkça tedavi yanıtı için 48-72 saat beklenmeli ve bu sürede antibiyotik değişikliği yapılmamalıdır.

Bazı klinik durumlarda, şüpheli mikroorganizmalara göre, ampirik tedavide önerilen antibiyotikler değişebilir. Bu klinik durumlar:

- Aspirasyon şüphesi; klindamisin, karbapenem,
- *Pseudomonas aeruginosa*; antipseudomonal beta-laktam (levofloksasin, aminoglikozid veya siprofloksasin, sefepime, piperasilin-tazobaktam),
- *Staphylococcus aureus*; metisilin direnci yoksa sefazolin, klindamisin,
- Metisilin direnci düşünülüyorsa veya varsa vankomisin veya linezolid,
- İnfluenza virüs; oseltamivir veya zanamivir.

TKP'de tedavi süresine ilişkin genel kurallar yoktur. Tedavi süresi hastalığın başlangıçtaki biliniyorsa sorumlu etkene, bakteriyemi ve eşlik eden hastalık varlığına, konağın tedavi yanıtına göre değişir. Genellikle ateş düşmesini takiben beş-yedi gün daha antibiyotiğe devam edilmesi önerilmektedir. Rehberlerin (9,21,29,37,46,47,48) tedavi süresi ile ilgili genel önerisi aşağıdaki şekildedir:

- Ayaktan tedavi edilebilecek hafif olgularda üç günlük (azitromisin), beş-yedi günlük tedaviler.
- Pnömonokok pnömonisinde 7-10 günlük tedavi.
- Atipik etken (*Mycoplasma* ve *Chlamydia*) düşünülen durumlarda 10-14 gün.
- *Legionella* pnömonisinde 14-21 gün.
- Ağır pnömonilerde etken biliniyorsa tedavi süresi ona göre değişir, etken bilinmiyorsa tedavi süresi iki-üç haftadan az olmamalıdır.
- Abse varsa tedavinin dört-altı hafta sürdürülmesi önerilir.

## KORUNMA

TKP'nin sık görülmesi, mortalitesinin yüksek olması ve yüksek tedavi maliyeti yaratması nedeniyle korunma stratejilerinin uygulanması önemlidir. Pnömonokokal hastalık ve influenzayı hedef alan aşılar başlıca korunma uygulamalarıdır. İnfluenza kontrolünde aşıya yardımcı diğer bir uygulama kemoprofilaksidir (oseltamivir, zanamivir, amantadin, rimantadin gibi antiviraller kullanılabilir). Bununla birlikte sigaranın bırakılması, el hijyeninin sağlanması, maske kullanılması ve salgın dönemlerinde kalabalıkla temasın azaltılması korunma yöntemleri arasında yer alır (37).

Aşı Uygulamaları Öneri Komitesi (ACIP) influenza aşısının altı aydan büyük, kontrendikasyonu olmayan kişiler için her yıl yapılmasını önermektedir (49). Aşı toplumda influenza aktivitesi başlamadan önce yapılmalıdır. Aşılama influenza virüsünün dolacağı süre boyunca devam etmelidir. Yaklaşık iki hafta içerisinde bağışıklık oluşturur. Eylül-Kasım ayları arasında yapılması önerilir (9). Tek doz olarak deltoid kas içine (intramuskuler) uygulanır (49).

İki tip pnömonokok aşısı vardır; konjuge pnömonokok aşısı (PCV) (13-valan) ve pnömonokokal polisakkarit aşısı (PPSV23) (23-valan). ACIP daha önce pnömonokok aşısı yapılmamış  $\geq 65$  yaş erişkinlere ve altta yatan medikal hastalığı nedeniyle (**Tablo 3**) pnömonokokal hastalık için risk taşıyan  $\geq 2$  yaş kişilere önce PCV13 ve ardından PPSV23 olmak üzere her iki aşının da yapılmasını önermektedir (50). Bağışıklık baskılanması olmayan  $\geq 65$  yaş erişkinlerde PCV13 yapıldıktan  $\geq 1$  yıl sonra PPSV23; altta yatan medikal hastalığı olan çocuklarda ve  $\geq 19$  yaş erişkinlerde (bağışıklık baskılanması olan  $\geq 65$  yaş erişkin, fonksiyonel veya anatomik aspleni, beyin-omurilik sıvısı kaçağı veya kohlear implant) PCV13'den  $\geq 8$  hafta sonra PPSV23 yapılması önerilir. Bağışıklığı baskılanmamış  $\geq 65$  yaş erişkinlerde ardışık PCV13 ve PPSV23 uygulamaları **Tablo 4**'te gösterilmiştir (50).

**Tablo 3.** Pnömonokok aşısı için risk grupları (kaynak 50'den alınmıştır).**Bağışıklığı baskılanmamış kişiler**

- $\geq 65$  yaş
- Kronik kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı, diabetes mellitus, alkolizm\*, kronik karaciğer hastalığı-siroz\*, sigara kullanımı\*)

**Bağışıklığı baskılanmamış kişiler**

- Beyin-omurilik sıvısı kaçağı
- Kohlear implant

**Fonksiyonel veya anatomik aspleni olanlar**

- Orak hücreli anemi
- Hemoglobinopati
- Konjenital/kazanılmış aspleni

**Bağışıklık baskılanması olan kişiler**

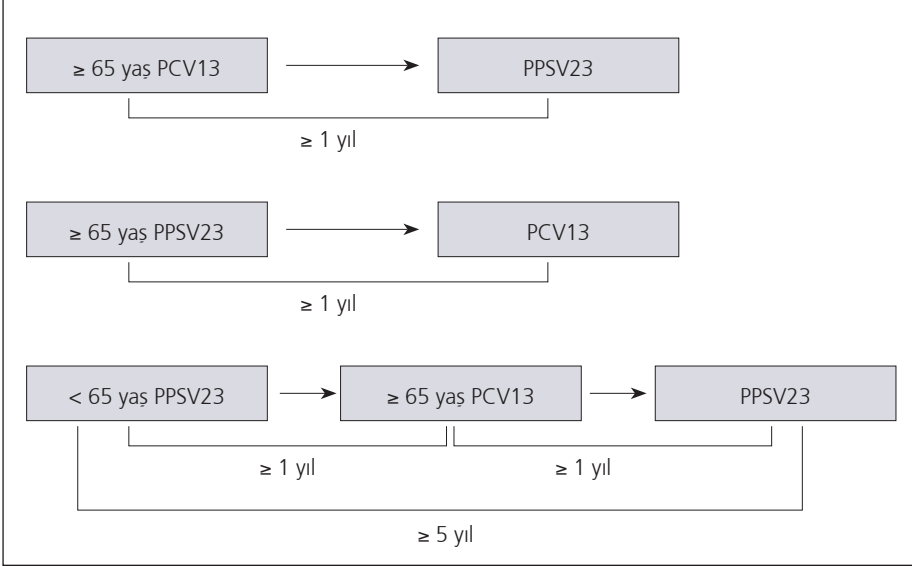
- Konjenital/kazanılmış immünyetmezlik
- HIV enfeksiyonu
- Kronik böbrek yetmezliği
- Nefrotik sendrom
- Hematolojik maligniteler
- Kanser
- İatrojenik immünsüpresyon
- Solid organ transplantasyonu
- Multipl miyelom\*

\* Altı yaş altı çocuklar için önerilerde yer almayan medikal durumlar.

## SONUÇ

Pnömoniler belirli risk faktörleri olan kişilerde daha fazla olmak üzere her yaş grubunda görülebilen, morbidite ve mortalitesi yüksek bir enfeksiyon hastalığıdır. TKP ise tüm pnömonilerin büyük bir kısmını oluşturur. Pnömonilerin tanı ve tedavisi ile ilgili tüm dünyada yeterli sayıda rehber hazırlanmıştır. Bu rehberlerde önerilenler; bulunan merkezin olanakları dahilinde tanının erken konulması, erken ampirik tedavi başlanması, korunma yöntemlerinin uygulanması ve böylelikle morbidite ve mortalitenin önlenmesidir.

**Tablo 4.** Altmışbeş yaş ve üzeri bağışıklığı baskılanmamış erişkinlerde pnömokok aşısı öneri şeması (kaynak 50'den alınmıştır).



#### KAYNAKLAR

1. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir. Crit Care Med* 2001;163: 1730-54.
2. Almira J, Bolibar I, Vidal J, et al. Epidemiology of community acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J* 2000;15:757-63.
3. Gau JT, Acharya U, Khan S, et al. Pharmacotherapy and the risk for community-acquired pneumonia. *BMC Geriatrics* 2010;6:10-45.
4. Dambrava PG, Torres A, Valles X, et al. Adherence to guidelines' empirical antibiotic recommendations and community-acquired pneumonia outcome. *Eur Respir J* 2008;32:892-901.
5. Marrie TJ, Huang JQ. Epidemiology of community-acquired pneumonia in Edmonton, Alberta: an emergency department-based study. *Can Respir J* 2005;12:139-41
6. Brar NK, Niederman MS. Management of community-acquired pneumonia: a review and update. *Ther Adv Respir Dis* 2011;5:61-78.
7. Arnold FW, Wiemken TL, Peyrani P, et al. Mortality differences among hospitalized patients with community-acquired pneumonia in three world regions: results from the Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO) International Cohort Study. *Respir Med* 2013; 107:1101-11.
8. Heron MP, Hoyert DL, Murphy SL, et al. Deaths: Final data for 2006. *Natl Vital Stat Rep.* 2009;57:1-134.

9. Özlü T, Bülbül Y, Alataş F ve ark. Türk Toraks Derneği Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2009;10:3-16.
10. Fidan A, Kırıl N, Erdem İ ve ark. Toplum kökenli pnömonilerde hastane mortalitesi ve ulusal pnömoni tanı ve tedavi rehberine göre değerlendirme. *Toraks Dergisi* 2005;6:115-121.
11. Türkiye İstatistik Kurumu, Sağlık İstatistikleri (<http://www.tuik.gov.tr>)
12. Cilli A, Erdem H, Karakurt Z, et al. Community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease requiring admission to the intensive care unit: Risk factors for mortality. *Journal of Critical Care. J Crit Care.* 2013;28:975-9.
13. Sever F, Kömüs N, Esen N ve ark. Türkiye’de Toplum Kökenli Pnömoni Etiyoloji ve Epidemiyolojisi. *Türk Toraks Derg* 2013;14:5-10
14. Singanayagam A, Chalmers JD. Obesity is associated with improved survival in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2013;42:180-7.
15. McKeever T, Harrison TW, Hubbard R, Shaw D. Inhaled Corticosteroids and the Risk of Pneumonia in People With Asthma A Case-Control Study, *Chest* 2013;144:1788–94
16. Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, et al. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2007;167:950.
17. Welte T, Köhnlein T. Global and Local Epidemiology of Community-Acquired Pneumonia: The Experience of the CAPNETZ Network. *Semin Respir Crit Care Med.* 2009;30:127-135
18. Almirall J, Bolibar I, Balanzó X, González CA. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults: a population-based case-control study. *EurRespir J* 1999;13:349-55.
19. Musher DM, Roig IL, Cazares G, et al. Can an etiologic agent be identified in adults who are hospitalized for community-acquired pneumonia: Results of a one-year study. *Journal of Infection* 2013;67:11-18.
20. File TM. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 2003;362:1991-2001.
21. Özlü T, Bülbül Y, Özsü S. Ulusal verilerle toplum kökenli pnömoniler. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2007;55:191-212.
22. Macfarlane J, Holmes W, Gard P, et al. Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. *Thorax* 2001;56:109-14.
23. Biberöglü K. Toplumda gelişen pnömoniler. *İnfeksi Hast Der* 1999;2:19-26
24. Küçükardalı Y, Öncül O, Nalbant S ve ark. Yaşlı popülasyonda toplum kökenli pnömonili olgular. *Geriatrı* 2001;4:59-62.
25. Fidan A, Kırıl N, Erdem İ ve ark. Toplum kökenli pnömonilerde hastane mortalitesi ve ulusal pnömoni tanı ve tedavi rehberine göre değerlendirme. *Toraks Dergisi* 2005;6:115-121
26. File TM, Bartlett JG, Thorner AR. Treatment of community-acquired pneumonia in adults who require hospitalization. <https://www.update.com>.2014
27. Guery B, Wander Werf S. Coronavirus need for a therapeutic approach. *Lancet Infect Dis.*2013; 13(9):726-7.
28. Upadhyay S, Niederman MS. Biomarkers: what is their benefit in the identification of infection, severity assessment, and management of community-acquired pneumonia? *Infect Dis Clin North Am* 2013;27:19-31.

29. Şenol G, Bıçmen C. Alt solunum yolu örneklerinin incelemesinde gram boyamanın önemi *İnfeksiyon dergisi (Turkish Journal of Infection)* 2002;16:195-199.
30. M File T, Bartlett JG, Thorner AR. Treatment of community-acquired pneumonia in adults in the outpatient setting. Literature review current through: UpToDate May 2016. at [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
31. Bewick T, Greenwood S, Lim WS. The impact of an early chest radiograph on outcome in patients hospitalised with community-acquired pneumonia *Clinical Medicine* 2010;10:563-7.
32. Cunha BA. Community-acquired pneumonia: reality revisited. *Am J Med* 2000;108:436-8.
33. Basi SK, Marrie TJ, Huang JQ, Majumdar SR. Patients admitted to hospital with suspected pneumonia and normal chest radiographs: epidemiology, microbiology, and outcomes. *Am J Med* 2004;117:305-11.
34. Osma E. *Solunum Sistemi Radyolojisi, Normal ve Patolojik*. 1. baskı. İzmir; 2000:173-199.
35. Acar A, Öncül O. Toplum Kökenli Pnömoniler. *Klimik Dergisi*. 2007;20:3-16.
36. Aujesky D, Auble TE, Yealy DM, et al. Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community-acquired pneumonia. *Am J Med*. 2005;118:384-92.
37. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44(Suppl 2):S27.
38. Lim WS, Baudouin SV, George RC, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* 2009;64(Suppl 3):iii1-ii55.
39. Charles PG, Wolfe CR, Whitby M, et al. SMART-COP: A Tool for Predicting the Need for Intensive Respiratory or Vasopressor Support in Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008;47:375-84.
40. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, et al. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004;164:637-44.
41. Alves DW, Kennedy MT. Community-acquired pneumonia in casualty: etiology, clinical features, diagnosis, and management (or a look at the "new" in pneumonia since 2002). *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:166-70.
42. Nair GB, Niederman MS. Community-Acquired Pneumonia: An Unfinished Battle. *Med Clin N Am* 2011; 95:1143-1161.
43. Blot SI, Rodriguez A, Solé-Violán J, et al. Effects of delayed oxygenation assessment on time to antibiotic delivery and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2007;35:2509-14.
44. Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, et al. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2000;31:383-421.
45. Alfageme I, Aspa J, Bello S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Broncopneumol* 2005;41: 272-89.
46. File TM, Garau J, Blasi F, et al. Guidelines for empiric antimicrobial prescribing in community-acquired pneumonia. *Chest* 2004;125:1888-901.

47. Bülbül Y, Özlü T. Toplumda gelişen pnömonilerde Kısa Süreli Tedavi Yaklaşımları. *Tuberk Toraks* 2008;56:344-352.
48. Li JZ, Winston LG, Moore DH, Bent S. Efficacy of short course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia:a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120:783-90.
49. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Olsen SJ, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2015-16 influenza season. *MMWR*. August 7, 2015;64:818-25.
50. Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, et al. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR*. Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). September 4, 2015;64:944-47.





# Atipik Pnömoniler

Elif Küpeli

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

## GİRİŞ

Atipik pnömonilerin (AP) tanımlanması ve tipik pnömoni infeksiyonlarından ayırt edilmesi 20. yüzyılın ortalarına rastlamaktadır. AP terimi ilk olarak Reinmann tarafından 1941'de *Mycoplasma pneumoniae*'nin neden olduğu toplum kökenli pnömonileri (TKP) tanımlamak amacıyla kullanılmıştır. Atipik denmesinin nedeni *Mycoplasma pneumoniae* pnömonisinin, *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* gibi tipik pnömoni etkenlerinden farklı klinik ve radyoloji ile seyretmesidir (1).

Bugüne kadar, tipik TKP'leri AP'lerden klinik olarak ayıran en önemli özellik ekstrapulmoner semptomların (EPS) varlığı veya yokluğudur. Ekstrapulmoner tutulumlar arasında meningoensafalitler, eritema multiforme/Steven Johnson Sendromu, büllöz mirinjitis/otitis media, diyare sayılabilir. Tipik TKP'lerde EPS yoktur, buna karşın AP'nin en önemli özellikleri EPS ile seyretmeleridir. Bu iki pnömoni tipi radyolojik olarak da farklı özellikler gösterir. Tipik TKP'ler fokal segmenter/lober konsolidasyonlarla seyrederken AP'lerde is yamalı infiltrasyonlar gözlenir (2). Atipik pnömonileri üç sınıfta inceleyebiliriz (**Tablo 1**) (1).

Atipik pnömoni etkenlerinden *Mycoplasma pneumoniae* tanımlandıktan sonra Lejyoner hastalığının etkeni *Legionella pneumophila* ve Klamidya pnömonisi etkeni *Chlamydia pneumoniae* da AP etkenleri arasına katılmıştır. Zoonotik AP (ZAP) etkenleri arasında en sık görülenler tularemi (*Francisella tularensis*), psittakozis (*Chlamydia psittaci*), ve Q ateşidir (*Coxiella burnetti*). ZAP'ler de NZAP'ler gibi EPS ile karakterizedir (1).

TKP olgusuna yaklaşırken ilk değerlendirilmesi gereken olgunun EPS'un olup olmadığıdır. EPS'u olan pnömoni olguları "AP" olarak değerlendirilmelidir. İkinci değerlendirilmesi gereken zoonotik ve non-zoonotik ayırımının yapılmasıdır. Zoonotik atipik etkenlerle yakın temas ZAP'yi düşündürmelidir.

**Tablo 1.** Atipik Pnömonilerin sınıflandırılması.

<b>ATİPİK PNÖMONİLER</b>
<b>1. Zoonotik atipik pnömoniler (ZAP)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Psittakozis</li><li>• Q Ateşi pnömonisi</li><li>• Tularemi pnömonisi</li></ul>
<b>2. Non-zoonotik atipik pnömoniler (NZAP)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Mycoplasma pnömonisi</li><li>• Klamidya pnömonisi</li><li>• Lejyonella pnömonisi</li></ul>
<b>3. Viral pnömoniler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sitomegalovirüs (CMV) pnömonisi</li><li>• İnfluenza pnömonisi</li></ul>

## ZOONOTİK ATİPİK PNÖMONİLER

### Psittakozis

Psittakozis kanatlı bir hayvan infeksiyonudur. Kuşlar ile temas öyküsü infeksiyon için major bir risk faktörüdür (3).

### Etken

*Chlamydophila psittaci*.

### Mikrobiyoloji

*C. psittaci*, gram-negatif, zorunlu hücre içi bakteridir.

### Epidemiyoloji

Primer konakçı kuŐlardır. Bu infeksiyon 30 kuş türünün (devekuŐu, penguen vb.) 467 cinsinde gösterilmiştir (4). En sık muhabbet kuŐları, hindi, tavuk, sülün, güvercin, karnarya, ördek, kaz, kuŐu gibi çeşitli kuş türleri aracılıŐıyla insanlarda infeksiyona yol a tıŐı bilinmektedir. KuŐlardan insana etkenin geçişi ya kuru fe esdeki ve solunum sekresyonlarındaki mikroorganizmaların inhalasyonuyla ya da direk kuş teması ile olmaktadır (4). Etkene en sık maruziyeti olan meslek grupları kuş sahipleri, veterinerler, evcil hayvan satan d kk nlerde çalışanlar ve kümes hayvanları iŐletme tesisi çalıŐanlarıdır (5). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde insidansı 0.01/100.000 olarak belirtilmektedir. Olguların sadece %5'inden azı hastanede yatarak tedavi görmektedir. Her yaşta kişide görülebilirken en sık 35-55 yaŐlarında görülmektedir. İnsandan insana geçiŐ bildirilmemiştir (6).

## Klinik Tablo

Pulmoner, hepatik, santral sinir sistemi, kardiyak, renal, hematolojik tutulumla sekonder birçok semptomla karşımıza çıkabilir. İlk başvuru anında solunum bulguları çok hafiftir veya hiç yoktur. Hastalık subklinik form gibi hafif bir seyirden fulminan sepsise veya multi organ yetmezliğine kadar ciddi bir gösterebilir (7). Semptomlarını genellikle temasdan 5-21 gün sonra ortaya çıkardığı saptanmıştır. Ateş, baş ağrısı, myalji, öksürük en sık görülen semptomlardır. Psittakoz nedeniyle hastaneye yatan olguların %33'üne baş ağrısı nedeniyle menenjit ön tanısıyla lomber ponksiyon yapıldığı literatürde belirtilmektedir (6). Fizik muayenede ateş ve konsolidasyon bulgularından ral işitilebilir. Diğer bulgular hafif ense sertliği, fotofobi, hepatosplenomegali olabilir. Psittakozun semptom ve bulguları **Tablo 2'**de gösterilmiştir (4).

Akciğer grafisi %80 olguda normal değildir ve genellikle tek lob konsolidasyonu saptanır. Normal akciğer grafisi hiçbir zaman psittakozu ekarte ettirmez. Laboratuvar testlerinde sedimentasyon ve C-reaktif protein (CRP) düzeyinde yükselme, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, nötrofili olmaksızın toksik granülasyon görülebilir.

<b>Tablo 2.</b> Psittakozun semptom ve bulguları.	
<b>Semptomlar</b>	<b>Bulgular</b>
<p><i>Genel</i></p> <p>Akut başlangıç (%80)</p> <p>Ateş (%80-100)</p> <p>Terleme (%12-89)</p> <p>Myalji (%28-75)</p>	
<p><i>Nörolojik</i></p> <p>Baş ağrısı (%38-87)</p>	<p>Ense sertliği (%5-9)</p> <p>Fotofobi (%5-16)</p>
<p><i>Solunumsal</i></p> <p>Öksürük (%49-78)</p> <p>Balgam (%20)</p> <p>Hemoptizi (%5-8)</p> <p>Göğüs ağrısı (%12-17)</p> <p>Dispne (%10-24)</p>	<p>Anormal fizik muayene bulguları (%84)</p>
<p><i>Gastrointestinal</i></p> <p>Bulantı (%50)</p> <p>Kusma (%40)</p> <p>Karın ağrısı (%5-10)</p> <p>Diyare (%5-20)</p>	<p>Hepatosplenomegali (%5-10)</p>

Meningoensefalit, beyinsapı ensefaliti, serebellar ataksi, kranial sinir tutulumları, transvers miyelit santral sinir sistemi (SSS) tutulumlarına örnektir (8). Akut interstisyel nefrit ve akut böbrek yetmezliği renal komplikasyonlardır (9). Gastrointestinal semptomlar daha az olmasına karşın hepatit ve pankreatit olguları bildirilmiştir. Fulminan psittakoz multiorgan yetmezliği ile beraber mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği ile seyreden ender fakat ciddi, genellikle daha önceden sağlıklı kişilerde gözlenen ağır bir formdur (1).

## Tanı

*C. psittaci*'nin solunum yolu sekresyonlarında izole edilmesiyle tanı konur. Aşağıdaki kriterlerden herhangi birinin olması tanı için yeterlidir.

- Akut dönem ve iyileşme dönemindeki serum incelemelerinde antikor titresinde 4 katlık artışla beraber titrenin 1:32 oranına eşit veya yüksek olması
- Bir tek IgM titresinin 1:16 oranına eşit veya yüksek olması

## Kültür

*C. psittaci*'nin kültürde üretilmesi çok zordur. Laboratuvar transmisyonu sık görüldüğünden uygulanmaz.

## Seroloji

*C. psittaci*'nin tanısında en yaygın kullanılan yöntemdir. Kompleman fiksasyon (KF), mikroimm nofloresans (MİF), enzim imm noessey (EİE) en sık kullanılan tekniklerdir. KF testi ile *C. psittaci* ve *C. pneumoniae* arasında tip ayırımı yapılmakla beraber IgM ve IgG düzeyleri ölçülemez. MİF yönteminin serolojik tanıda, duyarlılığı ve özgüllüğü arttırdığı saptanmıştır. Bu nedenle MİF tanıda altın standarttır (11).

## Tedavi

Tercih edilen antibiyotik doksisiklidir (6). Toplam tedavi süresi 14 gün olarak önerilir. Gebelikte makrolidlerden azitromisin, roksitromisin veya eritromisin seçilmelidir. Flo-rokinolonların yeri ise tartışmalıdır (12,13).

## Korunma

Enfekte kuşların veteriner eşliğinde tedavi edilmesi gerekir. Kontamine ortamların temizliği mutlaktır. Ortamdaki personelin maske, eldiven, g zl k ve cerrahi kep kullanması şarttır. Birçok hasta kuş temaslarının yasaklanmasından endişe eder ancak bu nadir olarak gereklidir. Kuşların tedavisi insanlardaki kadar kolay ve yüz güldürücüdür. İnsanlar için henüz bir aşı geliştirilememiş olsa dahi kümes hayvanları için *C. psittaci* dış membran proteinini kodlayan DNA aşısı üzerinde çalışılmaktadır (14).

## Q Ateşi Pnömonisi

Q ateşi zoonotik bir hastalıktır. *Coxiella* ilk olarak 1936'da Avustralya'da mezbaha çalışanlarında saptanmıştır (15).

### Etken

*Coxiella burnetii*.

### Mikrobiyoloji

*Coxiella burnetii* intrasellüler, gram-negatif bir bakteridir. Bu bakteri monosit ve makrofajları hedef alır. *C. burnetii* yün üzerinde 7-10 ay, soğukta saklanan taze ette 1 ay, oda ısısındaki yağsız sütte ise 40 aydan fazla canlı kalabilir (15). *C. burnetii* kategori B terörizm ajanı olarak kabul edilmektedir. Bir biyolojik savaş ajanı olarak, *C. burnetii* yüksek enfekte etme oranı ile aerosol şeklinde inhale edilebilir ve en sık pnömoni şeklinde ortaya çıkar (16). İspanya'da yapılan bir çalışmada 1261 Q Ateş'li olgunun %79.5'inde pnömoni saptanmıştır (17).

### Epidemiyoloji

Q ateşi hayvanlarda, hayvanlarla çalışan kişilerde, ya da kontamine hayvansal maddelerle uğraşanlarda görülür. *C. burnetii* için sığır, koyun ve keçi en önemli rezervuarlardır (18). Ayrıca, eklem bacaklılar, balıklar, kuşlar, kemirgenlerde de izole edilmiştir. *C. burnetii* dünyanın 51 ülkesinde görülmekle beraber, izole edilemediği yerler Antartika ve Yeni Zelanda'dır (15).

### Klinik Tablo

Q Ateşi faz 1 ve faz 2 antijenlerine karşı oluşan antikorlara göre iki klinik tabloya neden olur: Akut ve kronik Q ateşi'nin klinik özellikleri **Tablo 3**'te gösterilmiştir (15).

En sık görülen semptomlar ateş, titreme, plöritik göğüs ağrısı, kuru öksürük, bulantı, kusma, baş ağrısı, fotofobi, diyare veya konstipasyon olarak sayılabilir. Fizik muayenede en sık raller duyulur. Laboratuvar bulgularında beyaz küre sayıları genellikle normal sınırlar içindedir. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma sıklıkla gözlenmektedir. Akciğer grafisinde oval, kama şeklinde, perihiler konsolidasyonlar gözlenebilir. Plevral

<b>Tablo 3.</b> Akut ve kronik Q ateşi'nin klinik özellikleri.	
<b>Akut Q Ateşi</b>	<b>Kronik Q Ateşi</b>
Nonspesifik ateşli hastalık Hepatit Pnömoni	Hepatit Endokardit Osteomyelit Gebelikte Q ateşi

eff zyonla da seyredilmektedir. Akciğer tomografisinde segmental veya yamalı Şekilde konsolidasyonlar gözlenir. *C. burnetii*'nin neden olduğu ekstrapulmoner tutulumlar akut glomerülonefrit, aseptik menenjit, ensefalit, perikardit, myokardit, hemolitik anemi, lenfadenopati olarak sayılabilir (15).

### Ayırıcı Tanı

Endemik bir bölgede temas öyküsüyle Q AteŐinin ayırıcı tanısı kolaydır. Endemik olmayan bölgelerde ise ayırıcı tanıda tüm pnömoni nedenlerini düşünmek gerekir. Q AteŐinin ortaya cıkıŐ şekli coğrafik bölgelere göre değişebilir. Kanada'da en sık pnömoni Şeklinde ortaya cıkarken, Tayvan ve Fransa'da hepatit Şeklinde görülmektedir (19).

### Tanı

İyi bir  yk  *C. burnetii* pnömonisi için önemli bir ipucudur. Klinik başlangıç genellikle nonspesifik olduğundan kesin tanı için laboratuvar testleri önemlidir. Serolojik testlerden KF ve indirek immün floresan yöntemi tanı için en çok kullanılan testlerdir. Akut ve iyileşme dönemlerinde antikor titrelerindeki dört katlık artış tanı koydurur. PCR tekniği ile de *C. burnetii* DNA'sı saptanarak tanı sağlanabilir (20).

### Tedavi

*C. burnetii* beta-laktamlara, aminoglikozidlere dirençli; rifampin, ko-trimaksazol, tetrasiklin ve kinolonlara duyarlı bir bakteridir. Tedavide doksisisiklin (100 mg/gün 2 x 1) tercih edilir ve tedavi süresi 10 gün olarak önerilmektedir. Doksisisiklini tolere edemeyenlerde makrolidler veya kinolonlar denenebilir. Gebe hastalarda tercih edilecek antibiyotik ko-trimaksazold r (15).

### Komplikasyonlar ve Prognoz

Komplikasyon nadir ve prognoz çok iyidir. Kardiyak tutulumu olan olgular her 3 ayda bir serolojik testlerden geçirilmeli, kronik hastalık varlığında ise doksisisiklin ve hidrokinolonla tedavi edilmelidirler (15).

### Tularemi Pnömonisi

Tularemi sıklıkla kuzey yarımkürede görülen zoonotik bir enfeksiyondur.

### Etken

*Francisella tularensis*.

### Mikrobiyoloji

*F. tularensis* küçük gram negatif bir kokobasildir. Gram-boyası ile zayıf boyanır. Çok küçük olması ve boyanma özellikleri nedeniyle kültürden veya dokudan hazırlanan preparatlarda görülmesi son derece zordur. Bu nedenle hastalığın laboratuvar tanısında gram-boyamanın değeri sınırlıdır. *F. tularensis* dört alt gruba ayrılır. *F. tularensis*

subspecies tularensis (tip A) Kuzey Amerika'da görülür, insanlarda ve hayvanlardaki en virülan tiptir. *F. tularensis* subspecies holarctica (tip B) Avrupa ve Japonya'da görülür ve daha az virülandır. *F. tularensis* subspecies mediaasiatica Asya ve Rusya'da görülen tiptir. *F. tularensis* subspecies novicida Tayland, Avusturalya ve Amerika'da saptanmıştır (21).

## Epidemiyoloji

Tularemi ilk defa 1911 yılında McCoy tarafından Kaliforniya'nın Tulare bölgesinde, sincaplarda görülen veba benzeri bir salgın hastalık olarak tanımlanmıştır. İnsanlarda hastalığı ilk tanımlayan ise Edward Francis'dir. Doğal rezervuar çoğunlukla kemirici hayvanlardır. *F. tularensis*, çoğunlukla tavşan, sincap, sıçan, geyik ve rakun gibi karada yaşayan canlılarda bulunur. En sık Mayıs ve Eylül aylarında görülmektedir. Erkeklerde daha sık görüldüğü saptanmıştır (21).

## Patogenez

*F. tularensis* tip A, en virülan tiptir ve insanda hastalık oluşturması için 10-50 mikroorganizma yeterlidir. Bulaş dört farklı yolla olur: Kemirgenler tarafından ısırılma, infekte hayvanın idrar, feçes, kan ve organlarının deri, mukoza veya konjonktivaya direkt teması ya da bu hayvanlar tarafından ısırılma, bakteri ile kontamine olmuş besinlerin ve suyun tüketimi ve kontamine aerosollerin inhalasyonu. İnsandan insana bulaşma, olağan bir bulaş yolu değildir ve hiç gösterilmemiştir. Bulaş yolları nedeniyle; acıllar, tarımla uğraşanlar, ormanda çalışanlar, doğa tutkunları, veteriner hekimler ve laboratuvar çalışanları tularemi yönünden risk grubudur. İnkübasyon süresi üç-altı gündür. İnkübasyon sonrası *F. tularensis* ilk olarak lenf nodlarına gider. Lenfohematojen yolla karaciğer, dalak, akciğer, böbrek, barsaklar ve santral sinir sistemine yayılır. Lenf nodları biyopsisinde akut inflamasyon, mikroabseler, nekroz, granülamatöz değişiklikler görülürken, akciğer biyopsileri, nekrotizan pnömoni, fibrin artışı ve nötrofilik inflamasyon ile karakterizedir (21).

## Klinik Tablo

Ülseroglandüler tularemi en sık görülen form olup deri lezyonu veya lokalize lenfadenopati şeklinde ortaya çıkar. Oküloglandüler tularemi konjunktiv ile birlikte preauriküler ve submandibular lenfadenopati ile seyeder. Orofaringeal tularemi kontamine su veya besinlerin alınması sonrasında eksudatif farenjit veya tonsillit şeklinde görülür. Tifoidal tularemi ise *F. tularensis* ile meydana gelen sistemik infeksiyondur. Sıklıkla yüksek ateş, baş ağrısı, myalji, kusma ve diyare ile seyeder. Tularemi pnömonisi ise ülseroglandüler veya tifoidal tip ile beraber görülür. Etken genellikle *F. tularensis* tip A'dır ve daha çok Kuzey Amerika'da görülmektedir. Primer tularemi pnömonisi mikroorganizmaların inhalasyonu sonrasında genellikle çiftçilerde, laboratuvar çalışanlarında ve çobanlarda görülmektedir (22). Yüksek ateş, baş ağrısı, kuru öksürük en sık görülen semptomlardır. Diğer toplumdaki gelişen pnömonilerden ayırımında öykü ve etken teması çok önemlidir (22).



## Radyoloji

Tularemi pnömonisinin radyolojik görünümü değişkenlik gösterir. Bazı olgularda multilober yamalı opasiteler görülürken, bazı olgularda ise unilober konsolidasyonlar bildirilmiştir (23). Plevral efüzyon ve hiler lenfadenopatiler sıklıkla görülmektedir. Tularemi pnömonisi birçok yönden akciğer tüberkülozunu taklit edebilir. Plevra sıvısının lenfositik karakterde oluşu ve sıvıdaki yüksek ADA değerleri tüberküloz plörezisi ile karışabilir. Plevra biyopsisinde her iki hastalıkta da granülomlar saptanabilir. Tularemi pnömonisi tıpkı tüberküloz gibi üst loblarda infiltrasyon veya miliyer tutulum yapabilir (23).

## Tanı

Kültürde  retilmesi zor bir bakteri olduğundan tanıda serolojik testlerden yararlanılır. ELİSA ile akut ve iyileşme dönemlerindeki IgG titrelerinde dört kat artış, akut mikroaglutinin titresinin 1:128 olması veya akut t p aglutinin titresinin 1:160 olması tularemi infeksiyonunu düşündürmelidir. Serolojik testler erken dönem tularemi tanısında yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenle kanda, lenf nodu aspirasyonlarında, ülser sürüntü örneklerinde PCR yöntemi ile de tanıya gidilebilir (21).

## Tedavi

Tularemi infeksiyonunun erken tanısı mortalite ve morbiditeyi önlemektedir. Tularemi pnömonisinde ilk seçenek aminoglikozidler olmalıdır. Streptomisin ve gentamisin bakterisidal etkisi kanıtlanmıştır. Streptomisinle %97 oranında k r saptanırken, bu oran gentamisinde %86'dır. Gentamisinde %6 oranında relaps gözlenirken, streptomisin alan olgularda relaps gözlenmemiştir (24). Streptomisin  nerilen dozu günde iki kez olmak üzere 7.5-15 mg/kg intramüsküler olarak önerilmektedir. Yedi-on günlük tedavi yeterlidir. Tetrasikin, siprofloksasin ve kloramfenikol de ikinci seçenek ilaçlar olarak kullanılabilir. Tularemi pnömonisi için kullanılacak ilaçlar ve dozları **Tablo 4**'te gösterilmiştir (22).

<b>Tablo 4.</b> Tularemi pnömonisi için kullanılacak ilaçlar ve dozları.				
İlaç	Tedavi dozu	Uygulama şekli	Uygulama süresi	Relaps oranı
<i>1. Seçenek</i>				
Streptomisin	7.5-15 mg/kg	2 x 1, IM	7-10 gün	Relaps yok
Gentamisin	5 mg/kg	1 x 1, IM/IV	7-10 gün	%6
<i>2. Seçenek</i>				
Doksisiklin	100 mg	2 x 1, IV	14 gün	%12
Kloramfenikol	15 mg/kg	4 x 1, IV	14 gün	%21
Siprofloksasin	400 mg	2 x 1, IV	10 gün	

Biyoterorizm tehdidi: Solunum yolu ile alınabilmesi ve çok düşük sayılarda bile enfeksiyon oluşturabilmesi biyolojik silah olarak kullanılmasının en önemli iki nedenidir. Geçmişte ABD ve Rusya *F. tularensis* içeren biyolojik silahların yapımı için birtakım programlar geliştirmişlerdir. Halen süren biyoterörizm tehdidi nedeniyle *F. tularensis* karşın efektif bir aşı arayışı sürmektedir. 1950'lerde geliştirilen canlı aşının tularemi semptomlarının hafif geçirilmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (22).

Zoonotik atipik pnömonilerin karakteristik özelliklerinin karşılaştırılması **Tablo 5**'te gösterilmektedir (25).

<b>Tablo 5. Zoonotik atipik pnömonilerin karakteristik özelliklerinin karşılaştırılması.</b>			
<b>Karakteristik özellikler</b>	<b>Psittakoz</b>	<b>Q ateşi</b>	<b>Tularemi</b>
<b>Semptomlar</b>			
Konfüzyon	-	±	-
Başağrısı	+	+	+
Myalji	+	+	+
Plöretik ağrı	±	±	±
<b>Bulgular</b>			
Döküntü	±	-	-
Farenjit	-	-	±
Hemoptizi	-	-	±
Lober konsolidasyon	+	+	+
Splenomegali	+	+	-
Relatif bradikardi	+	+	-
<b>Laboratuvar</b>			
Lökosit	↓	N ↑	N ↑
Akut trombositoz	-	+	-
Hiponatremi	±	±	±
Hipofosfatemi	-	-	-
AST, ALT ↑	+	+	-
Soğuk agglutininin ↓	-	±	-
<b>Akciğer grafisi</b>			
İnfiltrasyon	Yamalı/ konsolidasyon	Yamalı/ konsolidasyon	Oval infiltrasyonlar
Plevra sıvısı	-	-	-
<b>Tanısal testler</b>			
Kültür	-	-	-
Seroloji (spesifik)	KF	İFA	TA

KF: Kompleman fiksasyon, İFA: İmmün floresan antikor, TA: Tüp agglutinin.

## NON-ZOONOTİK ATİPİK PNÖMONİLER

### Mikoplazma Pnömonisi

Mikoplazma pnömonisi atipik pnömoninin en sık görülen formudur.

#### Etken

*Mycoplasma pneumoniae*.

#### Mikrobiyoloji

*Mycoplasma pneumoniae*, çok k c k, hücre duvarı olmayan, direk mukozal yüzeye tutunan bir bakteridir. Hücre duvarlarının olmaması beta laktam antibiyotiklere dirençli olmasına ve gram boyası almamasına neden olur. Hücre dışı bir patojendir, solunum yolu epiteline yapıŐarak canlılığını sürdürür. EPS'ın oluşması *M. pneumoniae*'nin oto-immüniteyi geliŐtirmesine bađlanmıŐtır (26).

#### Epidemiyoloji

*Mycoplasma pneumoniae* hem alt hem üst solunum yollarını etkiler. Dünyada dört-yedi yıl arasında endemi yaptığı bilinmektedir. İklim, mevsim ve coğrafik özellikler mikoplazma pnömonisi oluşumunda bir etken olarak sayılmasa bile ABD'de genellikle sonbaharda görüldüğü saptanmıştır. İnsandan insana damlacık yoluyla geçer. En sık çocuklarda ve geçen erişkinlerde görülür. Okullar, asker kıŐıllarında salgınlar yaptığı saptanmıştır. İnkübasyon periodu bir-üç hafta arasında değişebilir (26).

#### Klinik Tablo

TKP'lerin %40'ını oluşturur. En sık rastlanan semptom birkaç haftadır devam eden non-produktif öksürüktür. Daha sonra tabloya ateş, halsizlik ve başağrısı da eklenir. Oskültasyonda lokalize veya yaygın ronküsler veya raller de duylabilir. EPS'ın pulmoner semptomların önüne geçtiği de görülebilir. EPS'ın birden fazla olması prognozu belirleyen bir faktör olarak kabul edilir. *Mycoplasma pneumoniae* ile infekte %25 olguda EPS gözlenir. Santral sinir sistemi semptomları hayatı tehdit eden ve en sık görülen EPS bulgularıdır. *Mycoplasma pneumoniae*'nin ekstrapulmoner bulguları **Tablo 6**'da gösterilmiştir (26).

#### Radyoloji

*M. pneumoniae* pnömonisinin radyolojik görünümü çok değişken olabilir ve birçok hastalığı taklit edebilir. Genellikle unilateral perihiler veya alt lob yerleşimli diffüz retiküler infiltratlarla seyreder. Hiler lenfadenopati (LAP) eşlik edebilir. %10 olguda plevral efüzyon görülebilir (26).

#### Tanı

Serolojik inceleme *M. pneumoniae* pnömonisi tanısında en sık kullanılan yöntemdir. Serolojik olarak tanısı konmuş olguların sadece %30-60'nda kültür pozitifliği saptan-

<b>Tablo 6.</b> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> 'nin ekstrapulmoner bulguları.	
Nörolojik	Aseptik menenjit Meningoensefalit Periferel nöropati Kranial sinir paralizileri
İskelet sistemi	Artralji, myalji, Septik artrit Poliartrit
Hematolojik	Hemolitik anemi Trombotik trombositopenik purpura İntravasküler kuagülasyon
Kardiyovasküler	Miyokardit Perikardit Endokardit Perikardiyal efüzyon
Dermatolojik	Eritema nodozum Stevens Johnson Deri döküntüleri
Gastrointestinal	Diyare Pankreatit Hepatit
Renal	Akut glomerülo nefrit IgA nefropatisi Tübulo interstisyel nefrit

nabilmektedir. Serolojik testler nonspesifiktir. Serokonversiyonun veya dört katlık antikor titresindeki artışın gösterilmesi gerekir. Akut ve iyileşme dönemindeki hastaların serumlarında dört katlık titrasyon artışının gösterilmesi *M. pneumoniae* pnömonisi için altın standart kabul edilmektedir (26).

**Soğuk agglutininer:** Soğuk agglutinin oluşumu *M. pneumoniae*'ye karşı oluşan ilk humoral yanıttır. İnfeksiyonun ilk haftasında oluşmaya başlar, kaybolması iki-üç ay bulmaktadır. Bu otoantikörlerin saptanması kolay bir yol olabilir, ancak hastaların %50'sinde pozitif çıkmakla beraber birçok infeksiyonda da pozitifliği gösterilmiştir (EBV, CMV, *Klebsiella*, lenfoma).

**Kompleman fiksasyon (KF) yöntemi:** Erken IgM cevabını ölçer. Düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. KF testinde 1:64 titrasyon yeni *M. pneumoniae* infeksiyonu tanısını koydurabilmektedir.

**Enzim immünessey (EİA):** En güvenilir test olarak kabul edilmektedir. IgG ve IgM titrasyonlarını %92 duyarlılık ve %95 özgüllük ile ölçmektedir. Uygulaması basit ve hızlıdır.

## Kültür

Pahalı ve zaman alıcı bir yöntemdir. Duyarlılık %60'dır. Bu nedenlerden dolayı rutin tanı yöntemi olarak kullanılmamaktadır.

## PCR

Kültürdeki düşük duyarlılık ve uzun zamanda sonuçlanması, serolojik tanı için ise akut ve konvelesan dönemlerde serum toplanması gerekliliğinden dolayı PCR tanıda önemli bir araç haline gelmiştir. PCR'ın duyarlılığı çok yüksektir, aynı günde sonuç alınır, tek bir  rneğ'e ihtiyaç vardır.  l  organizmayı bile amplifiye edebilir. Histolojik dokularda da çalışılabilir (27).

PCR'ın yüksek duyarlılığına rağmen akut ve persistan infeksiyonları ayırmak için mutlaka serolojik testler yapılmalıdır.

Eğer bir olguda PCR pozitif, ancak seroloji negatif ise aşağıdaki üç olasılıktan bahsedilir (26).

1. Sağlıklı insanların %5-15'inde boğaz s r nt lerinde *M. pneumoniae* saptanmıştır. Aseptomatik taşıyıcılık infeksiyon sonrası meydana gelebilir veya inkübasyon periyodu sırasında saptanabilir.

2. Bağışıklığı baskılanmış olgular.

3. Erken antibiyotik tedavisi sırasında olabilir.

PCR (+), kültür (-), aseptomatik olgularda;

- İnfeksiyon sonrası mikroorganizmanın persistansı,
- Aseptomatik taşıyıcılıktan bahsedilebilir.

## Tedavi

*M. pneumoniae*'nin hücre duvarı olmadığından beta laktamlara ve glikopeptidlere dirençlidir. Tetrasikin, makrolid ve kinolonlara duyarlı bir mikroorganizmadır. En etkili antibiyotikler makrolidlerdir ve bakteriyostatik etkilidirler. Kinolonların bakterisidal etkileri mevcuttur. Gemifloksasin de kinolonlar ve tetrasiklin kadar etkili bulunmuştur. Klaritromisin 2 x 500 mg 10-14 gün tedavi için yeterli olmaktadır (28).

## Klamidya Pnömonisi

*Clamidya pneumoniae* TKP, farenjit, bronşit, sin zitet ve KOAH akut alevlenmesi gibi solunum yolu infeksiyonlarının sık nedenlerindedir (29). Ateroskleroz, multiple skleroz, astım, makuler dejenerasyon, alzheimer, kronik yorgunluk sendromu gibi hastalıklarla da ilişkilendirilmiştir.

## Etken

*Chlamydomphila pneumoniae*.

## Mikrobiyoloji

Klamidyalardan iç ve dış membranlarında hücre duvarları bulunur. Hücre duvarları daha az endotoksik olan lipopolisakaritlerden oluşmuştur. İkiye bölünerek ürerler. İlk izolasyonu 1983 yılında gerçekleşmiştir (30).

## Epidemioloji

Bu bakteri gelişmekte olan ülkelerde sık görülür. Önceden geçirilmiş enfeksiyona sekonder serolojik kanıt genç erişkinlerin %50'sinde, ileri yaşlıların ise %75'inde saptanmaktadır. Primer enfeksiyon genellikle okul çağı çocuklarda meydana gelirken, sekonder enfeksiyon erişkinlerde görülür. Erişkinlerde gelişen TKP'nin %3-10 nedenidir. ABD'de insidans 100/100.000 olarak saptanmaktadır. Klamidya enfeksiyonlarının mevsimle bir ilişkisi bulunmamıştır. *C. pneumoniae* pnömonisi insidansının dört yıllık döngülerle oluştuğu bildirilmektedir. Damlacık yolu ile bulaştığı düşünülmektedir. *C. pneumoniae* pnömonisinin huzurevlerinde, okullarda, kışlalarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (30,31).

## Klinik Tablo

İnkübasyon periyodu 21 gündür. Çoğu olgu asemptomatik seyreder. Klinik semptomlar nospesifiktir ve diğer atipik pnömoni etkenlerinin semptomlarından farklı değildir. Birçok olguda öncelikle larenjit görülmektedir. Larenjit ardından ateş, myalji, titreme ve öksürük başlar (32). Tedaviye rağmen geçmeyen haftalarca süren öksürük tipiktir. Astımı tetikleyebilir, kontrolünü güçleştirir. Yaşlı olgularda ciddi TKP nedenidir. Kistik fibrozisli olgularda respiratuar ataklara neden olur (33). Yoğun bakım yatışı gerektiren pnömonilerin %10'unu oluşturduğu bir çalışmada gösterilmiştir (34). Tek, subsegmental yamalı bir infiltrasyon *C. pneumoniae* pnömonisinin klasik radyolojik görünümüdür. Lober konsolidasyonlar, interstisyel infiltratlar, plevral sıvı, hiler adenopati daha az sıklıkla rastlanan radyolojik bulgulardır (30).

## Tanı

*C. pneumoniae* pnömonisi enfeksiyonunun tanısında altın standart kültürde üretilmesidir. Genellikle nazofarengeal sürüntüden tanı konulur. Serolojik testlerden en sık kullanılanlar KF, MIF yöntemi ve EİA yöntemidir. KF yönteminde klamidya türleri arasında ayırım yapılamaz, bu nedenle tercih edilmez. Tercih edilecek serolojik yöntem MIF'dir (duyarlılık %50-90). IgG titresinde dört kat artış ya da tek bir IgM pozitifliği/titre artışı (> 1/16) pozitif sonuç olarak kabul edilmektedir. PCR yönteminin duyarlılığı düşük olduğundan mutlaka bir serolojik yöntemle birlikte uygulanıp yorumlanmalıdır (30).

## Tedavi

Tetrasiklin, eritromisin ve doksisisiklin ilk tercih edilecek antibiyotiklerdir. Doz ve tedavi şekilleri **Tablo 7'**de gösterilmiştir (30). Yeni florokinolonların da etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (35).

Tablo 7. <i>C. pneumoniae</i> pnömonisinde tercih edilen antibiyotik doz ve süreleri.			
İlaç	Tedavi Dozu	Uygulama Şekli	Uygulama Süresi
Tetrasiklin	4 x 500 mg	Oral	14 gün
Doksisiklin	2 x 100 mg	Oral	14 gün
Eritromisin	4 x 500 mg	Oral	14 gün

## Lejyonella Pnömonisi

İlk olarak 1976'da Amerikan Lejyoner Toplantısı sonrasında ortaya çıkan solunum sistemi hastalığı ile tanımlanmıştır.

### Etken

*Legionella pneumophila*.

### Mikrobiyoloji

*Legionella* ailesinde 70'den fazla serotip bulunmaktadır. *Legionella pneumophila* serotipi insanlardaki infeksiyonların çoğundan sorumludur. *Legionella* küçük, zorunlu aerobik, gram negatif bir basildir. Kültürde flament z görünümde olmasında karşın dokuda gram negatif kokobasil şeklinde görülür.

Legionella kömür maya ekstraktı besi yerinde  rer. Giemsa boyamayla daha iyi görülür. En iyi saptama yöntemi monoklonal veya poliklonal immünfloresan antikor boyamadır. Solunum yolu sekresyonları ile çalışılırken monoklonal yöntem tercih edilmelidir. Lejyoner hastalığı legionellaya bağlı antikorların serumda akut ve konvelesan dönemdeki artışı ile de saptanabilir. Serokonversiyon dört-altı haftada meydana gelir. Solunum yolu sekresyonlarının monoklonal direk floresan yöntemi ile boyanması tanısaldır ancak tedavi ile test negatifleşebilir. İdrarda legionella antijenleri saptanabilir, serokonversiyon hastaların %50'sinden azında iki hafta içinde meydana gelir (36,37).

### Epidemiyoloji

Legionella türlerinin doğal yaşam alanı tatlı sulardır. Pnömoni genellikle yaz sonu ve erken sonbaharda meydana gelir. Sporadik olgular legionella ile enfekte su maruziyetinde oluşur (uçak yolculuğu, su birikintileri, şantiyeler). *Legionella*'ya bağlı hastane kaynaklı pnömoni salgınları da *Legionella* ile enfekte su maruziyetinde oluşur (buz küpleri, duş suları). *Legionella*'ya bağlı TKP'ler tüm yaşlarda görülmesine rağmen genellikle 50 yaş ve üzerinde siktir. İmmün yetmezlikli olgular risk altındadır (HIV, transplantasyon) (38).

### Klinik Tablo

Legionellaya bağlı TKP ve hastaneden kaynaklanan pnömoni (HKP) kliniği birbirine benzerdir. Diğer atipik pnömoniler gibi EPS ile karakterizedir (39). Daha çok akut baş-

langıçlıdır ve ciddi seyirlidir. Öksürük, balgam, nefes darlığı, plöretik göğüs ağrısı gibi nonspesifik semptomlarla başlar. Fizik muayenede raller duyulabilir. TKP'li bir olguda ekstrapulmoner semptomların varlığında, zoonotik maruziyet öyküsü alınmadığında ateş ile uyumsuz bradikardinin saptanması durumunda mutlaka Legionella pnömonisi düşünülmelidir. Ateş ve nabız ilişkisi ve rölatif bradikardi nedenleri **Tablo 8'** de gösterilmiştir (25).

Legionella pnömonisi'nin ektrapulmoner tutulumları ve bulguları **Tablo 9'** da gösterilmiştir.

<b>Tablo 8. Ateş ve nabız ilişkisi ve rölatif bradikardi nedenleri.</b>		
<b>Ateş Nabız İlişkisi</b>		
Vücut sıcaklığı (°C)	Uygun nabız (atım/dakika)	Rölatif bradikardi (atım/dakika)
41	150	< 140
40.5	140	< 130
40	130	< 120
39.4	120	< 110
38.8	110	< 100
<b>Rölatif Bradikardi Nedenleri</b>		
<b>İnfeksiyöz</b>	<b>Non-İnfeksiyöz</b>	
Lejnoner hastalığı Psittakoz Q ateşi Tifo Malarya Leptospiroz	Beta-blokerler Verapamil Diltiazem Lenfoma İlaç ateşi Santral sinir sistemi hastalıkları	

<b>Tablo 9. Legionella pnömonisinin ektrapulmoner tutulumları (25).</b>	
Santral sinir sistemi	Konfüzyon Baş ağrısı, Letarji, sersemlik
Üst solunum yolu	Vertigo
Kardiyak	Rölatif bradikardi Myokardit, endokardit
Gastrointestinal sistem	Diyare Karın ağrısı
Renal sistem	Mikroskopik hematüri Böbrek yetmezliği



## Radyoloji

Akciğer grafisi bulguları nonspesifiktir. Kavitasyon ve apse gelişimi nadirdir. En sık hızla progresyon gösteren asimetrik yamalı infiltrasyonlar gözlenir (40). *Legionella* pnömonisi akciğer tomografisinde sıklıkla perihiler bölgelerde, sınırları belirli, demarkasyon hatları oluşturan buzlu cam dansitesi şeklinde ortaya çıkar. Diğer tomografi bulguları bilateral diffüz interstisyel patern, ters halo belirtisi, mediastinal lenfadenopati ve az miktarda plevral sıvı olarak sayılabilir (41).

## Laboratuvar Bulguları

**Non-spesifik testler:** *Legionella* pnömonisini diğer TKP'den ayıran en önemli non-spesifik laboratuvar testleri açıklanamayan hipofosfatemi, artmış serum ferritin değerleri, transaminaz artışı ve mikroskopik hematüridir. Lökositoz hemen her hastada görülür. Lenfopeni de *Legionella* pnömonisinde sık görülen bir bulgudur ve uzamış lenfopeni kötü prognostik faktör olarak kabul edilir (25).

**Tanısal testler:** İFA testi en sık kullanılan tanısal testtir. İdrarda legionella antijeni erken dönemde pozitifleşir ve uzun süre idarda gösterilebilir. Sadece *L. pneumophila*'ya spesifiktir ve en kolay uygulanabilen, en hızlı sonuç veren testtir.

## Tanı

Lejener hastalığının tanısında klinik, nonspesifik laboratuvar ve radyolojik bulgular düşük özgüllüğe sahiptir. TKP hastasında EPS'ın varlığında, zoonoz maruziyet öyküsü yoksa relatif bradikardi, hipofosfatemi, artmış serum ferritin seviyeleri varlığında legionella tanı olasılığı fazladır.

## Tedavi

İlk *Legionella* salgınlarında makrolidler sıklıkla kullanılırken, daha sonra tetrasiklinler tercih edilmiş, sonrasında da doksisisiklin tetrasiklinin yerini almıştır. Rifampin tetrasiklin veya doksisisiklinle kombine edilerek kullanılmalıdır ancak tek doksisisiklin tedavisine bir üstünlüğü gösterilememiştir. Günümüzde ilk tercih edilecek antibiyotik yeni florokinolonlardır. Yeni florokinolonların tüm legionella türlerine karşı etkili olduğu saptanmıştır. *Legionella* pnömonisinde tedavi süresi iki haftadır (25).

Non-zoonotik atipik pnömonilerin karakteristik özellikleri **Tablo 10**'da tanısal testlerin özeti ise **Tablo 11**'de gösterilmiştir (25).

## VİRAL PNÖMONİLER

Viral pnömonileri de AP başlığı altında inceleyebiliriz. Bu bölümde bağışıklığı baskılanmamış olgularda en sık gözlenen CMV ve influenza pnömonileri anlatılacaktır.

<b>Tablo 10.</b> Non-zoonotik atipik pnömonilerin karakteristik özelliklerinin karşılaştırılması.			
<b>Karakteristik özellikler</b>	<b><i>M. pneumoniae</i></b>	<b><i>L. pneumophila</i></b>	<b><i>C. pneumoniae</i></b>
<b>Bulgular</b>			
Döküntü	± <sup>a</sup>	-	-
Farenjit	+	-	+
Hemoptizi	-	±	-
Wheezing	-	-	+
Lober konsolidasyon	-	±	-
Relatif bradikardi	-	+	-
<b>Laboratuvar</b>			
Lökosit	N, ↑		N ↑
Hiponatremi	-	+	-
Hipofosfatemi	-	+	-
AST, ALT ↑	-	+	-
CPK ↑	-	+	-
Soğuk agglutinin ↑	+	-	-
<b>Akciğer grafisi</b>			
İnfiltrasyon	Yamalı	Yamalı/ konsolidasyon	Sınırlı
Plevra sıvısı	±	±	-
<b>Tanısıl testler</b>			
Kültür	±	+	±
Seroloji	KF	İFA	KF
<i>Legionella</i> İFA		↑↑	
<i>Legionella</i> DFA	-	+	-
<i>Legionella</i> idrar antijeni		+	

a: Eritema multiforme, İFA: İndirek floresan antikor, DFA: Direk floresan antikor.

Tablo 11. Non-zoonotik atipik pnömonilerde tanısıl testler (25).			
Patojen	�rnek	Yeni Test	Altın standart
<i>Legionella</i>	İdrar Solunum sekresyonları Serum	Antijen testi NAAT	Kültür IgG, IgM
<i>Clamidy</i>	Solunum sekresyonları Serum	NAAT	Kültür IgG, IgM
Mikoplasma	Solunum sekresyonları Serum	NAAT	Kültür IgG, IgM

NAAT: Nükleik asit amplifikasyon tekniği.

## CMV Pnömonisi

Bağışıklığı baskılanmamış bir olguda ilk CMV pnömonisi 1968 yılında yayınlanmıştır (43).

## Mikrobiyoloji

CMV virüsü Herpesviridae ailesindedir, Sadece insan hücrelerinde ve ençok fibroblastlarda  rer. Üreme döngüleri yavaştır. Nükleus ve sitoplazmalarında inklüzyon cisimcikleri yer alır. Böbreklerden sonra en sık akciğerlerde enfeksiyona neden olur.

## Klinik Tablo

Bağışıklığı baskılanmamış olguda CMV pnömonisi kliniği değişkendir. Birçok hafif ve orta ağırlıktaki olgular gözden kaçar ve hafif grip olarak tanı alır. Ancak ciddi viral pnömoni olgularında CMV saptanabilir (44). Ağır olgular sıklıkla hastaneye yatışı ve ventilatör desteğini gerektirir. Bu olgular sıklıkla hipoksemi ile karşımıza çıkmaktadır. Bağışıklığı baskılanmamış olgularda viral pnömonilerde ağırlığı belirleyici faktör hipoksemisinin ağırlığı ve s residir. Bunu en iyi gösteren parametre alveolo-arteriyel oksijen gradientidir. Ağır olgularda bu değer 35'in üzerinde saptanır. Akciğer grafisi başlangıçta normaldir veya minimal nonspesifik bir infiltrasyon gözlenebilir, genellikle ayırıcı tanıda yardımcıdır. Öncelikle normal olan akciğer grafisinde daha sonradan bazalleri tutan bilateral yamalı interstisyel infiltratlar gözlenir. Bağışıklığı baskılanmamış bir olguda ağır bir TKP varlığında derin hipoksemi, artmış alveolo-arteriyel oksijen gradienti ve bilateral yamalı simetrik interstisyel infiltratlarda CMV pnömonisi mutlaka akılda tutulmalıdır (44).

## Tanı

### Klinik Tanı

Ağır TKP'li olgularda zoonotik bir temas veya seyahat öyküsü yokluğunda, başka nedenlerle açıklanamayan lökopeni, lenfopeni, trombositopeni ve hafif artmış transami-

nazların varlığında CMV pnömonisinden şüphelenilmeli ve gerekli laboratuvar testleri yapılmalıdır (43).

### Laboratuvar Tanısı

CMV solunum yolu sekresyonları, idrar gibi vücut sıvılarından izole edilebilir. Vücut sıvılarında veya biyopsi örneklerinde kültürde üretilirse infeksiyonu düşündürmekle beraber, primer CMV infeksiyonundan sonra bazı olgularda virusün idrarda uzun süre saptandığı gözlenmiştir. Bu nedenle CMV virüsü olan olgular dikkatli değerlendirilmelidir. Bağışıklığı baskılanmamış olgularda CMV virüs infeksiyonunu işaret ederken, bağışıklığı baskılanmışlarda virüsiye sık rastlanmaz. Buna karşılık viremi hem bağışıklığı baskılanmış hem de baskılanmamışlarda gözlenir (44). CMV kültürleri negatif olarak yorumlanmadan önce en az üç hafta bekletilmelidir. Hücre kültürlerinde CMV izolasyonu için CMV monoklonal antikorları kullanılır (44).

### Serolojik Testler

Yeni ve geçirilmiş CMV infeksiyonunu göstermede en sık kullanılan yöntemdir. Yeni CMV infeksiyonu tanısını koymak için CMV IgM titrasyonunda tek bir artış saptanması veya CMV IgG titresindeki dört kat artışı göstermek gereklidir.

### CMV Antijen Testleri

CMV semi-kantitatif antijenemi testi lenfositlerdeki CMV aktivasyonunu saptayan hızlı, duyarlı/özgül bir testtir. Düşük titre pozitif antijenemi asemptomatik infeksiyonu gösterir. CMV infeksiyonunun reaktivasyonunda ise antijen titreleri yüksektir veya giderek yükselir. Bağışıklığı baskılanmış olgularda ise düşük titreler bile infeksiyonu düşündürür.

### CMV PCR

Lenfositlerdeki CMV reaktivasyonunu gösteren çok duyarlı bir testtir. Ancak bu test asemptomatik, latent veya aktif infeksiyonu ayırt edemez. Bu nedenle seri kalitatif PCR ve semi-kantitatif CMV antijen titrelerinin birlikte değerlendirilmesi klinik olarak daha yararlı olabilir. Bağışıklığı baskılanmamış primer CMV'li TKP olgularında CMV PCR genellikle negatiftir.

### CMV Sitopatoloji

Aktif CMV infeksiyonu tanısı dokuda karakteristik hücre içi CMV inklüzyonlarının hematoksilin-eozin, giemsa, Wright veya Papanicolaou boyalarıyla gösterilmesiyle konulur (45). CMV pnömonisi, adenovirüs ve influenza pnömonilerinin ayırıcı özellikleri **Tablo 12'**de gösterilmiştir (44).

### Tedavi

Bağışıklığı baskılanmamış olgularda CMV infeksiyonu hafif veya orta şiddetlidir. Ancak bazı olgularda ciddi seyirli de olabilir. Tedavide her 12 saatte bir 5 mg/kg IV gansiklovir

<b>Tablo 12.</b> CMV pnömonisi, adenovirüs ve influenza pnömonilerinin ayırıcı özellikleri.			
<b>Karakteristik �zellikler</b>	<b>İnfluenza</b>	<b>Adenovirus</b>	<b>CMV</b>
<b>Semptomlar</b>			
Başlangıç	Akut	Akut	Subakut / akut
Myalji	+	±	±
Omuz/sırt ağrısı	+	-	-
<b>Bulgular</b>			
Ateş	+	+	+
Kuru �ks�r�k	+	±	±
Konjunktivada kızarıklık	±	±	-
Kanlı balgam	±	-	-
<b>Laboratuvar</b>			
Lökositoz	±	-	±
Lökopeni	±	+	±
Rölatif lenfopeni	+	+	±
Atipik lenfositler	-	±	±
Trombositopeni	+	+	±
Soğuk agglutininlerde hafif artış	±	±	±
Serum transaminazlarda hafif artış	±	±	+
Ağır hipoksemi	±	±	±
<b>Akciğer grafisi</b>			
İnfiltrasyon yok (erken dönem: < 48 saat)	+	+	+
Minimal infiltrasyon (erken dönem: < 48 saat)	+	+	+
Bilateral yamalı infiltrasyon (erken dönem: < 48 saat)	+	±	±
Fokal/segmental lobar infiltrasyon	-	+	-
<b>Tanısal testler</b>			
DFA testi	+	+	-
Yüksek adenoviral IgM titresi	-	+	-
Yüksek CMV IgM titresi	-	-	+
Pozitif CMV PCR	-	-	±
<b>Tanısal sitopatoloji</b>			
BAL	-	-	+
TBAB	-	+	+

AST/ALT: Aspartat aminotransferaz/alanin aminotransferaz; BAL: Bronkoalveoler lavaj; DFA: Direk floresan antikor; TBAB: Transbronşiyal akciğer biyopsisi.

tercih edilmelidir. Oral ekivalanı ise valgansiklovirdir. Valgansiklovir genelde idame ar-dışık tedavide kullanılır. Valgansiklovir 12 saatte bir 900 mg, 21 gün süre ile kullanılır. Bağışıklığı baskılanmamış olgularda gansiklovirle beraber valgansiklovir kullanımına gerek olmaz, çünkü olgular bir-iki haftada iyileşirler. Bu olgularda relapsı önlemek amacıyla tedavinin bir hafta uzatılması önerilir. Foskarnet diğer alternatif ilaçtır ancak nefrotoksiktir ve iv yoldan uygulanır. Bağışıklığı baskılanmamış olgularda ağır hastalık tablosunda bile çoğu zaman rejimdeki tedaviler ve tam dozları nadiren kullanılır (45).

## Prognoz

Bağışıklığı baskılanmamış olgularda hastalık ağır olsa bile prognoz iyidir. Birçok olgu tanı kesinleşmeden önce iyileşmektedir.

## İnfluenza Pnömonisi

İnfluenza kuşların ve memelilerin viral zoonozudur. Bebeklerde, ileri yaşta ve bağışıklığı baskılanmışlarda mortaldır. İnfluenza ilk olarak 1551'de tanımlanmıştır. H1N1 pandemisi 2009 yılında ilkbaharda Meksika'dan başlayarak ABD'ye ve tüm dünyaya yayılmıştır (46).

## Mikrobiyoloji

H1N1 virüsü bir influenza A virüsüdür. İnfluenza A virüsü ortomiksovirus ailesindedir. İnfluenza A virüsünün yüzeyindeki hemaglutinin (HA) glikoproteinleri ve nöraminidaz (NA) aglütininlerine göre subtiplere ayrılır. İnfluenza A'nın 16 farklı HA, 9 farklı NA subtipi mevcuttur. Ancak sadece 3 HA ve 2 NA subtipi epidemilere neden olur. Bu 3 HA subtipi H1, H2 ve H3, 2 NA subtipi ise N1 ve N2'dir. İnfluenza A'nın doğal konakçıları kuşlar, domuzlar, atlar ve insanlardır. İnsanlarda influenza virüsü respiratuar epitelyal hücrelerde replike olurken, avian influenza A virüsü ise respiratuar ve gastrointestinal epitelyal hücrelerde replike olur (45).

## Epidemiyoloji

İnfluenza virüsü damlacık yoluyla bulaşır. Genellikle kış aylarında görülme sıklığı artar. İn-kübasyon süresi yaklaşık iki gündür (bir-beş gün). Erken dönemde respiratuar sekresyon-larda yüksek miktarda virüs bulunur, bu nedenle bulaş fazladır. İnfluenza virüslerinin en önemli özellikleri antijenitelerinin sürekli değişmesidir. Bunu yüzey glikoproteinlerinde veya aminoasitlerde meydana gelen minör değişiklikler ile sağlarlar. Epidemiler her 6-10 yılda bir daha önce karşılaşılmayan ve antijenik değişime uğrayan virüsler tarafından oluşturulur. İnfluenza epidemileri kış aylarında meydana gelirken, influenza pandemisi yılın herhangi bir zamanında meydana gelebilir ve tüm yaş gruplarını etkiler. İnfluenza aynı zamanda nozokomiyal salgınlara da neden olabilir ve neden sıklıkla İnfluenza A'dır. H1N1 primer olarak damlacık yoluyla bulaşır, el-yüz ile bulaş daha az miktardadır. H5N1 ve H1N1 virüsleri uçak yolculuğunda çok sıklıkla yayılmaktadır (45).

## Klinik Tablo

İnfluzanın hafif ve orta klinik formunun diğer respiratuar virüslerden ayırımı oldukça g c­tür. H5N1 virüsünün mevsimsel bir yayılımı bulunmazken, H1N1 yaz ve kiş aylarında meydana gelir. Epidemileri ve pandemileri dışarıda tutarsak, influenza  c gün ile sınırlanabilen hafif bir solunum yolu infeksiyonu ile seyrederek. Pandemik influenza yüksek virulanslı suşlarla meydana geldiğinden mortalitesi yüksektir (46).

Ağır influenza A pnömonisi aniden başlayan 39 C ateş, titreme, yaygın kas ağrıları, halsizlik ve kuru öksürük ile karakterizedir. Pürülan balgam olması bakteriyel infeksiyonun eklendiğini gösterir. Miyalji genellikle boyun ve sırtta lokalizedir. Konjonktivalarda hiperemi daha çok H5N1'de gözlenir (45).

Laboratuvar bulgularında lenfopeni ve lökopeni görülebilir ancak nonspesifik bir bulgudur. Human İnfluenza A ve H5N1'de lökopeni varlığı ağır infeksiyonun habercisidir. Akciğer grafisi bulguları da nonspesifiktir. Erken dönemde normal gözlenirken 48 saat sonrası bilateral yamalı infiltrasyonlar gözlenebilir. Fokal konsolidasyon alanları gözlendiğinde *S. aureus* ile superinfeksiyon olasılığı değerlendirilmelidir (47). S perinfeksiyonu olan olgularda pürülan balgam, aralıklı yükselen ateş, siyanoz ve hipotansiyon sıklıkla görülür. Akciğer grafilerinde infiltrasyonlarda hızlı kavitasyon gelişebilir. Gastrointestinal semptomlar H5N1 ve H1N1 influenza virüslerinde insan influenza virüsüne göre daha sık g r l rlere. ALT ve AST, H5N1 ve H1N1 influenza virüslerinde yüksek saptanır. CPK da H1N1 influenza virüslerinde artar. Tüm influenza pnömonilerinde hipoksemi hastalığın ağırlığı ile ilişkilidir. İnterstisyumun virüs ile tutulumu difüzyon defektine neden olarak hipoksemiye meydana getirir. H5N1 ve H1N1 pnömonilerinden sonra veya sırasında nadiren de olsa bakteriyel pnömoni geliştiği gösterilmiştir. *S. aureus* ve *S. pneumoniae* en sık saptanan patojenlerdir (47,48). İnsan influenza virüsü, H1N1, H5N1 ve SARS virüslerinin karakteristik özellikleri ve ayırıcı  zellikleri **Tablo 13**'te gösterilmiştir (45).

## Laboratuvar Tanısı

Nazofarengeal sürüntü veya yıkamalar tanı için kullanılmaktadır. Nazal sekresyonlarda orofarengeal sekresyonlardan daha fazla virüs bulunduğu tespit edilmiştir. Floresan antikor (FA) testleri influenza tanısında en sık kullanılan ve en hızlı tanı sağlayan testtir. Nazofarengeal s r nt lerden viral antijenler saptanarak yapılırlar. Ancak bu testin negatif sonuçlanmasının H1N1 influenzasını ekarte ettirmedeği saptanmıştır. H1N1 influenza tanısı için en güvenilir test PCR'dir, ancak pandemilerde sınırlı olarak kullanılır. Bu nedenle H1N1 pnömonisi için bazı tanı kriterleri geliştirilmiştir (**Tablo 14**) (45).

## Tedavi

Oseltamivir ve zanamivir influenza tedavisinde tercih edilen ilaçlardır. Oseltamivir oral verilmesine rağmen zanamivir inhaler yolla uygulanmaktadır ki bu da kullanılmamını

<b>Tablo 13.</b> İnsan influenza virüsü, H1N1, H5N1 ve SARS virüslerinin karakteristik özellikleri.			
<b>Klinik özellikler</b>	<b>İnfluenza (insan/H1N1)</b>	<b>H5N1</b>	<b>SARS</b>
<b>Epidemiyoloji</b>			
<i>Maruziyet</i>			
İnfluenza	+	-	+
Kuş	-	+	+
Asya'ya seyahat	-	+	+
<i>İnkübasyon süresi</i>	1-4 gün	2-5 gün	2-10 gün
<b>Semptomlar</b>			
Ateş/titre	+	+	+
Halsizlik	+	-	-
Baş ağrısı/myalji	+	+	+
Kuru öksürük	+	+	-
Burun akıntısı	+	±	-
Hemoptizi	±	±	-
Nefes darlığı	+	+	±
Diyare	±	+	±
<b>Bulgular</b>			
Ateş > 39°C	+	+	±
Konjonktival hiperemi	+	+	+
<b>Labaratuvar</b>			
Lökopeni	±	+	-
Rölatif lenfopeni	+	+	+
ALT/AST yüksekliği	±	+	+
CPK yüksekliği	+	+	+
<b>Akciğer grafisi</b>			
Erken dönem: infilt yok/ minimal	+	+	+
Geç dönem: bilateral yamalı infiltratlar	+	+	+
Fokal segmenter/lober infiltratlar	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	+

a: Bakteriyel pnömoni yokluğunda, CPK: Kreatinine fosfokinaz; SARS: Severe acute respiratory syndrome.



<b>Tablo 14.</b> H1N1 pnömonisi tanı kriterleri.
<b>H1N1 pnömonisi kesin tanısı</b>
Kuru �ks�r�k, ateş > 39�C, akciğer grafisinde fokal segmenter/lobar infiltrasyon yokluğu ve aşağıdakilerden � 1 pozitif test <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hızlı İnfluenza A testi (+)</li> <li>• Respiratuar FA testi (+)</li> <li>• H1N1 için PCR (+)</li> </ul>
<b>H1N1 olası tanısı</b>
Ateş > 39�C, yaygın kas ağrıları, akciğer grafisinde fokal segmenter/lobar infiltrasyon yokluğu <b>VE</b> Negatif influenza testleri <b>VE</b> Aşağıdakilerden herhangi biri: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rölatif lenfopeni (başka nedenle açıklanamayan)</li> <li>• Trombositopeni (başka nedenle açıklanamayan)</li> <li>• Artmış AST/ALT</li> <li>• Artmış CPK</li> </ul>

kısıtlamaktadır. Ne yazık ki günümüzde oseltamivire direnç geliştiği gözlenmektedir ve özellikle H5N1'de kullanımı bu nedenle sınırlıdır. Oseltamivir H1N1 için en iyi seektir. Oseltamivirin kullanım süresi beş gün olmakla beraber ağır olgularda 10 güne kadar kullanılabilir (45,46). Ağır olgularda amantadin bronşiyollerdeki bronkodilatatör etkisinden yararlanılmak üzere oksijenasyonu düzeltmesi nedeniyle tercih edilebilir (48).

Komplikasyonlar ve prognoz: İnfluenza A'nın prognozu vir sun virulansına bağlıdır. Hafif ve orta ağırlıktaki olgular genellikle tedavisiz iyileşirler. Ancak influenza A ocuk ve ileri yaşta olan olgularda ölümcül seyredebilir. *S. aerius* ile komplike olan influenza A pnömonileri en ağır seyreden olgulardır ve prognozları çok kötüdür. İnfluenza A olgularının kardiyak komorbiditeleri mevcut ise prognozları kötü seyretmektedir. Genel olarak prognoz virulansa, olguların yaşına ve imm nitesine, kardiyopulmoner fonksiyonlarına ve komplikasyon gelişimine bağlı olarak değişmektedir. Ayrıca, lenfopeni, lökopeni ve hipokseminin süresi ve derecesi de prognostik faktörlerdendir (45,46).

#### **KAYNAKLAR**

1. Cunha CB. The Atypical Pneumonias: *Infect Dis Clin N Am* 2010;24:845-1066
2. Boermsa WG, Daniels JM, Lowernberg A, et al. Reliability of radiographic findings and the relation to etiologic agents in community-acquired pneumonia. *Respir Med* 2006;100:926-32.
3. Shapiro DS, Kenney SC, Johnson M, Davis CH, Knight ST, Wyrick PB. Brief report: Chlamydia psittaci endocarditis diagnosed by blood culture. *N Engl J Med*. 1992;326:1192-5.

4. Kaleta EF, Taday EM. Avian host range of *Chlamydophila* spp. based on isolation, antigen detection and serology. *Avian Pathol* 2003;32:435–61.
5. Gaede W, Reckling KF, Dresenkamp B, et al. *Chlamydophila psittaci* infections in humans during an outbreak of psittacosis from poultry in Germany. *Zoonoses Public Health* 2008;55:184–8.
6. Yung AP, Grayson ML. Psittacosis—a review of 135 cases. *Med J Aust* 1988;148:228–33.
7. Heddema ER, van Hannen EJ, Duim B, et al. An outbreak of psittacosis due to *Chlamydophila psittaci* genotype a in a veterinary teaching hospital. *J Med Microbiol* 2006;55:1571–5.
8. Korman TM, Turnidge JD, Grayson ML. Neurological complications of chlamydial infections: case report and review. *Clin Infect Dis* 1997;25:847–51.
9. Branley P, Speed B. Acute interstitial nephritis due to *Chlamydia psittaci*. *Aust N Z J Med* 1995;25:365.
10. Verweij PE, Meis JF, Eijk R, et al. Severe human psittacosis requiring artificial ventilation: case report and review. *Clin Infect Dis* 1995;20:440–2.
11. Wong KH, Skelton SK, Daugharty H. Utility of complement fixation and microimmunofluorescence assays for detecting serologic responses in patients with clinically diagnosed psittacosis. *J Clin Microbiol* 1994;32:2417–21.
12. Donati M, Rodriguez Fermepin M, Olmo A, et al. Comparative *in vitro* activity of moxifloxacin, minocycline, and azithromycin against *Chlamydia* spp. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:825–7.
13. Niki Y, Kimura M, Miyashita N, et al. *In vitro* and *in vivo* activities of azithromycin, a new azalide antibiotic, against *Chlamydia*. *Antimicrobial Agents Chemother* 1994;38:2296–9.
14. Zhou J, Qiu C, Cao XA, et al. Construction and immunogenicity of recombinant adenovirus expressing the major outer membrane protein (momp) of *Chlamydophila psittaci* in chicks. *Vaccine* 2007;25:6367–72.
15. Marrie TJ. Q Fever Pneumonia. *Infect Dis Clin N Am* 2010;24:27–41
16. Karwa M, Currie B, Kvetan V. Bioterrorism: preparing for the impossible or the improbable. *Crit Care Med* 2005;33:575–95.
17. Montes M, Cilla G, Vicente D, et al. Gipuzkoa, Basque Country, Spain, (1984–2004): a hyperendemic area of Q fever. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1078:129–32.
18. Baca OG, Paretzky D. Q fever and *Coxiella burnetii*: a model for host-parasite interaction. *Microbiol Rev* 1983;47:127–49.
19. Lai CH, Huang CK, Chin C, et al. Acute Q fever: an emerging and endemic disease in southern Taiwan. *Scand J Infect Dis* 2008;40:105–10.
20. Tissot-Dupont H, Raoult D, Brouqui P, et al. Epidemiologic features and clinical presentation of acute Q fever in hospitalized patients: 323 French cases. *Am J Med* 1992;93:427–34.
21. Titball RW, Sjostedt A. *Francisella tularensis*: an overview. *ASM News* 2003; 69:558–63.
22. Thomas LD, Schaffner W. Tularemia pneumonia. *Infect Dis Clin N Am* 2010;24:43–55
23. Rubin SA. Radiographic spectrum of pleuropulmonary tularemia. *AJR Am J Roentgenol* 1978;131:277- 81.
24. Enderlin G, Morales L, Jacobs RF, et al. Streptomycin and alternative agents for the treatment of tularemia: review of the literature. *Clin Infect Dis* 1994;19:42–7.

25. Cunha BA. Legionnaires' Disease: Clinical Differentiation from Typical and Other Atypical Pneumonias. *Infect Dis Clin N Am* 2010;24:73–105
26. Smith GL. Mycoplasma Pneumonia and its complications. *Infect Dis Clin N Am* 2010;24:57-60
27. Loens K, Ursi D, Goossens H, Ieven M. Molecular diagnosis of Mycoplasma pneumoniae respiratory tract infections. *J Clin Microbiol* 2003;41:4915-23.
28. Enderlin G, Morales L, Jacobs RF, et al. Streptomycin and alternative agents for the treatment of tularemia: review of the literature. *Clin Infect Dis* 1994;19:42–7.
29. Sopena N, Pedro-Botet ML, Sabria M, et al. Comparative study of community-acquired pneumonia caused by Streptococcus pneumoniae, Legionella pneumophila or Chlamydia pneumoniae. *Scand J Infect Dis* 2004;36:330.
30. Blasi F, Tarsia P, Aliberti S. Chlamydia pneumoniae. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:29.
31. Marston BJ, Plouffe JF, File TM Jr, et al. Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Results of a population-based active surveillance study in Ohio. The Community-Based Pneumonia Incidence Study Group. *Arch Intern Med* 1997;157:1709.
32. Johnson DH, Cunha BA. Atypical pneumonias. Clinical and extrapulmonary features of Chlamydia, Mycoplasma, and Legionella infections. *Postgrad Med* 1993;93:69.
33. Emre U, Bernius M, Roblin PM, et al. Chlamydia pneumoniae infection in patients with cystic fibrosis. *Clin Infect Dis* 1996;22:819.
34. Cosentini R, Blasi F, Racanelli R, et al. Severe community-acquired pneumonia: a possible role for Chlamydia pneumoniae. *Respiration* 1996;63:61.
35. Hammerschlag MR, Roblin PM. Microbiologic efficacy of moxifloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia due to Chlamydia pneumoniae. *Int J Antimicrob Agents* 2000;15:149.
36. Forbes BA, Sahn DF, Weissfeld AS. Legionella. In: Bailey & Scott's diagnostic microbiology. 12th edition. St. Louis (MO): Mosby Elsevier; 2007. p. 424–8.
37. Edelstein PH. State of the art lecture. Laboratory diagnosis of legionnaire's disease. In: Thornsberry C, Balows A, Feeley JC, et al, editors. Legionella: proceedings of the 2nd international symposium. Washington, DC: ASM Press; 1984. p. 3–5
38. Hendrickson SE, Neil M. Legionella pneumonia and HIV infection: a case report. *AIDS Read* 2004;14:267–70.
39. Diederer BMW. Legionella spp. and Legionnaires' disease. *J Infect* 2008;56: 1–12.
40. Coletta FS, Fein AM. Radiological manifestation of Legionella/Legionella-like organisms. *Semin Respir Infect* 1998;13:109–15.
41. Sakai F, Tokuda H, Goto H. Computed tomographic features of Legionella pneumophila pneumonia in 38 cases. *J Comput Assist Tomogr* 2007;31:125–31.
42. Carlstrom G, Alden J, Belfrage S, et al. Acquired cytomegalovirus infection. *Br Med J* 1968;2:521–5.
43. Rafailidis PI, Mourtzoukou E, Varbobitis IC, et al. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virology* 2008;5:47.
44. Cunha BA. Cytomegalovirus Pneumonia: Community-Acquired Pneumonia in Immunocompetent Hosts. *Infect Dis Clin N Am* 2010;24:147–158

45. Cunha BA. Swine Influenza(H1N1) Pneumonia: Clinical Considerations. *Infect Dis Clin N Am* 2010;24:203–228
46. Sym D, Patel PM, El-Chaar GM. Seasonal, avian and novel H1N1 influenza: prevention and treatment modalities. *Ann Pharmacother* 2009;43:2001–11.
47. Tacconelli E, De Angelis G. Pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: clinical features, diagnosis and management. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15:218–48.
48. Cunha BA. Amantadine may be lifesaving in severe influenza A. *Clin Infect Dis* 2006;43:1574–5.



# Yanıt Güçlüğü Gösteren Pnömoniler

Yusuf Aydemir

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya

## GİRİŞ

Pnömoni tedavisinde arzulanan; ampirik antibiyoterapi ile birkaç gün içerisinde klinik bulguların düzelmesi, ateş, lökosit sayısı ve CRP değerlerinin düşmesi ve birinci haftanın sonunda radyolojik gerilemenin görülmesidir. Ancak bu ideal durum her zaman gözlemez. Uygun olarak başlanmış ampirik antibiyotik tedavisine rağmen, yatırılarak tedavi edilen hastalarda, %6-15 arasında klinik yanıtızlık oranları bildirilmiştir (1,3). Tedavi yanıtızlığı mortalite oranı artışı için bağımsız risk faktörüdür.

## TANIMLAMALAR

### Rezolüsyonu Gecikmiş Pnömoni

Daha çok radyolojik olarak gerilemeyen veya yavaş gerileyen pnömonileri tanımlar. Pnömonilerde radyolojik rezolüsyon değişkendir. Tedaviden birkaç gün sonra akciğer grafisinde lezyonların sebat etmesi ve hatta artması olağandışı bir durum değildir. Radyolojik lezyonlar devam etse bile, klinik semptomların azalması, ateş ve lökosit değerlerinin düşmesi, tedaviye yanıtın daha güçlü göstergesidir. O halde radyolojik lezyonlara bakarak tedavi başarısızlığından söz etmek doğru değildir ve ileri tanısal inceleme kararında belirleyici olan en önemli etken tedaviye klinik yanıtıdır (1).

### Tedaviye Yanıtız Pnömoni

Başlangıç antibiyoterapisinin 72 saat sonrasında yanıt yokluğu veya klinik stabilitenin sağlanamaması durumudur. Klinik stabilitenin sağlanamamasına etki eden birçok faktör vardır ve bunlar arasında en önemlisi başlangıçtaki pnömoninin ağırlığıdır. Başlangıç değerlendirmesinde komorbiditenin eşlik ettiği ağır pnömonilerde klinik düzelme için daha uzun süreye ihtiyaç vardır. “Ne zamana kadar klinik bulguların düzelmesi

beklenmeli” veya “invaziv girişimler ne zamana kadar ertelenmeli” sorularına kesin cevap vermek güçtür. Genel olarak hafif-orta pnömonilerde ortalama üç günde, ağır pnömonilerde ise ortalama beş-sekiz günde klinik stabilitenin sağlanması beklenir (1,4). Klinik stabilitenin değerlendirilmesinde kullanılan parametreler **Tablo 1**'de verilmiştir.

<b>Tablo 1.</b> Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan parametreler.	
Sistolik kan basıncı	≥ 90 mm/Hg
Kalp hızı	≤ 100/dakika
Solunum sayısı	≤ 24-22/dakika
Ateş	≤ 37.8°C
Oksijen saturasyonu	Symbol %90
Mental durum	Normal
Oral alım	Yeterli

## Progresif Pnömoni

Antimikrobiyal tedavinin başlamasından en az 72 saat sonra solunum desteği gerektiren akut solunum yetmezliği ve/veya septik şok gelişimi şeklinde klinik kötüleşme olarak tanımlanır. Başlangıç tedavisi sonrası gözlenen solunum yetmezliği veya hipotansiyon daha çok araya giren komplikasyonlar, altta yatan hastalığın kötüleşmesi veya nozokomiyal süperinfeksiyon ile ilişkilidir (1).

## RİSK FAKTÖRLERİ

Tedavi yanıtı olabilecek hastaların önceden tahmin edilebilmesi, başlangıç antibiyoterapinin dikkatli seçimini ve tanınal ileri mikrobiyolojik çalışmaların erken yapılmasını sağlaması açısından oldukça önemlidir. Yaşlı, komorbid hastalığı olan ve bağımsızlığı baskılanmış hastalarda klinik düzelleme daha yavaş olabilir. Ayrıca, *Legionella* pnömonisinde ve bakteriyemi varlığında da iyileşme yavaştır. Bu durumlarda seri radyolojik takip ve yakın klinik gözlem ile daha konservatif yaklaşım önerilir. Akciğer grafisi tabiki plevral sıvı (PS), ampiyem ve yeni infiltrasyon gelişiminin gözlenmesi açısından önemlidir. PS sıklıkla tedavi yetersizliği ile ilişkilidir ve torasentez yapılarak ampiyemin dışlanması gerekir. Başlangıçtaki infeksiyonun şiddeti, konakçıya ait faktörler, sebep olan mikroorganizmaya ait faktörler ve tedaviye ait faktörler, tedavi yanıtı için risk oluşturabilmektedir (**Tablo 2**) (4).

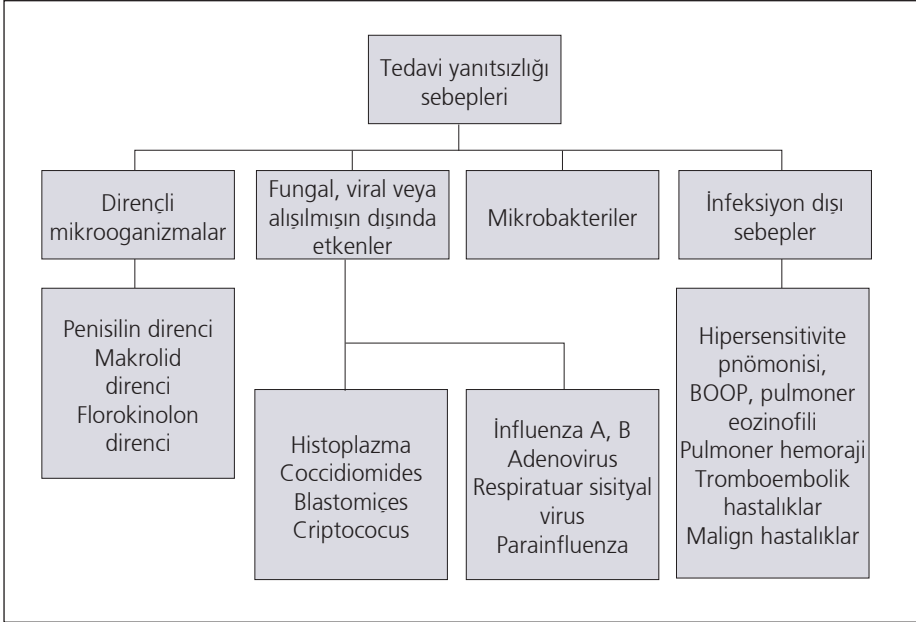
Sadece toplumdan kazanılmış pnömonileri kapsayan bir çalışmada hastaların %11'inde başlangıç tedavisine yetersizlik belirlenmiş, sigara içen (%65), alkolik (%31) ve komorbiditesi olan (%71) hastalarda tedavi yetersizliği daha fazla bulunmuş, en sık %45 ile pulmoner, ardından DM ve nörolojik komorbiditeler bildirilmiştir (2).

## TEDAVİYE YANITSIZLIK NEDENLERİ

Pnömonilerde tedaviye yanıtı olmasının olası nedenleri **Şekil 1**'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** Tedavi yetersizliği ile ilişkili risk faktörleri.

- Başlangıç yüksek PSI skoru
- *Legionella* pnömonisi
- Gram-negatif pnömoniler
- MRSA pnömonisi
- Mikst infeksiyon etyolojisi
- Multilober tutulum
- Kavitasyon
- Plevral effüzyon/ampiyem
- Aspirasyon pnömonisi
- Lökopeni
- Eşlik eden karaciğer hastalığı, nörolojik hastalık, kanser
- Uygunsuz tedavi/kılavuz dışı tedavi

**Şekil 1.** Yanıt güçlüğü'nün olası nedenleri.

## Yanlış Tanı

Tedaviye yanıtısız hastalar dikkatle değerlendirildiğinde, bu hastaların yaklaşık %20'sinde pnömoni dışında diğer hastalıklar tespit edilmiştir (1). Konjestif kalp yetmezliği ve volüm yüklenmesi sıklıkla pnömoni ile karışabilir. Bunun yanında akciğer kanseri, pulmoner fibrosis ve infarktların da dışlanması gerekir. Hastalar eozinofilik ve interstisyel akciğer hastalıkları, hipersensitivite pnömonileri ve ilaç akciğeri yönünden yeniden değerlendirilmelidir (1).



## Alışılmışın Dışında Mikroorganizmalar

Epidemiyolojik veriler incelendiğinde alışılmışın dışında, nadir görülen çok sayıda pnömoni etkeni bildirilmiştir (**Tablo 3**) (5). Ancak pnömonilerde tedavi yanıtızlığına neden olabilen bu durum, uygun olmayan antibiyotik seçiminden veya yetersiz konak yanıtından çok daha az sıklıkta görülmektedir (6).

**Tablo 3.** Alışılmışın dışında pnömoni etkenleri.

	Kaynak
<i>Coxiella burnetti</i>	Koyun, keçi, sığır, kedi
<i>Tularemi</i>	Tavşan, kene
<i>Leptospirozis</i>	Fare
<i>Hantavirus</i>	Fare
Psittakoz	Kuş
<i>Nocardia</i>	Steroid tedavisi
<i>Aspergillus</i>	Steroid tedavisi
<i>P. jiroveci</i>	Bağışıklık baskılanması
Mantarlar	Seyahat yks
<i>B. pseudomallei</i>	Seyahat yks

## Dirençli Mikroorganizmalar

*S. pneumonia*: Penisilin dirençli pnömokok oranı Avrupa lkelerinde %6-58 arasinda değişmektedir. Bu durumun klinik önemi penisilin dirençli suşların aynı zamanda makrolid direncinin de daha yüksek olmasıyla ilişkilidir. Yeni kinolonlarda ise pnömokok direnci %5'in altındadır. Sefalosporinler için cefotaxim ve ceftriaxon ile bakteriyolojik başarısızlık kanıtı yok iken, in vitro çalışmalarda oral cefalotin, cefaclor, cefixim ve cefbutenin penisilin dirençli pnmokoklara etkisiz olabileceği gösterilmiştir. Mevcut verilere göre makrolid ve florokinolon (zellikle levofloxacin) direnci tedavi başarısızlığına neden olabilir (1).

*S. aureus*: *S. aureus* toplum kökenli pnömonilerin sık bir sebebi değildir (%1-5). Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ise pnömonide diğer infeksiyon bölgelerine oranla oldukça nadirdir. Daha çok çocuklarda hızla ilerleyen ve ARDS'ye giden nekrotizan pnömoni şeklinde görülür. Genelde MRSA vankomisin, linezolid, klindamisin, TMP-SMX, rifampisin ve tigesikline duyarlıdır. Nekrotizan pnömonide vankomisinin akciğer dokusuna penetrasyonu daha az olduğundan linezolid daha iyi bir seçenek

gibi görünmektedir (7). Nitekim İngiliz Toraks Derneği (BTS) raporunda dirençli *S. aureus* pnömonisinde linezolid, klindamisin ve rifampisin kombinasyonu önerilmektedir (8).

*A. baumannii*: *A. baumannii* hastane kaynaklı yanıtız pnömonilerin sık sebebidir, ancak toplum kökenli pnömonilerde çok nadirdir. Daha çok yaşlı, düşkün, sigara içici, alkolik, KOAH, DM, organ yetmezliği ve malignite gibi komorbiditelerin eşlik ettiği hastalarda görülür. Yüksek mortaliteye (%60) sahiptir. Bakteriyemi ARDS ve dissemine intravasvüler koagülopatiyeye neden olabilir. Radyolojik olarak lobar konsolidasyon veya abse şeklinde görülebilir. Genellikle dirençlidir ve antibiyogram sonucuna göre aminoglikozid + ceftazidim, tikarsilin-klavulonat veya imipenem-karbapenem verilir (7).

## KOMPLİKASYONLAR

*Plevral sıvı (PS)*: PS bakteriyel pnömonilerde %36-57 arasında değişen oranlarda gelişir. Yeterli antibiyotik tedavisine rağmen ateşin ve göğüs ağrısının devam ettiği hastalarda PS radyolojik olarak değerlendirilmelidir. PS'lerin büyük kısmı tek başına antibiyotik tedavisi ile geriler, ancak yanıt yetersizliğinde mutlaka torasentez yapılmalıdır. Komplike PS durumlarında (bulanık görünüm, pH < 7.20, LDH > 1000 U, glukoz < 40 mg/dL) erken ve etkili plevral drenaj gerekir. Torasentez ve göğüs tüpü uygulamasında gecikme olması uzun yatış süresi, artmış maliyet ve mortalite ile ilişkilidir (8).

**Akciğer absesi**: Toplum kökenli pnömonilerin nadir bir komplikasyonudur. Genellikle düşkün, alkolik, aspire eden hastalarda görülür. İnfeksiyondan sıklıkla anaerobik bakteriler, *S. aureus*, gram-negatif enterik basiller ve ağız hijyeni bozuk hastalarda *S. milleri* sorumludur. Uzun süreli anaerobik etkili antibiyotik tedavisi gerektirir. Tedavi süresi ile ilgili yeterli kanıt yoktur ve altı haftayı geçen tedavilerde cerrahi drenaj gerekir (8).

## ETYOLOJİ

Bir çalışmada hastaların ancak %65'inde tedavi yanıtızlığının etyolojik nedeni belirlenebilmiş; hastaların %22'sinde nozokomiyal süperinfeksiyon, %20'sinde infeksiyon dışı sebepler (malignite, interstisyel hastalık, kalp hastalığı ve yabancı cisim aspirasyonu), %12'sinde ampiyem tesbit edilmiş, %12 hastada ise sonraki değerlendirmede başlangıçta izole edilen mikrobiyal ajanın aynısı saptanmıştır (2).

Tedavi yanıtızlığının erken veya geç olması ile klinik kötüleşme olup olmasına göre etyoloji (**Tablo 4**)'te özetlenmiştir (1).

## TEDAVİ YANITSIZLIĞINDA KLİNİK YAKLAŞIM

Öncelikle hastanın öyküsünün seyahat, hayvan ve allerjen teması, ilaç kullanımı, işyeri ortamı ve seksüel hikâyesini kapsayacak şekilde derinleştirilmesi ve bağışıklık durumunun yeniden gözden geçirilmesi gerekir.

Tablo 4. Yanıt güçlüğü çekilen pnömonilerde klinik duruma göre etyoloji.		
	Erken < 72/s	Normal Yanıt
Düzelme yok veya gecikmiş yanıt	Geç	Dirençli mikroorganizmalar Alışılmadık mikroorganizmalar Parapnömonik effüzyon veya ampiyem Noninfeksiyöz durumlar: Pulmoner embolizm Konjestif kalp yetmezliği BOOP Vaskülitler İlaç akciğeri
Progresyon veya klinik kötüleşme	Erken	Dirençli mikroorganizmalar Başlangıçta hastalığın ağırlığı Ampiyem, endokardit, menenjit, artrit Yanlış tanı ARDS Aspirasyon Pulmoner embolizm
	Geç	Komorbid hastalığın alevlenmesi: Böbrek yetmezliği Myokard infarktüsü Pulmoner embolizm Nozokomiyal süperinfeksiyon

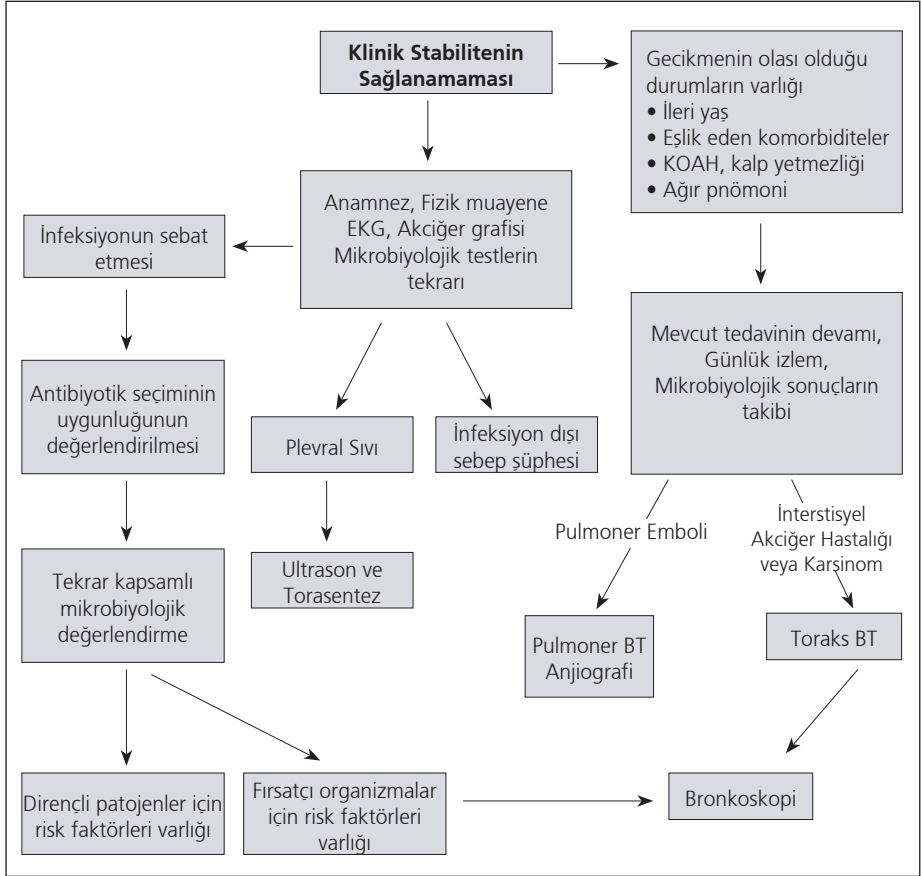
Kan kültürleri, tekrarlayan balgam kültürleri, pnömokok ve *Legionella* için idrar antijen testlerini de içeren etkene yönelik daha fazla mikrobiyolojik tanısal çalışmalar yapılmalıdır.

İnfeksiyon dışı etkenler yeniden değerlendirilmeli ve dışlanmalıdır. Bunun için toraksın bilgisayarlı tomografisi ve yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YRBT) görüntülerinin deneyimli klinisyen veya radyolog tarafından incelenmesi; varsa eski tarihli grafilerin elde edilmesi önemli tanısal bilgi sağlayabilir. Prokalsitonin düzeyi infeksiyon dışı nedenleri dışlamada yardımcı olabilir (9).

Sonraki adım mikobakteriyel veya fungal etkenlerin dışlanması olmalıdır. Özellikle tüberküloz klinik, laboratuvar ve radyolojik olarak pnömoniyi taklit edebilir. Balgamda ARB yayma ve kültür tüm hastalarda gönderilmelidir. Fungal infeksiyon şüphesi varlığında idrar, serum, BAL sıvısı ve doku örneklerinde antijen tesbiti, kültür, seroloji, PCR ve histopatolojik incelemeler gibi tanısal işlemler yapılmalıdır (10).

Dirençli mikroorganizmalar ile oluşan infeksiyonlar giderek artan sıklıkta tedavi yetersizliğine sebep olmaktadır. Pnömokok, *S. aureus*, *Pseudomonas*, gram-negatif bakte-

riler ve *Acinetobacter* infeksiyonlarında antibiyotik direnci yüksektir. Eğer başlangıçta alınan kültürler ile etiyolojik ajan tespit edilmişse, antibiyogram sonuçları değerlendirilmeli, etken tesbit edilememişse yeniden örnekleme yapılarak etken izolasyonu ve direnç testleri sağlanmaya çalışılmalıdır. Tedaviye yanıtız pnömonilere klinik yaklaşım **Şekil 2**'de verilmiştir (11).



**Şekil 2.** Tedaviye yanıtız pnömonilerin değerlendirilmesi ve yönetimi için algoritma.

## TANI YÖNTEMLERİ

Tedaviye yanıtız 49 hastanın incelendiği bir çalışmada numune yerine göre pozitiflik oranları; kan kültüründe %6, plevra sıvısında %12, serolojiyle %11, balgamda %17, trakeobronşial aspirat %41, BAL %40, korunmuş fırça biopsi %42 ve transbronşiyal biopsi ile %57 olarak bulunmuştur (2).

## Bilgisayarlı Tomografi

BT bazı spesifik mikroorganizmaları düşündürmede, abse ve ampiyem gibi komplikasyonların değerlendirilmesinde, Wegener granülomatozu, kaposi sarkom ve hemorajik metastazlar gibi infeksiyon dışı nedenleri göstermede oldukça yararlı bilgiler verir. Lober konsolidasyon, kavite ve PS daha çok bakteriyel etolojiyi, diffüz parankimal infiltrasyon ise Legionella veya viral etolojiyi düşündürür. *P. jiroveci* sıklıkla buzlu cam görünümü ve interstisyel tutulum şeklinde gözlenir. Nodüller ve kavitasyon tüberküloz dışında *Nocardia*'ya ait olabilir. Diffüz veya mikst interstisyel infiltrasyonlar virus ya da *M. pneumoniae* pnömonisini akla getirmelidir. Plevraya yakın buzlu cam görünümü, etrafında halo olan nodüller *Aspergillus* veya mucor infeksiyonunu gösterir. Benzer nodüler görünüm, *Candida* veya citomegalovirus nedeniyle de olabilir (6).

## Moleküler Tanı Yöntemleri

Rutin kültür ve serolojik yöntemlerle pnömonilerin yaklaşık yarısında etken saptanamamaktadır (5,9). Bunun sebepleri arasında kültür ortamının seçiciliği nedeniyle birden fazla bakterinin üremesinin engellenmesi, etkenin üretilmesinde ve yorumlanmasında zorluklar, farklı etkenler için farklı besiyerleri kullanma gerekliliği, özellikle antibiyotik kullanan hastalarda duyarlılık ve özgüllüğün düşük olması ve sonuçlar için kültürde en az iki güne, serolojik testlerde ise 15 güne ihtiyaç olması sayılabilir. Son yıllarda alt solunum yolu infeksiyonlarında da güvenilirliği gösterilmiş bir moleküler tanı yöntemi olan multiplex polimeraz zincir reaksiyonu (multiplex PCR)'ın kullanımı giderek artmaktadır. PCR yönteminin kültüre göre en belirgin avantajları; çok az miktardaki mikroorganizmanın DNA veya RNA'sının çoğaltılmasına dayanan bir yöntem olması nedeniyle canlı organizmaya ihtiyaç duymaması ve böylelikle antibiyotik kullanımından etkilenmemesi, çoklu mikroorganizmaların gösterilmesinde daha duyarlı oluşu ve hızlı sonuç vermesidir. Konvansiyonel yöntemlerle varlığı gösterilemeyen rinovirus, koronavirüs, metapnömovirus gibi solunum sistemi virusları PCR ile gösterilebilir. Ayrıca serolojik yöntemlerle geç sonuç alınan atipik etkenler de PCR ile birkaç saat içinde izole edilebilir (12,15). Yüksek maliyeti nedeniyle rutin olarak kullanılmamasına rağmen, yanıt güçlüğü gösteren pnömonilerde "multiplex PCR" etken izolasyonu için önerilmektedir.

## Bronkoalveoler Lavaj (BAL)

Bronkoskopik yöntemler içinde, özellikle kolonizasyonu dışlayacak şekilde koloni sayımının yapılabilirdiği laboratuvarlar için, etyolojik etken belirlenmesinde tanısal duyarlılığı arttırdığı gösterilmiştir. Radyolojik olarak belirlenen lob veya segmente, direkt olarak girilerek elde edilen örnekler oldukça değerli olsa da; kontaminasyon ihtimalini en aza indiren korunmuş fırça yöntemi tercih edilmelidir. BAL'da yapılan mikrobiyolojik ve mikrobiyolojik olmayan çalışmalar önemli tanısal veriler sağlar. BAL sıvısı hücre sayımı infeksiyon dışı nedenlerin ayırıcı tanısında yararlıdır. Eozinofil sayısının > %20 olması

pulmoner eozinofili, ilaç akciğeri, fungal infeksiyon gibi durumları değerlendirmede oldukça önemlidir. Kan veya > %20 üzerinde hemosiderin yüklü makrofajların olması pulmoner hemorajilerde tanısaldır. Hipersensitivite pnömonisi, sarkoidoz veya pulmoner fibrozisde lenfosit sayısı artmış bulunur. Malign hücrelerin görülmesi de tanısaldır. BAL sıvısının gram boyaması hızlı ve yararlı bilgiler verir (6). BAL'da özellikle PCR ile yapılan mikrobiyolojik çalışmalar ve bunun yanında mikobakteri, legionella, mantar ve viral kültürler tanı olasılığını artırır (16).

### Transbronşiyal Biyopsi (TBB)

TBB'nin endikasyonu ve tanısıl değeri halen açık değildir. Enfeksiyon dışı nedenlerden malignite, broşiolitis obliterans organize pnömoni ve Histiositosis X tanınmasında kısmi yararları gösterilmiştir (2).

### Açık Akciğer Biyopsisi

Diğer tüm tanı yöntemleri ile sonuç alınamayan seçilmiş hastalarda açık akciğer biyopsisi yapılabilir (17).

### TEDAVİ YÖNETİMİ

Ayaktan tedavi edilen hastalarda, üçüncü günün sonunda klinik düzelme olmazsa, hasta yatırılmalı veya antibiyotik değiştirilmelidir (1). Klinik durumu iyi olan hastalarda radyolojik düzelme altı haftayı bulabilir (18). Bu süre aşıldığında BT ve bronkoskopi endikasyonu vardır. Kılavuzlara uygun başlanmış olan antibiyotik tedavisinin ilk 72 saat içerisinde değiştirilmesi, ağır klinik bozulma olmadıkça önerilmez. Bu süre sonunda yeniden yapılan değerlendirme ile seçilen antibiyotik rejimi sıklıkla dirençli olan *S. pneumonia*, *S. aureus*, *P. aereginosa* ve anaeroblari kapsayan geniş spektruma sahip olmalıdır. Tedavi antipseudomal  $\beta$ -laktamlar (cefepim, ceftazidim, imipenem, meropenem, piperasilin/tazobaktam) ve florokinolonları içermelidir. MRSA varlığında rejim antibiyotik duyarlılık testlerine göre linezolid, vankomisin, klindamisin veya kombine olarak rifampisin içermelidir (8). Ağır KOAH'lı ve uzun süre steroid kullanan ya da bağışıklığı baskılanmış olan hastalarda tedavi *Aspergillus*'u da kapsamalidir. Yeni tedavi rejimi ile yanıt güçlüğü devam ediyorsa bronkoskopi ile örnekleme yapılmalı ve etken izole edilerek antibiyogram sonucuna göre tedavi yönlendirilmelidir. İzole edilen etkenin özgün tedavi **Tablo 5**'te verilmiştir (1).

Klinik pratikte yaygın olarak kullanılmasına rağmen, kortikosteroidlerin yanıt güçlüğü çeken pnömonilerde yararlı olduğuna dair kanıt yoktur (11). Kriptojenik organize pnömoni veya eozinofilik pnömoni gibi steroide duyarlı durumlar dışında kullanımı önerilmez.

### PROGNOZ

Tedavi yanıtızlığı mortalitenin bağımsız risk faktörüdür. Tedavi yetersizliğinin mortaliteyi 11 kat artırdığı gösterilmiştir. Toplum kökenli pnömonilerde tedavi yetersizliği du-

**Tablo 5.** IDSA/ATS önerilerine göre etkene yönelik özgün tedavi.

Organizma	Önerilen antimikrobiyal	Alternatif antimikrobiyal
Penisilin dirençli <i>S. pneumonia</i>	Sefotaksim, Seftriakson, Fluorokinolon	Vankomisin, Linezolid, yüksek doz Amoksisilin
Legionella	Fluorokinolon, Azitromisin	Doksisisiklin
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Antipseudomonal $\beta$ -laktam + (Siprofloksasin/ Levofloksasin veya aminoglikozid)	Aminoglikozid +(Siprofloksasin/ Levofloksasin)
<i>Enterobacteriaceae</i>	Üçüncü kuşak Sefalosporin, Karbapenem	$\beta$ -Laktam/ $\beta$ -laktamaz inhibitorü, Fluorokinolon
MRSA	Vankomisin veya Linezolid	TMP-SMX
<i>Acinetobacter</i>	Karbapenem, Colistin, Rifampisin	Sefalosporin-aminoglikozid, ampisillin-sulbaktam (yüksek doz)
Anaerob (aspirasyon)	$\beta$ -Laktam/ $\beta$ -laktamaz inhibitor, Klindamisin	Karbapenem
<i>Chlamydia psittaci</i>	Tetrasiklin	Makrolid
<i>Coxiella burnetii</i>	Tetrasiklin	Makrolid
<i>Bordetella pertussis</i>	Makrolid	TMP-SMX
<i>Francisella tularensis</i>	Doksisisiklin	Gentamisin, Streptomisin
<i>Yersinia pestis</i>	Streptomisin, Gentamisin	Doksisisiklin, Fluorokinolon
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	Karbapenem, Seftazadim	Fluorokinolon, TMP-SMX
İnfluenza virüs	Oseltamivir veya Zanamivir	
<i>Coccidioides</i>	İtrakonazol, flukonazol	Amfoterisin B
<i>Histoplasmosis</i>	İtrakonazol	Amfoterisin B
<i>Blastomycosis</i>	İtrakonazol	Amfoterisin B

rumunda mortalite, sebebe bağlı olarak değişmekle birlikte, %25-43 arasında bildirilmiştir. Nozokomiyal infeksiyonlarda ise %80'in üzerindedir. Erken tedavi başarısızlığı olan hastalarda mortalite, geç tedavi başarısızlığına oranla daha yüksek bulunmuştur. (%30'a %17) (2,4).

## GELECEKTEKİ DURUM

Gelecekte özellikle mikrobiyolojik moleküler tanı yöntemlerinin gelişmesi, yaygınlaşması ve ucuzlaması beklenmektedir. Halen multiplex PCR yöntemi ile kan kültürlerinde, tek bir örnekte, 300'ün üzerinde bakteriyel/fungal mikroorganizmanın üç-dört

saat gibi kısa bir süre içerisinde isimlendirilmesi mümkün olmaktadır. Solunum yolu örneklerinde ise sık görülen 10-12 kadar bakteriyel ve viral etken tek seferde tesbit edilmektedir. Bu yöntemlerin maliyet etkin hale getirilmesi, pnömonilerde direkt patojene yönelik tedavi ile yanıtızlık ve tedavi başarısızlığı oranlarını düşürecektir. Kolonizasyon ve kontaminasyon sorunlarının üstesinden gelinebilmesi de gelecekte mümkün olabilir. Yeni biyobelirteçler üzerine yoğun çalışmalar devam etmektedir. Geniş prospektif çalışmalar ile tedavi yanıtızlığının belirleyici faktörleri netleşebilir. Viral pnömonilerde halen ilk 24-48 saat içerisinde antiviral tedavi önerilirken, gelecekte daha etkili antiviral ajanlar bulunabilir. Özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda konak savunmasını artıracak ilaçlara yönelik çalışmalar vardır. Ayrıca, dirençli mikroorganizmalara etkili yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi ve antibiyotiklere ek olarak kullanılabilecek immünmodülatör ve antisitokin ajanların araştırılması çalışmaları sürdürülmektedir.

## REZOLÜSYONU GECİKMIŞ PNÖMONİ

Rezolüsyonu gecikmiş pnömoni terimi beklenen sürenin ötesinde radyolojik anormalliklerin sebat etmesi olarak tanımlanır. Bu tanımlamada temel sorun "beklenen süre"nin tartışmalı olmasıdır. Genelde çalışmalarda iki haftada lezyonların %50'sinde ve dört haftada tamamında düzelme olmaması şeklinde kabul edilmiştir (18). İmmünitesi sağlam TKP hastalarında radyolojik düzelmeyi değerlendiren bir çalışmada, Kaplan-Meier analizi ile tam düzelme hastaların %51'inde iki haftada, %67'sinde dört haftada, %73'ünde altı haftada elde edilmiştir (19).

Klinik olarak "beklenen süre"nin olgu bazında değerlendirilmesi daha doğru olacaktır. Çünkü "beklenen süre" hem konak faktörlerine hem de mikrobiyolojik etkene bağlı olarak değişir (18).

### Konakçıya Ait Faktörler

İleri yaş, eşlik eden hastalıklar ve komorbiditeler, alkolizm, multilober tutulum, lökopeni, immün yetmezlik, malignite, DM, KOAH, steroid ve sitotoksik ilaç kullanımı rezolüsyonda gecikme ile ilişkili bulunmuştur (18,19).

### Mikrobiyolojik Ajana Ait Faktörler

PNömokok pnömonisinde bakteriyemi varlığı veya multilober tutulum mortalite artışı ve uzamış rezolüsyonla ilişkili bulunmuştur. Bir çalışmada bakteriyemik pnömokokal pnömonide tam düzelme iki haftada %12.5, dört haftada %41, sekiz haftada %72, 18 haftada %100 olarak belirlenmiştir (18).

Legionella pnömonisi fulminan seyirli olabilir ve hastaların %20-40'ında solunum yetmezliğine ilerleyebilir. Uygun antibiyotik tedavisine rağmen progresyon izlenebilir ve mortalite oranları nispeten yüksektir. Legionella pnömonisini değerlendiren çalışmalarda dört hafta sonra hastaların sadece %12'sinde tam düzelme izlenmiş, 12 hafta



sonra hastaların %54'ünde radyolojik anormalliklerin devam ettiği tesbit edilmiştir (18). Başka bir çalışmada kalıcı radyolojik değişiklik oranı 24 hafta sonra %10 olarak bulunmuştur (20).

*Mycoplasma* pnömonisi genelde hafif seyirlidir ve hızlı progresyon gösterir. *Chlamidya* pnömonisi de benzer şekilde kendi kendini sınırlayan hafif bir infeksiyon oluşturur, spesifik antibiyoterapi olmasa bile mortalite nadirdir ve rezolüsyonu hızlıdır. Hastaların tamamında dört-altı hafta sonra radyolojik düzelme bildirilmiştir (18).

## Rezolüsyonu Gecikmiş Pnömoniye Klinik Yaklaşım

Öncelikle antibiyotik uygunluğu, konakçının bağışıklık durumu, apse-ampiyem gibi infeksiyon odakları, eşlik eden hastalıklar değerlendirilmelidir. Ardından nonbakteriyolojik ajan varlığı gözden geçirilmeli, mikobakteri, virüs, mantar açısından örnekler alınmalıdır. Ardından alternatif tanılar ele alınmalı, endobronşial obstrüksiyon ve malignite ekartasyonu için bronkoskopi planlanmalıdır. Kalp yetmezliği, pulmoner emboli ekarte edilmelidir. Son olarak eozinofilik pnömoni, vaskülitler (Wegener Granülomatozu, Good Pasture sendromu, Churg-Strauss Sendromu), hipersensitivite pnömonisi, BOOP, ilaç akciğeri, alveolar hemoraji sendromları, kollajen doku hastalıkları akciğer tutulumu, maligniteler, kronik granülomatoz hastalıklar (sarkoidoz, berilyoz) ve pulmoner alveolar proteinozis gibi diğer hastalıklar gözden geçirilmelidir.

### KAYNAKLAR

1. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44(Suppl 2):27-72.
2. Arancibia F, Ewig S, Martinez JA, et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:154-160.
3. Rosón B, Carratalà J, Fernández-Sabé N, et al. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med*. 2004;164:502-8.
4. Menéndez R, Torres A, Zalacaín R, et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax* 2004;59:960-5.
5. Liu YF, Gao Y, Chen MF, et al. Etiological analysis and predictive diagnostic model building of community-acquired pneumonia in adult outpatients in Beijing, China. *BMC Infect Dis*. 2013;9:309.
6. Menendez R, Torres A. Treatment failure in community-acquired pneumonia. *Chest* 2007;132(4):1348-55.
7. Ho PL, Cheng VC, Chu CM. Antibiotic resistance in community acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, and *Acinetobacter baumannii*. *Chest* 2009;136:1119-27.

8. Lim WS, Baudouin SV, George RC, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* 2009;64 Suppl 3:iii1-55
9. Musher DM, Roig IL, Cazares G, et al. Can an etiologic agent be identified in adults who are hospitalized for community-acquired pneumonia: results of a one-year study. *J Infect* 2013;67:11-8.
10. Smith JA, Kauffman CA. Pulmonary fungal infections. *Respirology* 2012;17:913-26.
11. Finch S, Chalmers JD. Brief clinical review: non-responding pneumonia. *EMJ Respir.* 2014;2:104-11.
12. Templeton KE, Scheltinga SA, van den Eeden WC, et al. Improved diagnosis of the etiology of community-acquired pneumonia with real-time polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis* 2005;41:345-351.
13. Strålin K, Törnqvist E, Kaltoft MS, et al. Etiologic Diagnosis of Adult Bacterial Pneumonia by Culture and PCR Applied to Respiratory Tract Samples. *J Clin Microbiol* 2006;44:643-645.
14. Welti M, Jatón K, Altwegg M, et al. Development of a multiplex real-time quantitative PCR assay to detect *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* and *Mycoplasma pneumoniae* in respiratory tract secretions. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;45:85-95.
15. Aydemir Ö, Aydemir Y, Özdemir M. The role of multiplex PCR test in identification of bacterial pathogens in lower respiratory tract infections. *Pak J Med Sci.* 2014;30:1011-6.
16. Strålin K, Korsgaard J, Olcén P. Evaluation of a multiplex PCR for bacterial pathogens applied to bronchoalveolar lavage. *Eur Respir J* 2006;28:568-75.
17. Dunn II, Marrie TJ, MacKeen AD, et al. The value of open lung biopsy in immunocompetent patients with community acquired pneumonia requiring hospitalization. *Chest* 1994;106:23-27.
18. Kuru T, Lynch JP. Nonresolving or slowly resolving pneumonia. *Clin Chest Med* 1999;20:623-51.
19. Mitt RL Jr, Schwab RJ, Duchin JS, et al: Radiographic resolution of community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:630-635.
20. Macfarlane JT, Miller AC, Roderick Smith WH, et al. Comparative radiographic features of community-acquired Legionnaires' disease, pneumococcal pneumonia, *Mycoplasma pneumoniae*, and psittacosis. *Thorax* 1984;39:28-33.



# Hastane Kökenli Pnömoniler

Nazan Şen

*Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana*

## GİRİŞ

Hastane kökenli pnömoni (HKP), üriner sistem infeksiyonlarından sonra en sık görülen ikinci hastane kaynaklı infeksiyon olup, yüksek morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Hastaneye yatışı sırasında pnömonisi olmadığı bilinen bir olguda, hastaneye yatıktan 48 saat sonra ortaya çıkan pnömoni olarak tanımlanır (1). HKP spesifik olarak üç farklı pnömoni tipini tanımlamaktadır: (I) Ventilator ilişkili pnömoni (VIP), mekanik ventilatördeki (MV) hastalarda trakeal entübasyondan 48 saat sonra gelişen pnömoni olup, en sık görülen ventilatör ilişkili komplikasyondur, (II) Yoğun bakımda yatan hastalarda ventilatör ilişkili olmayan pnömoni, (III) Yoğun bakım dışı kliniklerde yatan hastalarda gelişen HKP (2). Sağlık bakımı ilişkili pnömoni (SBİP) konusu tartışmalı olup, bu hastalardaki antibiyotik dirençli mikroorganizmalarla infeksiyon riski nedeniyle, toplum kökenli pnömoniden (TKP) çok HKP olarak değerlendirilmiştir (1). IDSA/ATS'nın "Erişkin hastaneden kaynaklanan pnömoni ve ventilatör ilişkili pnömoni yönetimi" rehberi 2016 yılında yenilenmiştir (3). Yenilenen rehberle 2005 yılı rehberi arasındaki en belirgin farklılıklar; SBİP kavramının çıkarılması, optimal antibiyotik seçimine rehberlik etmesi için her hastanenin antibiyogramlarını oluşturması ve yayması önerisidir. SBİP'li hastaların çok ilaca dirençli (ÇİD) patojenler için yüksek risk taşımadığı yönünde kanıtların artması, altta yatan hasta özelliklerinin de ÇİD patojenler için önemli bağımsız belirleyiciler olması, bunun yanısıra sıklıkla toplumdan kazanılması nedeniyle, SBİP kavramı HKP'ler içerisinde yer almamıştır. Yeni rehberde ayrıca HKP/VİP'li hastalarda kısa süreli antibiyotik tedavisi önerisi yapılmıştır (3).

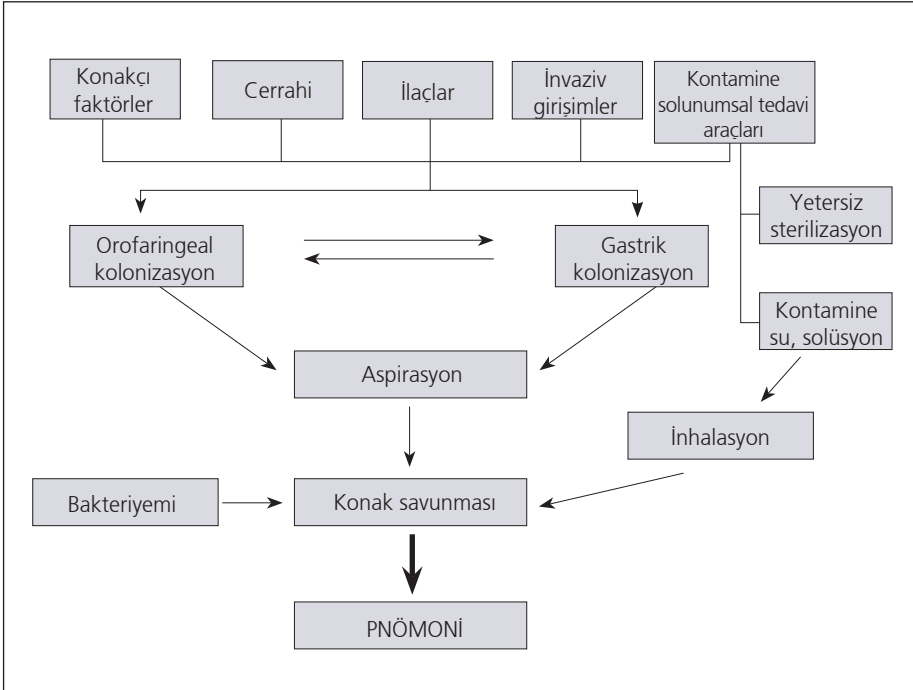
HKP insidansı 1000 hastane yatışı başına 5-10 olgu olup, hastanede gelişen infeksiyonların yaklaşık %15'ini oluşturur (1,4). HKP'lerin 1/3'ü yoğun bakımda kazanılmıştır ve bu hastaların yaklaşık %90'ı MV ilişkilidir (1). MV uygulanan hastalardaki

insidans her 1000 ventilatör günü için 10-15 arasındadır (5). Yoğun bakım dışında gelişen pnömoniler daha sıklıkla yaşlı hastalar, bağışıklığı baskılanmış olanlar, cerrahi uygulanmış hastalar ve nazogastrik tüp ile enteral beslenenlerde görülür. Hastanede kalış süresini ortalama yedi-dokuz gün uzatmaktadır. Kaba mortalite oranı %30-70 arasında olup, bu hastaların çoğu pnömoniden çok altta yatan hastalıklar nedeniyle kaybedilirler. Pnömoniye atfedilen mortalite oranı %33-50'dir (1). HKP'de hastaların yaklaşık %50'sinde solunum yetmezliği, plevral sıvı, septik şok, böbrek yetmezliği ve ampiyem gibi ciddi komplikasyonlar ortaya çıkar. Bu durum özellikle yoğun bakımda gelişen HKP'lerde görülür, mortalite oranı VIP'li hastaların oranlarına ulaşır (3).

## PATOGENEZ

Alt solunum yolu infeksiyonu gelişebilmesi için alt solunum yollarına yeterli miktarda virulan mikroorganizmanın ulaşması ve konak savunmasındaki bozulmanın da bu duruma eşlik etmesi gerekir (1). Başlıca üç yolla gelişir (**Şekil 1**):

1. Orofarinkse kolonize mikroorganizmaların mikroaspirasyonu,
2. İnhalasyon yolu,
3. Hematojen yol.



**Şekil 1.** Hastane kökenli pnömoni patogenezi (kaynak 6'dan alınmıştır).

Olası yollar içerisinde en önemlisi kolonize orofaringeal sekresyonların mikroaspirasyonudur (1,7). Hastanın altta yatan hastalığının ağırlığı, geçirilmiş cerrahi, bilinç düzeyindeki değişiklikler, MV uygulaması, gastrointestinal sistemin invaziv girişimleri, antibiyotik kullanımı, diğer ilaçlar, invaziv solunumsal cihaz ve ekipmanların uygulanması gibi bir dizi konak ve tedavi ilişkili kolonizasyon faktörleri HKP patogeneğinde önemlidir (1,8).

MV'deki hastalarda sekresyonların endotrakeal tüp balonunun kenarından oluşan mikroaspirasyonu, mikroorganizmaların alt solunum yollarına ulaşmasına yol açarak HKP gelişiminde rol oynar. Endotrakeal tüp yerleştirilmesinin hemen ardından hastalarda tüp komşuluğundaki mukozada hasarlanma ve mukosilyer aktivitede bozulma meydana gelir. Öksürük refleksi azalır. Ayrıca, endotrakeal tüp içerisinde gelişen biyofilm tabakasına yerleşen mikroorganizmalar, aspirasyon veya bronkoskopi işlemi sırasında veya MV'nin oluşturduğu inspiratuar akım ile alt solunum yollarına ulaşabilir. MV süresince kontamine nemlendirici su hazneleri patojenlerin aerosolizasyonuna, kolonizasyonuna ve enfeksiyona neden olabilir (7). Non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) yoğun bakım hastalarında HKP'den korunmak amacıyla önerilir. Bununla birlikte, NIMV uygulaması sırasında oluşabilen aspirasyonlar ve cihazın temizliğinin uygun yapılmaması HKP'ye yol açabilir (5).

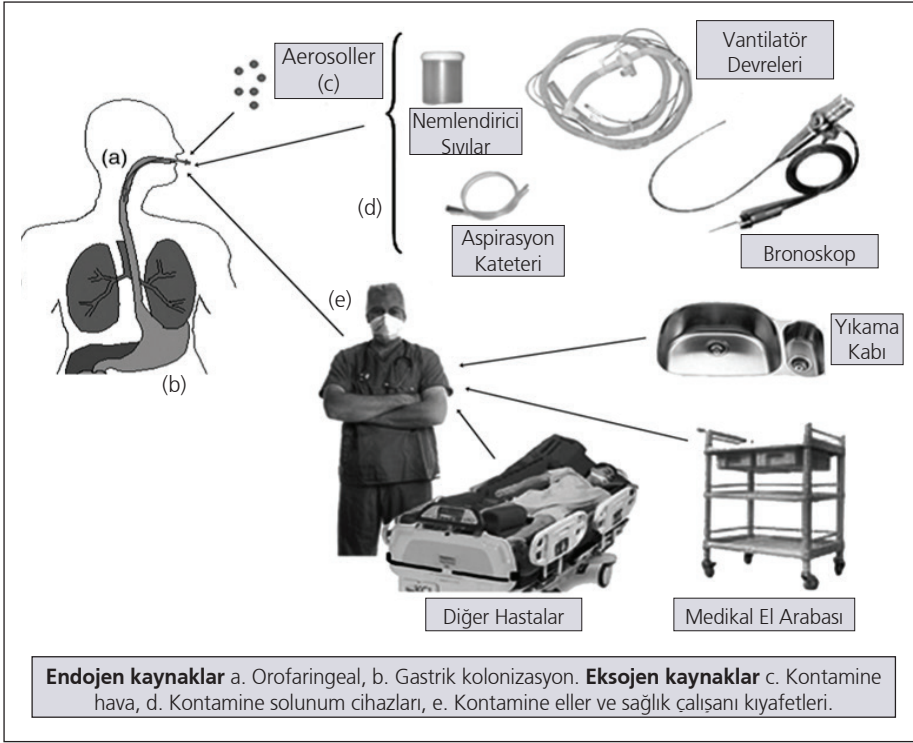
Sağlık çalışanları veya tıbbi cihazlar trakeobronşiyal ağaçta kolonizasyona yol açabilir. HKP-VİP oluşumundaki diğer bir yol da bakteriyemidir. Uzak bir bölgedeki enfeksiyonun hematogen yayılımı, sık görülen bir yol olmasa da, intravenöz veya üriner kateteri olan veya postoperatif hastalarda ortaya çıkabilir (7).

İnfeksiyon kaynağı endojen veya eksojen olabilir. Orofaringeal ve gastrik kolonizasyon endojen kaynak olarak rol oynar. Kontamine solunumsal cihazlar (bronkoskoplar, ventilatör devreleri, nemlendiriciler ve aspirasyon kateterleri), yoğun bakımdaki infekte aerosoller ve sağlık çalışanlarının kontamine elleri ve kıyafetleri (diğer hastalarla, kontamine tıbbi cihazlarla temasa bağlı) enfeksiyonun başlıca eksojen kaynaklarıdır (**Sekil 2**) (9).

## ETYOLOJİ

HKP geliştiğinde ilk adım olası etkenin doğru tahmin edilmesi, özellikle de hastada antibiyotik seçimini etkileyebilecek dirençli bakteri riskinin sorgulanmasıdır (8). Etken mikroorganizma çoğunlukla bakterilerdir. Gram-negatif bakteriler HKP'ye en sık neden olan patojenlerdir. HKP'lerin %55-85'i gram-negatif, %20-30'u gram-pozitif bakterilerle oluşurken, %40-60'ı polimikrobiyaldir (4).

Pnömoninin gelişme zamanı, HKP'nin klinik seyri ve etken patojenler açısından önemli bir faktör olarak değerlendirilmiştir (10) ve IDSA/ATS 2005 yılı rehberinde HKP'ler erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı olarak sınıflanmıştır (1). Erken başlangıçlı HKP, hastaneye yatışın ilk dört günü içerisinde gelişen pnömoni olarak tanımlanmış ve etkenler sıklıkla TKP ile benzer bulunmuştur. Geç başlangıçlı HKP, hastaneye yatıştan beş gün veya daha sonra or-



**Şekil 2.** Hastane kökenli pnömoni gelişimine yol açan mikroorganizmaların endojen ve eksojen kaynakları (kaynak 9'dan alınmıştır).

taya çıkan pnömoni olup, daha çok dirençli bakterilerle oluşturulur ve artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (4). Yine de erken HKP'li hastaların bir bölümü, intravenöz antibiyotik kullanım öyküsü gibi dirençli patojenler açısından birtakım risklere sahiptir. Bu nedenle yenilenen HKP/VİP rehberinde erken gelişen HKP için farklı bir antibiyotik tedavi rejimi önerisi yapılmamıştır (3). HKP'lerin birçoğu, özellikle VİP polimikrobiyaldir (1,11). *Aspergillus* türleri, *Candida* türleri, *Legionella*, *Nocardia* türleri, *Pneumocystis jirovecii* ve virüsler daha çok bağışıklığı baskılanmış hastalarda HKP/VİP nedenleridir (1,7).

ÇİD bakteri ile infeksiyon için risk faktörleri yenilenen IDSA/ATS rehberinde değişikliğe uğramış olup, eski rehber (1) (2005) ve yenilenen rehberde (3) (2016) yer aldığı haliyle, sırasıyla **Tablo 1** ve **Tablo 2'**de gösterilmiştir.

HKP'de etken belirlenmesinde yakın zamanda antibiyotik kullanımı ve hastanede yatış öyküsü önemli faktörlerdir. Antibiyotik kullanımı veya uzamış hastane yatış öyküsü olmadığı durumlarda dirençli mikroorganizma ile infeksiyon riski daha düşüktür (10). Klinik risk faktörleri ve komorbiditeler de etken patojenin belirlenmesinde yardımcı

<b>Tablo 1.</b> Çok ilaca dirençli patojen için risk faktörleri (IDSA/ATS 2005) (1).
Son 90 gün içerisinde antibiyotik kullanımı
Hastaneye yatışın beşinci günü veya sonrasında pnömoni gelişmesi
Toplumda ya da hastanın tedavi edildiği birimde yüksek antibiyotik direnci olması
Bağışıklığı baskılayıcı tedavi ve/veya hastalık
SBİP kriterleri olması

<b>Tablo 2.</b> Çok ilaca dirençli patojenler için risk faktörleri (IDSA/ATS 2016) (3).
<b>ÇİD VİP için risk faktörleri</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Son 90 gün içerisinde intravenöz antibiyotik kullanımı</li> <li>• VİP sırasında septik şok</li> <li>• VİP öncesinde ARDS varlığı</li> <li>• VİP gelişimi öncesinde beş gün veya daha uzun süre hastanede yatıyor olmak</li> <li>• VİP başlangıcı öncesi diyaliz tedavisi</li> </ul>
<b>ÇİD HKP için risk faktörleri</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Son 90 gün içerisinde antibiyotik kullanımı</li> </ul>
<b>MRSA VİP/HKP'si için risk faktörleri</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Son 90 gün içerisinde antibiyotik kullanımı</li> </ul>
<b>ÇİD <i>Pseudomonas</i> VİP/HKP'si için risk faktörleri</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Son 90 gün içerisinde antibiyotik kullanımı</li> </ul>

olabilir. Koma, kafa travması, diabetes mellitus ve böbrek yetmezliği *S. aureus* ile enfeksiyona yatkınlığa neden olurken; uzamış yoğun bakım yatışı, önceden antibiyotik kullanımı, kortikosteroid kullanımı ve yapısal akciğer hastalığı *P. aeruginosa* ile enfeksiyon için bir risk oluşturur (8). Anaerobik organizmalar sıklıkla HKP etkeni olmazlar (12,13). *L. pneumophila* oranları hastaneler arasında değişkenlik gösterir. Hastalık su kaynaklarının kolonize olması veya tamirat işlemleri sırasında sıklıkla serogrup I ile olur. Bağışıklığı baskılanmamış olanlarda hastane kaynaklı viral ve fungal enfeksiyonlar sık görülmezler. İnfluenza salgınları sporadik olarak oluşabilir (1). Ventile olmayan hastalardaki HKP'yi inceleyen güncel bir çalışmada tüm hastaların %24.4'ünde viral etken saptanmış ve virüslerin etyolojide önemli bir yer tuttuğu belirtilmiştir (14). Bununla birlikte herpes simplex virüs ve sitomegalovirüs immün yetmezliği olmayan entübe hastalarda viral reaktivasyon pnömonisine yol açabilir. VİP olan hastalarda serolojik olarak mimivirüs de saptanmıştır, VİP'teki kesin rolü bilinmemektedir. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda veya sistemik steroid kullanan KOAH'lı hastalarda *Aspergillus* pnömonisi görülebilmektedir (1,15).



HKP ile ilgili epidemiyolojik verilerin çoğu yoğun bakımda yatan ve büyük çoğunluğu MV desteğindeki hastalardan elde edilmiştir. Bu nedenle yoğun bakım dışında HKP tanısı alan hastalardaki etkenler hakkında fazla bilgimiz yoktur (8). Ancak bakteriyolojinin ventile olmayan hastalarda da, ventile olanlarla benzer olduğu gösterilmiştir (1).

## TANI

HKP tanısı koymada altın standart bir yöntem yoktur. Tanı klinik bulgulara dayanarak veya klinik şüphe varlığında mikrobiyolojik testler yoluyla konulur (1,8). Risk faktörlerinin ve pnömoni ağırlığının belirlenmesine yardımcı olması için tüm hastalardan ayrıntılı öykü alınmalı ve fizik bakıları yapılmalıdır. Bu ekstrapulmoner infeksiyonların ve infeksiyon dışı nedenlerin dışlanmasına da yardımcı olabilir. Özellikle MV'deki hastalarda tanı klinik olarak daha zor ve komplikedir (1).

Akciğer grafisinde yeni gelişen veya ilerleyici infiltrasyonlarla birlikte aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin varlığı HKP tanısını klinik olarak koydurabilir ve ampirik antibiyotik tedavinin başlanması için yeterlidir (1):

1. Hipo/hipertermi (ateş  $> 38^{\circ}\text{C}$  veya  $< 36^{\circ}\text{C}$ ),
2. Lökopeni veya lökositoz,
3. Pürülan balgam veya trakeal sekresyon,
4. Oksijenizasyonda azalma.

HKP'de klinik tanının duyarlılığı yüksek ancak özgüllüğü düşüktür. Bu durum aşırı antibiyotik kullanımına yol açabilir (8). Ateş, lökositoz gibi sistemik bulgular sitokin salınımına neden olan inflamatuvar olaylarla ilişkili olabilir. Bunun yanında ağır yoğun bakım hastalarında bağışıklık baskılanması veya kronik böbrek yetmezliği gibi durumlar infeksiyonun sistemik bulgularını baskılayabilir. Ayrıca pürülan balgam trakeobronşite bağlı da olabilir (13). Klinik tanıya alternatif bir uygulama Pugin ve ark'nın VIP tanısı için geliştirmiş olduğu klinik pulmoner infeksiyon skoru olmuştur (CPIS) (16). Bu skorlama sisteminde vücut ısısı, beyaz küre sayısı, trakeal sekresyon, oksijenizasyon, radyolojik anormallik ve endotrakeal aspiratın semikantitatif kültürü şeklinde klinik değişkenler kullanılarak skorlama yapılmaktadır. CPIS'nin 6'dan büyük olmasının infeksiyonu kuvvetle düşündürdüğü belirtilmiştir (16). Bazı çalışmalarda CPIS'nin seri ölçümünün tedavi süresini, maliyeti, antimikrobiyal direnci ve süperinfeksiyonları azalttığı (17), klinik yanıt ve sağkalımı erken dönemde belirleyebildiği (18,19) gösterilmiştir. Ancak IDSA/ATS 2016 HKP/VIP rehberinde antibiyotik tedavisinin başlanması kararında klinik kriterlerle CPIS'nin birlikte kullanımı yerine, tek başına klinik kriterlerin kullanılması önerilmiştir (3). Özgül radyolojik bulgular sık görülmez, akciğer grafilerinin normal olması HKP tanısının dışlanmasına yardımcı olabilir (13).

Kan kültürü tüm hastalardan gönderilmelidir. Pnömoni için kan kültürlerinin duyarlılık ve özgüllükleri düşüktür. Ağır hastalarda ve özellikle yoğun bakımda yatanlarda VİP olsa bile, bakteriyemi genellikle ekstrapulmoner kaynaklıdır. HKP'de pozitif kan kültürü oranı %8-20 arasında değişmektedir (20). Alt solunum yolu sekresyonlarının kültürü gibi daha ileri tanısal değerlendirmeler gereklidir (1).

Alt solunum yolu örnekleri yüksek klinik şüphe varlığında alınmalıdır ve antibiyotik tedavisi başlanmadan önce toplanmalıdır. HKP'de solunum yolu örneklerinin elde edilmesinde invaziv olmayan yöntemler; spontan balgam, indükte balgam, nazotrakeal aspirasyon ve MV uygulanan hastalarda endotrakeal aspirasyondur. VİP tanısı için; invaziv olmayan örnekleme yöntemi endotrakeal aspirasyon (ETA), invaziv örnekleme yöntemleri ise bronkoskopik yöntemler [bronkoalveoler lavaj (BAL), korumalı fırça (KF)] ve kör bronşiyal örnekleme yöntemleri [kör mini-BAL veya kör KF (kör bir teleskopik kateter distal havayollarını örnekleme için endotrakeal tüp içerisinden yerleştirilir)]. Köreleme tekniklerin doğruluk oranları bronkoskopik yöntemler ile benzerdir (1,3). İnvaziv kantitatif, invaziv olmayan kantitatif ve invaziv olmayan semikantitatif kültür yöntemlerinin karşılaştırıldığı beş çalışmanın metaanalizinde hastalığın morbidite ve mortalitesi açısından yöntemler arasında anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir (21). HKP/VİP'in mikrobiyolojik tanısında invaziv olmayan solunum yolu örneklerinin semikantitatif kültürü önerilen yöntemdir. Kültür sonuçlarında KF için  $10^3$ , BAL için  $10^4$  ve ETA için  $10^5$  koloniform U/mL anlamlı kabul edilir (3). Uygun antibiyotik tedavisindeki gecikme mortalitede artışa neden olduğundan, klinik olarak stabil olmayan hastalarda, tanı yöntemlerini uygulama amacıyla tedavide gecikmeye neden olunmamalıdır (1,22).

HKP şüphesi olan hastalarda antibiyotik gerekliliğini noninvaziv, hızlı ve doğru bir şekilde belirleyebilmek amacıyla biyolojik belirteçlerle ilgili çalışmalar yapılmıştır. BAL sıvısında miyeloid hücreler üzerinde eriyebilen tetikleyici reseptörlerin ["soluble triggering receptor expressed on myeloid cells" (sTREM)] ölçümünün pnömoni tanısında yeterliliğimizi arttırabilecek potansiyele sahip olduğu belirtilmiştir (23), ancak daha sonra yapılan çalışmalarda VİP tanısında yararının kesin olmadığı gösterilmiştir (24). Serum c-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PKT) düzeyleri de kullanılan diğer parametrelerdir. PKT, kalsitoninin ön maddesidir. Pnömoni tanısında tek başına kullanılmamalı, klinik değerlendirmenin yerini almamalıdır (25). Travma, cerrahi, kardiyojenik şok, yanık ve sıcak çarpmasında da PKT düzeyi yükselebilmektedir (26,27). PKT'nin antibiyotik tedavisinin başlanması ve sonlandırılmasında yol gösterici olarak kullanılabilir (28). PKT hastalık ağırlığının belirlenmesinde de yardımcı olabilir. PKT'nin sürekli yüksek ölçüldüğü VİP'li hastalarda PKT düzeyi düşen hastalara kıyasla, hastane mortalitesi daha yüksek ve prognoz daha kötü bulunmuştur (29,30). Serum CRP düzeyi takibinin de özellikle tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde önemli olduğu, antibiyotik tedavisi alan hastalarda CRP düzeyindeki belirgin düşmenin tedavi başarısının bir göstergesi olduğu belirtilmiştir (31). Bununla birlikte IDSA/ATS 2016 HKP/VİP rehberinde antibiyotik tedavisinin başlanmasında klinik kriterlerle birlikte PKT

veya BAL-sTREM kullanımı yerine, tek başına klinik kriterlerin kullanılması önerilmiştir. Bu belirteçler kullanılarak yanlış tanı konulan hastaların gereksiz antibiyotik tedavisi aldığı, bunun da istenmeyen yan etkilere ve gereksiz maliyete yol açabildiği belirtilmiştir. Bunun yanında bu belirteçlerin kullanımı doğru tanı ve tedavide gecikmelere neden olabilmekte, aynı zamanda HKP/VİP tanısının yanlışlıkla dışlanması ile de hastanın antibiyotik tedavisinde gecikmeler yaşanabilmektedir. Yeni rehberde ayrıca VİP'de antibiyotik tedavisinin başlanması veya sonlandırılması kararında CRP'nin kullanımı önerilmemiştir. CRP'nin klinisyene yardımcı olacak yerde yanlış yönlendirebileceği, olası VİP'li olguları saptadığında da elde edilen yararın testin yükünü ve maliyetini karşılamadığı bildirilmiştir (3).

## ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

### Genel Yaklaşım

Yenilenen IDSA/ATS HKP/VİP rehberinde tüm hastanelerin lokal antibiyogramlarını, yoğun bakımlar da dahil olmak üzere, düzenli olarak oluşturması ve yayması önerisi yapılmıştır. Pnömoniye neden olan etkenlerin lokal dağılımına ve antibiyotik duyarlılıklarına göre ampirik tedavi başlanması önerilir (3). Uygun olmayan başlangıç antibiyotik tedavisi mortalite için en önemli risk faktörüdür (11). Erken ve uygun antibiyotik tedavisi mortaliteyi azaltır. Bu nedenle kısa sürede tanının konulması ve mikrobiyolojik örnekler alındıktan sonra uygun ampirik antibiyotik tedavisinin başlanması gerekir. İyi bir tedavi sonucu için antibiyotiklerin doğru uygulama yoluyla, uygun dozda kullanılması da önemlidir. Suboptimal dozda kullanımları, tedavi süresince direnç gelişiminde önemli bir faktördür (1,32).

Antibiyotik tedavisi hemen her zaman ampirik olarak başlanır. Tedaviye başlarken pnömoninin ağırlığı gibi mortaliteyi arttıran risk faktörleri ve ÇİD patojen ile infeksiyon riski varlığı gözönünde bulundurulmalıdır (1,3,32,33). Kılavuzlar mortalite ve ÇİD mikroorganizma (MRSA dahil) ile infeksiyon riski düşük olan hasta grubunda monoterapinin uygun olduğunu belirtmektedir (1,3,7,33,34). Aarts ve ark'nın (35) metaanalizinde mortalite, tedavi başarısızlığı, yan etkiler ve süperinfeksiyon oranlarında kombine tedavinin monoterapiye üstünlüğü gösterilememiştir.

Türk Toraks Derneği (TTD) (33) ve IDSA/ATS (2005) (1) rehberlerinde olası patojenler ve ampirik antibiyotik tedavi seçenekleri **Tablo 3**'te gösterilmiştir.

IDSA/ATS'nın yenilenen HKP/VİP rehberinde HKP için (MV ilişkili olmayan) ampirik tedavi önerisi **Tablo 4**'te gösterilmiştir (3).

HKP'nin ampirik tedavisinde *S. aureus*'a yönelik tedavi verilmesi önerilmektedir. MRSA riski olan HKP'li hastalarda (son 90 gün içerisinde iv antibiyotik kullanımı, *S. aureus* suşlarının > %20 metisilin dirençli olduğu bir klinikte yatış, MRSA prevelansının bilinmemesi veya mortalite riskinin yüksek olması) vankomisin veya linezolid tedavisi

<b>Tablo 3.</b> Hastane kökenli pnömonide olası etkenler ve ampirik antibiyotik tedavi seçenekleri.		
<b>Potansiyel Etkenler</b>	<b>TTD (2009) (33)</b>	<b>IDSA/ATS (2005) (1)</b>
	<b>Erken başlangıç</b>	<b>Erken başlangıç, ÇİD patojen ile infeksiyon riski yok ve herhangi bir ağırlıkta hastalık</b>
<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i> Enterik gram-negatif bakteriler: - <i>E. coli</i> - <i>K. pneumoniae</i> - <i>Enterobacter spp.</i> - <i>Proteus spp.</i> - <i>S. marcescens</i>	Ampisilin-sulbaktam, amoksisilin-klavulanik asit veya Sefuroksim, seftriakson veya Solunum florokinolonları	Seftriakson veya Levofloksasin, moksifloksasin veya Siprofloksasin veya Ampisilin-sulbaktam veya Ertapenem
	<b>Geç başlangıç</b>	
<i>Enterobacter spp.</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>S. marcescens</i> <i>E. coli</i> Diğer gram negatif çomaklar <i>S. aureus</i>	Ampisilin-sulbaktam veya Seftriakson, sefotaksim veya Ofloksasin veya Solunum florokinolonları veya Piperasilin-tazobaktam	
	Erken veya geç başlangıç, ÇİD patojen ile infeksiyon riski, mortaliteyi artıran diğer risk faktörleri, SBIP kriterleri var	Geç başlangıç veya ÇİD patojen ile infeksiyon riski var ve herhangi bir ağırlıkta hastalık
Yukarıdakiler + ÇİD patojenler: <i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae (ESBL)</i> <i>Acinetobacter sp.</i>	Piperasilin-tazobaktam veya Seftazidim, sefepim, sefoperazon-sulbaktam veya İmipenen, meropenem ± Amikasin veya siprofloksasin den biri ya da kolistin	Sefepim, seftazidim veya İmipenem, meropenem veya Piperasilin-tazobaktam + siprofloksasin, levofloksasin veya Amikasin, gentamisin veya tobramisin
MRSA	Linezolid, teikoplanin, vankomisin	Linezolid, vankomisin

**Tablo 4.** IDSA/ATS (2016) hastane kökenli pnömoni için (MV ilişkili olmayan) ampirik tedavi önerisi (3).

<b>Mortalite riski<sup>a</sup> düşük ve MRSA riskini arttıran faktörler yok</b>	<b>Mortalite riski<sup>a</sup> düşük fakat MRSA riskini arttıran faktörler var</b>	<b>Mortalite riski<sup>a</sup> yüksek, veya son 90 gün içerisinde intravenöz antibiyotik kullanımı</b>
Aşağıdakilerden biri:	Aşağıdakilerden biri:	Aşağıdakilerden ikisi, 2 β-laktamdan kaçın:
Piperasilin-tazobaktam	Piperasilin-tazobaktam	Piperasilin-tazobaktam
veya	veya	veya
Sefepim	Sefepim veya seftazidim	Sefepim veya seftazidim
Veya	veya	veya
Levofloksasin	Levofloksasin Ciprofloksasin	Levofloksasin Ciprofloksasin
Veya	veya	veya
İmipenem Meropenem	İmipenem Meropenem	İmipenem Meropenem
	veya	veya
	Aztreonam	Amikasin Gentamisin Tobramisin
	veya	
		Aztreonam
	+	+
	Vankomisin	Vankomisin
	veya	veya
	Linezolid	Linezolid
		MRSA'yı kapsayan bir antibiyotik kullanılmayacaksa, MSSA'yı kapsayanı dahil et Seçenekler: Piperasilin-tazobaktam, sefepim, levofloksasin, imipenem. Oksasilin, nafsilin ve sefazolin kanıtlanmış MSSA tedavisinde tercih edilir, ampirik HKP tedavisinde kullanılmaz.

a: Mortalite için risk faktörleri pnömoniyeye bağlı mekanik ventilatör desteği ihtiyacı ve septik şoku içermektedir.

önerilir (mortalite açısından risk faktörleri HKP nedeniyle MV gereksinimi ve septik şok). MRSA riski olmayan ve mortalite riskinin düşük olduğu hastalarda ise MSSA'ya yönelik antibiyotik tedavisi başlanması önerilmektedir. Bunun için önerilen rejim piperasilin-tazobaktam, sefepim, levofloksasin, imipenem veya meropenemdir. Oksasilin, nafsilin veya sefazolin kanıtlanmış MSSA tedavisinde tercih edilir, ancak yukarıdaki ajanlardan herhangi birinin kullanıldığı durumlarda, ampirik tedavide gerekli değildir (3). Ampirik tedavisi yapılan HKP'li hastalarda *P. aeruginosa* ve diğer gram-negatif bakterilere yönelik tedavi de verilmelidir. *Pseudomonas* veya diğer gram-negatif bakterilerle enfeksiyon riski olan (son 90 gün içerisinde intravenöz antibiyotik kullanımı, bronşektazi, kistik fibrozis gibi yapısal akciğer hastalığı olması gibi) veya mortalite riski yüksek hastalarda, *P. aeruginosa*'ya karşı etkili, iki farklı sınıf antibiyotik kullanılması önerilmiştir. Ampirik tedavisi yapılan HKP'li tüm diğer hastalara *P. aeruginosa*'ya etkili tek bir ilaçla tedavi verilebilir. Aminoglikozidin antipseudomonal ajan olarak tek başına kullanılması önerilmez (3).

VİP'den kısaca bahsedilecek olursa; VİP varlığında *S. aureus*, *P. aeruginosa* ve diğer gram-negatif bakterileri kapsayan ampirik antibiyotik tedavisi başlanması önerilmektedir. *S. aureus*'a yönelik tedavi metisilin direnci durumu gözönünde bulundurularak düzenlenir. Antibiyotik direnç riski varlığı (**Tablo 2**), gram-negatif bakterilerin > %10'unun monoterapi için düşünülen ajana dirençli olması ve yoğun bakımda lokal direnç durumunun bilinmemesi durumunda iki antipseudomonal ajanla tedavi önerilirken, bu risklerin mevcut olmadığı durumlarda *P. aeruginosa*'ya yönelik tek bir ajanla monoterapi önerilmiştir. Hastada gram-negatif enfeksiyon riskini arttıran yapısal akciğer hastalığı olduğu durumlarda iki antipseudomonal ajanla tedavi yapılır (3).

Kültür sonuçları elde edildiğinde spesifik patojen ve antibiyotik duyarlılık sonuçlarına dayanarak spektrumun daraltılması ("de-escalation") uygun ve güvenli bir yaklaşımdır. *Acinetobacter* türlerinin antibiyotiklerin çoğuna doğal dirençli olması tedavi seçeneğini kısıtlamaktadır (1,3,32,36). *Acinetobacter* türlerinin neden olduğu HKP'de önerilen tedavi karbapenem veya ampisilin/sulbaktamdır. Sadece polimiksine duyarlı olan türlerinde intravenöz polimiksin önerilir (kolistin veya polimiksin B), bu tedaviye inhale kolistin eklenmesi gündeme gelebilir. *Acinetobacter* türlerine karşı tigesiklin kullanımı önerilmemektedir (3). ESBL üreten gram-negatif basillerin neden olduğu HKP'de antibiyotik duyarlılık testi sonuçlarına ve hastaya özel durumlara (alerji, komorbidite gibi) dayanarak antibiyotik seçimi yapılması önerilmektedir. MRSA kanıtlandığında vankomisin veya linezolid düşünülmelidir. Linezolidin intrapulmoner farmakokinetiği daha iyi olup, epitelyal sıvıda yüksek konsantrasyonlarda bulunur (36). Bu iki ilacın da klinik sonuçlar üzerine etkisi benzerdir; kan hücre sayımı, böbrek fonksiyonları, eş zamanlı serotonin gerilim inhibitörü kullanımı ve maliyet gibi etkenler gözönünde bulundurularak seçim yapılır (3).

Tartışmalı konulardan biri başlangıç ampirik antibiyotik tedavisi için önceki kültür sonuçlarının kullanılıp kullanılmamasıdır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada önceki alınan kültür sonuçları ile VİP şüphesi sırasında alınan kültürler arasında zayıf bir benzerlik olduğu; daha önce alınan kültürlerin, ampirik tedavinin daraltılmasında yol gösterici olarak kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir (37).

Klinik düzelme genellikle tedavinin ilk 48-72 saatinde ortaya çıkar. Hastada klinik düzelme olmuşsa, duyarlılık durumuna göre spektrum daraltılmalıdır. Bu süre içerisinde klinik düzelme gözlenmeyen ve bununla birlikte mikrobiyolojik bulgu elde edilmeyen hastada antibiyotikler kesilebilir; ayrıca başka bir infeksiyon odağı veya infeksiyon dışı bir neden araştırılmalıdır (1,7,32,38).

### **Tedavinin Optimizasyonu ve Süresi**

Uygun tedavi için sadece doğru antibiyotikleri kullanmak değil, antibiyotikleri optimal dozda, doğru yoldan (oral, aerosol, intravenöz) ve gerekirse kombinasyon tedavisi şeklinde kullanmak gerekir. Tüm hastalarda tedavi intravenöz olarak başlamalı, iyi klinik yanıtı ve fonksiyonel intestinal sistemi olan hastalarda oral/enteral tedaviye geçilmelidir. Minimal inhibitör konsantrasyon (MIC), hasta kreatinin klirensi ve ağırlığı ve uygun doz algoritmalarının geliştirilmesi bu hastaların tedavilerinin iyileştirilmesinde yararlıdır (1,32).

HKP'de optimal tedavi süresine ilişkin veriler kısıtlıdır, bununla birlikte VİP'de tedavi süreleri çalışılmıştır. Randomize kontrollü bir çalışmada 8 ve 15 günlük antibiyotik tedavileri karşılaştırıldığında, *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* infeksiyonları dışında, mortalite ve pnömoni rekürensinde anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir (39). *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* infeksiyonlarında veya klinik iyileşme olmadığı (sekizinci günde CPIS > 6) durumlarda 15 gün veya daha uzun süreli tedavi önerilmiştir (38,39). VİP tedavisinde kısa ve uzun süreli (sırayla, yedi-sekiz güne 10-15 gün) antibiyotik tedavisini karşılaştıran bir meta-analizde kısa süreli tedavinin daha fazla antibiyotiksiz gün sayısı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Mortalite ve relaps açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (40). Yenilenen rehberde HKP/VİP'de yedi günlük tedavi önerisi yapılmıştır. Kısa süreli antibiyotik tedavisi hastalık rekürensini ve mortaliteyi arttırmadan antibiyotik kullanımını ve antibiyotik direncini azaltır. Antibiyotik kullanımının azalması ayrıca maliyeti ve ilaç yan etkilerini azaltmaktadır. Bu rehberde non-fermentatif gram-negatif basillere bağlı oluşan VİP için farklı bir öneri yapılmamış, çünkü rekürens oranlarında hafif artış olsa bile mortalite ve klinik düzelmenin etkilenmediği görülmüştür. Klinik, radyolojik ve laboratuvar bulguların düzelme hızına bağlı olarak, daha kısa ve daha uzun süreli antibiyotik tedavisinin gerekli olabileceği durumlar da vardır (39).

### **Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi**

HKP tanısı alan hastaların tedaviye yanıtları yakından izlenmelidir. Pnömonili bir hastada klinik düzelme iki-üç gün aldığından, klinik kötüleşme yoksa, bu süre içerisinde antibiyotik değişikliği yapılmamalıdır (1).

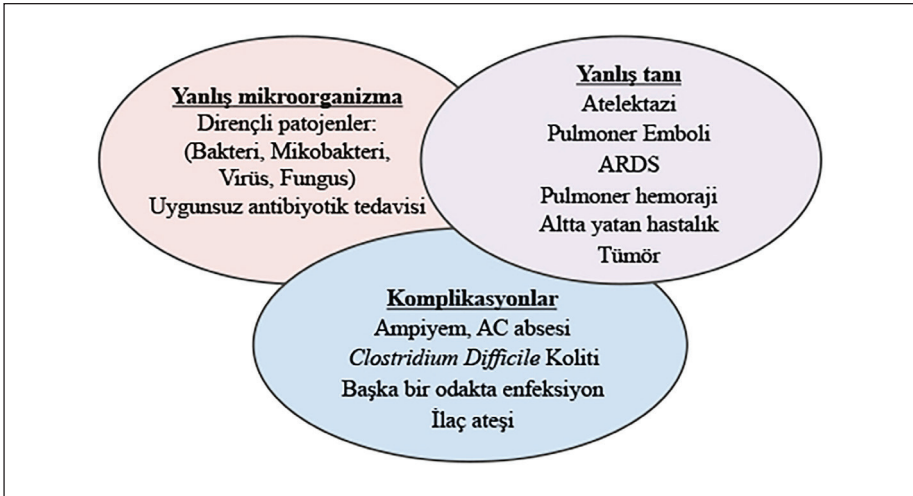
CRP seri ölçümünün kötü prognozlu hastaların belirlenmesinde kullanılabileceği; gide-rek azalan CRP'nin sağkalım ile, yanıtız ve bifazik bir CRP eğrisinin de mortalite ile ilişkili bulunduğu bildirilmiştir (41). Tekrarlayan serum PKT ölçümleri antibiyotik tedavisinin kesilmesi kararında kullanılabilir. Tedavi başlandıktan sonra dikkatli bir klinik değerlendirme ve PKT düzeyinin periyodik izlemi uygundur. Düzeyin 0.5 µg/L altına düşmesi veya tepe noktasından en az %80-90 azalması antibiyotik tedavisinin kesilmesi için makul bir değerdir. PKT düzeyinin bir-iki gün içerisinde %50 civarında düşmemesi tedavi başarısızlığını düşündürmeli ve hasta yeniden değerlendirilmelidir (25). IDSA/ATS 2016 HKP/ VİP rehberinde CRP'nin antibiyotik tedavi başlanma ve sonlanması kararında kullanılabileceği yönünde bir öneride bulunulmazken, PKT'nin klinik kriterlerle birlikte tedavi sonlanması kararında kullanımı önerilmiştir (3).

### Tedavi Yanıtızlığının Değerlendirilmesi

Başlangıç antibiyotik tedavisine yanıtızlık, kötüye gidiş ile ilişkili ciddi bir olaydır. Alta yatan hastalık ve pnömoninin ağırlığına bağılı olarak hastaların yaklaşık %20-40'ında ortaya çıkar. Tedavi başarısızlığı durumunda hasta tanı açısından klinik ve labortauvar bulgularla yeniden değerlendirilmeli ve tedavisi gözden geçirilmelidir. İlaç dirençli patojenler (uygunsuz antibiyotik tedavisi, bakteri, mikobakteri, virüs, fungus vs.), komplikasyonlar ve enfeksiyon dışı nedenler değerlendirilmelidir (**Şekil 3**) (1). Bu durumda yapılacak olan uygulamalar invaziv solunum yolu örneklemeleri ve kan kültürlerini de içermelidir (1,32).

### İnhale Antibiyotik Tedavisi

HKP tedavisi için inhalasyon veya endotrakeal yolla antibiyotik uygulaması hakkında sınırlı veriler vardır. Gelecek için umut verici olsa da tedavi seçeneklerinde, özellikle



**Şekil 3.** Tedaviye yanıtız hastaların değerlendirilmesi.



antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen GNEB ve dirençli *P. aeruginosa* infeksiyonlarında, son sıralara saklanmalıdır (1,329). Yeni rehberin önerisi sadece aminoglikozid ve polimiksine duyarlı olan gram-negatif basillerin neden olduğu VİP'de hem sistemik hem de inhaler antibiyotiklerin birlikte kullanılmasıdır (3).

## KORUNMA

HKP morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalık olduğundan korunma önemlidir. Korunma yöntemlerine yönelik çalışmaların büyük çoğunluğu invaziv MV uygulanan yoğun bakım hastalarında yapılmıştır. Yoğun bakım dışı HKP'ye yönelik spesifik korunma stratejileri henüz geliştirilmemiştir (2). Korunma yöntemleri genel olarak spesifik ve spesifik olmayan önlemler şeklinde sınıflanırlar. Spesifik olmayan önlemler el hijyeni, eldiven, önlük ve maske kullanımı gibi standart yöntemlerdir. Bu yöntemler sağlık bakımı ilişkili tüm infeksiyonlardan korunmak amacıyla hastane sistemine uyarlanmalıdır. Spesifik korunma önlemlerinin başlıca 3 hedefi; MV süresinin mümkün olduğunca kısa tutulması, aspirasyon sıklığının en aza indirilmesi ve orofarinkste bakteri kolonizasyonunun azaltılmasıdır (42).

Entübasyon ve MV HKP için en önemli risk faktörleri olduğundan, entübasyon ve re-entübasyondan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Sedasyon tatili ve MV'den ayırma uygulamaları MV süresinde azalmaya ve böylelikle VİP sıklığında azalmaya yol açmıştır (1,43). Akut hipoksemik solunum yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı atakları, bağışıklığı baskılanmış hastalarda pnömoni ve solunum yetmezliği durumlarında non-invaziv MV alternatif bir seçenektir (1). Erken trakeostomi konusu çelişkili olup VİP insidansının azaltılmasında yararı gösterilmemiştir (44).

Aspirasyonu önlemek amacıyla yatak başının 30-45 derecelik açı ile yükseltilmesi VİP insidansında azalmaya neden olmuştur. Veriler çelişkili olmakla birlikte enteral beslenme için gastrik yol yerine post-pilorik yol tercih edilmelidir (45). Aralıklı subglottik sekresyon drenajı VİP insidansında azalmaya yol açarken, MV süresi ve mortalitede azalmaya neden olmamıştır (46). Aspirasyon riskini azaltan diğer önlemler planlı olmayan ekstübasyon ve re-entübasyondan kaçınılması, gastrik distansiyondan kaçınılması, entotrakeal tüp balon basıncının en az 20 cmH<sub>2</sub>O olacak şekilde sürekli kontrolüdür (47).

Orofaringeal kolonizasyonun azaltılması amacıyla nazotrakeal ve nazogastrik tüpler yerine oral endotrakeal entübasyon ve orogastrik tüpler önerilmektedir. Antiseptik klorheksidin ve absorbe olmayan antibiyotiklerle selektif sindirim sistemi dekontaminasyonu da kullanılan yöntemler arasındadır. IDSA/ATS kılavuzları ÇİD patojen riski nedeniyle selektif sindirim sistemi dekontaminasyonunun rutin kullanımını bırakmıştır (1). Bakteriye kolonizasyonu azaltmak için diğer korunma önlemleri stres kanama profilaksisi, gümüş kaplı endotrakeal tüpler ve farklı nemlendirici sistemlerin kullanımınıdır. Fakat bu önlemler MV süresini, yoğun bakım kalış süresini ve mortaliteyi azaltmamıştır (48).

Günümüzde VİP koruma paketleri VİP oranlarının azaltılmasında popüler hale gelmiştir. Yatak başının 30-45 derecelik açı ile yükseltilmesi, stres ülser profilaksisi, derin ven trombozu profilaksisi, günlük sedasyon tatili ve ekstübasyon değerlendirmeleri, klorheksidinli ağız bakımı VİP koruma paketleri içerisinde yer almaktadır. Tek başına yararlı, birlikte sinerji göstermesi beklenen bileşenlerden oluşur. Paketin bileşenlerinin aynı anda uygulanması esastır. Birçok koruma yöntemi girişimlerine rağmen çalışmaların çoğunda mortalitede azalma gösterilememiştir (49,50). Bu durumun VİP tanısında altın standart kriterlerin olmamasına bağlı olabileceği belirtilmiştir.

“Centers for disease control” (CDC) VİP için yeni tanımlamalar geliştirmiştir. Bu yeni algoritma ventilatör-ilişkili durumları ve komplikasyonları tanımlamakta, ventilatör üzerinde çok az zaman harcamayı gerektirmekte, objektif klinik verilere dayanmakta ve akciğer radyografi bulgularını içermemektedir. Bu tanımlama klinik tanı ve tedavi süreçlerinde kullanılmak için oluşturulmamıştır. Beklenti yeni algoritma uygulandığında VİP sürveyansında gelişme sağlanması yönündedir (50).

## SONUÇ

HKP tanısını koymak hala güç olup, altın standart bir tanı yöntemi yoktur. Tanı dikkatli bir klinik değerlendirmenin mikrobiyolojik sonuçlarla birleştirilmesiyle konulmalıdır. HKP şüphesinin yüksek olması durumunda hekim, sorumlu patojeni kapsadığı düşünülen antibiyotik tedavisini derhal başlmalıdır. Erken ve uygun antimikrobiyal tedavinin ampirik olarak başlanması mortaliteyi azaltmaktadır. ÇİD patojen ve artmış mortalite için risk faktörleri varlığında ampirik antibiyotik tedavisi genişletilmelidir. Hedef, başlangıçtaki antibiyotik tedavisinin, etken izole edilir edilmez mümkün olan en dar spektruma indirgenmesidir. Tedavi süresinin etkenin antimikrobiyal duyarlılığına ve hastanın klinik yanıtına göre belirlenmesinde yarar vardır. Birkaç günlük antibiyotik tedavisine yanıtız hastalarda klinik başarısızlık veya alternatif bir tanı arasında ayırım yapmak için çaba gösterilmelidir. Morbiditesi ve mortalitesi yüksek bir hastalık olduğundan korunma önlemlerinin titizlikle uygulanması önemlidir.

### KAYNAKLAR

1. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416.
2. Di Pasquale M, Aliberti S, Mantero M, et al. Non-intensive care unit acquired pneumonia: a new clinical entity?. *Int J Mol Sci* 2016;17(3). pii: E287. doi: 10.3390/ijms17030287.
3. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016;63(5):e61-111.

4. Lynch JP. Hospital-acquired pneumonia: Risk factors, microbiology, and treatment. *Chest* 2001;119:3735-3845.
5. Zhang Z, Duan J. Nosocomial pneumonia in non-invasive ventilation patients: incidence, characteristics, and outcomes. *J Hosp Infect* 2015; 91:153-7. doi: 10.1016/j.jhin.2015.06.016.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. *MMWR* 1997;46 (No. RR-1):1-77.
7. Rotstein C, Evans G, Born A, et al. Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008;19:19-53.
8. Flanders SA, Collard HR, Saint S. Nosocomial pneumonia: State of the science. *Am J Infect Control* 2006;34:84-93.
9. Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, et al. Ventilator-associated pneumonia: A review. *Eur J Intern Med* 2010;21:360-368.
10. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:531-39.
11. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:867-903.
12. Marik PE, Careau P. The role of anaerobes in patients with ventilator-associated pneumonia and aspiration pneumonia: a prospective study. *Chest* 1999;115:531-539.
13. Morehead RS, Pinto SJ. Ventilator-associated pneumonia. *Arch Intern Med* 2000;160:608-613.
14. Micek ST, Chew B, Hampton N, Kollef MH. A case-control study assessing the impact of non-ventilated hospital-acquired pneumonia on patient outcome. *Chest* 2016;Apr 18. pii:S0012-3692(16)48559-4. doi: 10.1016/j.chest.2016.04.009.
15. Barbier F, Andreumont A, Wolff M, Bouadma L. Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: recent advances in epidemiology and management. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19:216-228.
16. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1121-1129.
17. Singh N, Rogers P, Atwood CW, et al. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:505-511.
18. Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 2003;31:676-682.
19. Luyt CE, Chastre J, Fagon JY. Value of the clinical pulmonary infection score for the identification and management of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2004;30:844-852.
20. Ruiz M, Arosio C, Salman P, et al. Diagnosis of pneumonia and monitoring of infection eradication. *Drugs* 2000;60:1289-1302.
21. Berton DC, Kalil AC, Teixeira PJ. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD006482.

22. File TM. Recommendations for treatment of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: review of recent international guidelines. *Clin Infect Dis* 2010;51:S42-S47.
23. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med* 2004;350:451-458.
24. Anand NJ, Zuick S, Klesney-Tait J, Kollef MH. Diagnostic implications of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in BAL fluid of patients with pulmonary infiltrates in the ICU. *Chest* 2009;135:641-647.
25. Schuetz P, Amin DN, Greenwald JL. Role of procalcitonin in managing adult patients with respiratory tract infections. *Chest* 2012;141:1063-1073.
26. Agarwal R, Schwartz DN. Procalcitonin to guide duration of antimicrobial therapy in intensive care units: a systemic review. *Clin Infect Dis* 2011;53:379-387.
27. Chastre J, Luyt CE, Trouillet JL, Combes A. New diagnostic and prognostic markers of ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care* 2006;12:446-451.
28. Kollef MH. Will procalcitonin reduce antibiotic use in intensive care? *Lancet* 2010; 375: 435-436.
29. Luyt CE, Guerin V, Combes A, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:48-53.
30. Seligman R, Meisner M, Lisboa TC, et al. Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2006;10:R125.
31. Lisboa T, Seligman R, Diaz E, et al. C-reactive protein correlates with bacterial load and appropriate antibiotic therapy in suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2008;36:166-1671.
32. Torres A, Ewig S, Lode H, Carlet J; European HAP working group. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med* 2009;35:9-29.
33. Türk Toraks Derneği erişkinlerde hastanede gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşma raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2009;10(6):3-28.
34. Masterton RG, Galloway A, French G, et al. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: report of the working party on hospital-acquired pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:5-34.
35. Aarts MA, Hancock JN, Heyland D, et al. Empiric antibiotic therapy for suspected ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 2008;36:108-117.
36. Niederman MS. Treatment options for nosocomial pneumonia due to MRSA. *J Infect* 2009;59:S25-S31.
37. Sanders KM, Adhikari NK, Friedrich JO, et al; Canadian Critical Care Trials Group. Previous cultures are not clinically useful for guiding empiric antibiotics in suspected ventilator-associated pneumonia: secondary analysis from a randomized trial. *J Crit Care* 2008;23:58-63.
38. Franzetti F, Antonelli M, Bassetti M, et al; GISIG (Gruppo Italiano di Studio sulle Infezioni Gravi) Working Group on Hospital-Associated Pneumonia. Consensus document on controversial issues for the treatment of hospital-associated pneumonia. *Int J Infect Dis* 2010;14:S55-65.
39. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al; PneumA Trial Group. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003;290:2588-98.

40. Dimopoulos G, Poulakou G, Pneumatikos IA, et al. Short- vs long-duration antibiotic regimens for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2013;144:1759-1767.
41. Povoia P, Coelho L, Almeida E, et al. C-reactive protein as a marker of ventilator-associated pneumonia resolution: a pilot study. *Eur Respir J* 2005;25:804-812.
42. Trouillet JL. Ventilator associated pneumonia: a comprehensive review. *Hosp Pract* 2012;40:165-175.
43. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (awakening and breathing controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:126-134.
44. Terragni PP, Antonelli M, Fumagalli R, et al. Early vs late tracheotomy for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adult ICU patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1483-1489.
45. Heyland DK, Drover JW, MacDonald S, et al. Effect of postpyloric feeding on gastroesophageal regurgitation and pulmonary microaspiration: results of a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2001;29:1495-1501.
46. Lacherade JC, De Jonghe B, Guezennec P, et al. Intermittent subglottic secretion drainage and ventilator-associated pneumonia: a multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:910-917.
47. Nseir S, Zerimech F, Fournier C, et al. Continuous control of tracheal cuff pressure and microaspiration of gastric contents in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1041-1047.
48. Kollef MH, Afessa B, Anzueto A, et al. Silver-coated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated pneumonia: the NASCENT randomized trial. *JAMA* 2008;300:805-813.
49. Berenholtz SM, Pham JC, Thompson DA, et al. Collaborative cohort study of an intervention to reduce ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32:305-314.
50. Improving surveillance for ventilator-associated events in adults. Centers for Disease Control and Prevention website. [www.cdc.gov/nhsn/PDFs/vae/CDC\\_VAE\\_CommunicationsSummary-for-compliance\\_20120313.pdf](http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/vae/CDC_VAE_CommunicationsSummary-for-compliance_20120313.pdf). Accessed July 24, 2013.

# Ventilatör İlişkili Pnömoniler

M. Sezai Taşbakan

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir*

## GİRİŞ

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), entübe edilen hastada, entübasyondan en az 48 saat sonra ortaya çıkan pnömonidir. Hastane kökenli pnömonilerin (HKP) bir alt grubu olarak değerlendirilen VİP yüksek mortalite ve morbidite oranları yanında hastanede yatış süresini ve maliyetleri de oldukça arttıran bir klinik tablodur (1). Uygun antibiyotik tedavisinin bir an önce başlaması mortaliteyi belirleyen en önemli faktördür (2). Bunun yanında çok ilaca dirençli (CİD) patojenlerin etken olabileceği olguların belirlenmesi ve uygun tedavinin başlanması da önemlidir.

HKP'lerin yaklaşık 1/3'ü yoğun bakımda gelişen pnömonilerdir. Bu pnömonilerin de yaklaşık %90'ını VİP olguları oluşturur. Yoğun bakımlarda entübe olarak izlenen hastaların %9-40'ında VİP gelişmektedir. VİP yoğun bakım ünitelerinden en sık edinilen enfeksiyondur (3-5). Mekanik ventilatör izleminin beş ile dokuzuncu günleri arası VİP gelişimi için en riskli günlerdir. Yapılan çalışmalarda VİP epizod sayısının 1000 ventilatör gününde 2 ile 16 arasında değiştiği saptanmıştır (5,6).

## RİSK FAKTÖRLERİ

VİP gelişiminde en önemli risk faktörü enfekte üst solunum yolu sekresyonlarının aspirasyonudur. Bunun yanında, etken patojenler alt solunum yollarına inhalasyon, hematogen ve komşuluk yolu ile de ulaşabilmektedir. Aspirasyon için ileri yaş, nörolojik hastalık ve bilinç kaybının varlığı ve entübasyon yöntemi ve zamanı önem taşımaktadır (7). VİP için risk faktörleri **Tablo 1**'de gösterilmiştir (8).

## PATOGENEZ

VİP enfeksiyonun kaynağına göre endojen ve eksojen olarak sınıflandırılmaktadır. Eksojen kaynaklar; kontamine hava, ventilatör devresi, nemlendirici, bronkoskop gibi

Tablo 1. Ventilatör ilişkili pnömoni risk faktörleri (8).		
Hastaya ait risk faktörleri	Medikal işlemlere ait risk faktörleri	Kullanılan ilaçlara ait risk faktörleri
<ul style="list-style-type: none"> <li>• İleri yaş</li> <li>• Yanık</li> <li>• Kronik akciğer hastalıkları</li> <li>• Sigara</li> <li>• Koma</li> <li>• Gastrik kolonizasyon</li> <li>• Erkek cinsiyet</li> <li>• İmmünsüpresyon</li> <li>• Malnütrisyon</li> <li>• Organ yetmezliği</li> <li>• Nörolojik, nöromusküler hastalık</li> <li>• Orofaringeal kolonizasyon</li> <li>• Postoperatif solunum yetmezliği</li> <li>• Travma</li> <li>• Sinüzit</li> <li>• Septisemi</li> <li>• Altta yatan hastalıklar ve şiddeti</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bronkoskopi</li> <li>• Acil entübasyon</li> <li>• Re-entübasyon</li> <li>• Nazogastrik sonda</li> <li>• Enteral beslenme</li> <li>• Ventilatör devresinin sık değişmesi</li> <li>• Gastrik aspirasyon</li> <li>• Ünitede yüksek antibiyotik direnci</li> <li>• 5 günden uzun hospitalizasyon</li> <li>• Uzun süreli entübasyon</li> <li>• Hastayı supinde tutma</li> <li>• Çoklu vasküler girişim</li> <li>• Trakeostomi</li> <li>• Torasik cerrahi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Son 90 günde antibiyotik tedavisi</li> <li>• Aşırı intravenöz sedasyon</li> <li>• Antiasid kullanımı</li> <li>• H2 bloker kullanımı</li> <li>• Proton pompa inhibitörü kullanımı</li> <li>• İmmünosüpresif tedavi</li> <li>• Nöromusküler bloker kullanımı</li> <li>• Eritrosit transfüzyonu</li> </ul>

medikal cihazlar, sağlık çalışanları ve diğer hastalardır. Bu kaynaklardan havayolu ile hastanın alt solunum yollarına patojen mikroorganizmalar ulaşmaktadır. Endojen kaynaklar ise hastanın oral, faringeal ve gastrik florasıdır. Patojen mikroorganizmaların alt havayollarına ulaşması temel olarak orofaringeal ve gastrik içeriğin mikroaspirasyonları ile olmaktadır. Bunun yanında inhalasyon yolu ve diğer infeksiyon odaklarından hematogen yolla da patojen mikroorganizmalar alt solunum yollarına ulaşabilmektedir (8).

Akciğer infeksiyonlarının oluşmasını engelleyen öksürük refleksi, mukosilyer aktivite, immün sistem gibi birtakım koruyucu fizyolojik mekanizmalar vardır. Ancak yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların altta yatan hastalıkları, sedatize edilmeleri ve endotrakeal tüp kullanılması gibi çeşitli faktörler nedeniyle, öksürük refleksi ve mukosilyer klirenste bozulma gözlenmektedir. Bu hastalarda, entübasyon kafının üzerinde biriken kontamine sekresyonların mikroaspirasyonlarla alt solunum yollarına ulaşması yanında, fizyolojik koruyucu mekanizmaların bozulması VIP gelişimini kolaylaştırmaktadır (8).

## BAKTERİYEL ETYOLOJİ ve DİRENÇ PATERNLERİ

Çeşitli çalışmalarda VIP olgularının %60-70'inden gram-negatif organizmaların sorumlu olduğu gösterilmiştir. En sık görülen gram-negatif etkenler; *Pseudomonas aeru-*

*ginosa, Acinetobacter baumannii, Escherichia coli, Proteus, Klebsiella* ve *Haemophilus influenzae*'dir. En sık görülen gram-pozitif organizma *Staphylococcus aureus*'dur. En sık saptanan VIP etkenleri **Tablo 2**'de gösterilmiştir. Olguların %13-58'inde VIP etyolojisi polimikrobiyaldır (7).

VIP'in bakteriyel etyolojisi mekanik ventilasyon süresine, hastanın hastanede ve yoğun bakım ünitesinde kalma süresine, hastanın daha önce aldığı antibiyotik tedavilerine ve ünitenin daha önceki lokal epidemiyolojik verilerine bağlıdır (1). Entübe hastanın orofaringeal florasının değişimi ve bu değişen floraya ait mikroorganizmaları içeren üst solunum yolları sekresyonlarının alt solunum yollarına aspirasyonu VIP'in en önemli patofizyolojik mekanizmasıdır (8).

Mekanik ventilasyon uygulamasının ilk dört gününde ortaya çıkan VIP erken başlangıçlı olarak adlandırılmaktadır ve etyolojisinde genellikle toplumdan edinilmiş orofaringeal flora rol oynamaktadır. En sık görülen mikroorganizmalar *H. influenza, Streptococcus pneumoniae* ve metisilin duyarlı *S. aureus* (MSSA)'dur. Buna karşın mekanik ventilasyon uygulamasının beşinci günü ve sonrasında ortaya çıkan VIP geç başlangıçlı VIP olarak adlandırılmaktadır. Geç başlangıçlı VIP etyolojisinden hastane ortamında, potansiyel olarak ÇİD bakterilerle kolonize üst solunum yolları sekresyonlarının aspirasyonu sorumludur. En sık görülen mikroorganizmalar *P. aeruginosa, A. baumannii* ve metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA)'dur (9). Buna karşın, son yıllarda yapılan Restrepo ve arkadaşların çalışmasında, erken ve geç başlangıçlı VIP olgularında potansiyel ÇİD mikroorganizmalar (*A. baumannii* ve *P. aeruginosa*) açısından fark saptanmamıştır. Bu nedenle yazarlar, erken VIP gelişen olguların tedavisinde dahi olası ÇİD patojenlerin göz önünde bulundurulması gerektiğini belirtmişlerdir (10).

**Tablo 2.** En sık saptanan ventilatör ilişkili pnömoni etkenleri (8).

**Gram-pozitif koklar**

Metisilin duyarlı *S. aureus* (MSSA)

Metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA)

*Streptococcus pneumoniae*

**Aerobic gram-negatif basiller**

*H. influenzae*

Laktoz fermente eden gram-negatif basiller

- *E. coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Enterobacter spp.*
- *Proteus spp.*
- *Serratia spp.*

**Non-fermentatif gram-negatif basiller**

- *P. aeruginosa*
- *A. Baumannii*



Ülkemizde 279 VİP epizodunun değerlendirildiği bir çalışmada VİP'e neden olan bakteriyel etkenler ve bu etkenlerin antibiyotik direnç paternleri irdelenmiştir. En sık VİP etkeni olarak *A. baumannii*, MRSA ve *P. aeruginosa* izole edilmiştir. Yine aynı çalışmada *Acinetobacter* suşlarının %90'ının seftazidime, %80'inin siprofloksasine ve %64'ünün de imipeneme dirençli oldukları, *Pseudomonas* suşlarının da %62'sinin siprofloksasine, %55'inin seftazidime ve %32'sinin de imipeneme dirençli oldukları saptanmıştır (11).

VİP'in bakteriyel etyolojisinde ÇİD patojenler öncelikle geç başlangıçlı hastalarda gözlenmektedir. Ancak risk faktörü olan erken başlangıçlı VİP hastalarında da ÇİD patojenler etken olabilmektedirler (10). Son yıllarda tanımlanan plasmidik linezolid direncinin MRSA'da gözlenmesi ciddi kaygılar oluşturmaktadır. Bunun yanında *Enterobacteriaceae* suşlarında üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporin direnci, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* suşlarında karbapenem direncine de sıklıkla rastlanmaktadır (12). Polimiksin grubu (kolistin) antibiyotikler ve tigesiklin bu ÇİD patojenlerle ortaya çıkan VİP hastalarında son yıllarda sıklıkla kullanılmaya başlamıştır (13,14).

Yoğun bakımda uzun süre kalma, uzamış entübasyon ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanma öyküsü olan hastaların alt solunum yollarında *Candida* spp. kolonizasyonu sıklıkla saptanmaktadır. *Candida* spp. kolonizasyonunun saptandığı bu hastalarda özellikle *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* olmak üzere ÇİD bakterilere bağlı HKP ve VİP riskini arttırdığı gösterilmiştir (15).

## PROGNOZ

Yoğun bakım ünitelerinde gelişen VİP, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda VİP'e atfedilen mortalite oranlarının yüksek olduğu ve yine VİP gelişimin hastanede kalış süresini ve hastane maliyetlerini arttırdığı gösterilmiştir (16).

## TANI

VİP tanısını koymak zordur ve tanıda henüz tam anlamıyla bir görüş birliği yoktur. 1972 yılında Johanson ve arkadaşları VİP tanısı için; 38°C üzerinde ateş, lökosit değerinin < 4000 ya da > 12.000/mm<sup>3</sup> olması, pürülan sekresyonun olması ve akciğer grafisinde yeni ya da progresif infiltrasyon olması durumlarından en az ikisinin varlığını kullanmıştır (17).

Tüm dünyada VİP hastalarının daha iyi tanımlanması için yeni klinik kriterler oluşturulmuştur. 2005 yılında yayınlanan rehberde göre entübasyondan 48 saat sonra gelişen akciğer grafisinde yeni ya da ilerleyici infiltrasyon saptanan hastada aşağıdakilerden iki veya daha fazlası varsa VİP tanısı konulmaktadır (1).

- 38°C ateş,
- Lökositoz ya da lökopeni,

- Pürülan sekresyon,
- Oksijenizasyonda azalma.

Yukarıda VİP tanısı için kullanılan dört ölçüt birlikte bulunduğu zaman özgüllük yüksektir; fakat duyarlılık klinik olarak kabul edilemeyecek sınırların (%50'nin) altına düşebilmektedir. Ayrıca, VİP hastalarında infeksiyon dışı etyolojiler söz konusu olabilmektedir. Bu nedenlerle ek tanı yöntemlerine gereksinim duyulmaktadır. Özellikle VİP düşünülen hastalarda klinik pulmoner infeksiyon skorunun (CPIS) kullanımı da tanı için katkıda bulunabilir. CPIS **Tablo 3**'te özetlenmiştir. Otuzüç çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde CPIS'nin VİP tanısında orta derecede bir katkısının olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte, hasta başında hızlı ve kolay bir şekilde hesaplanabilmesi bir kullanım avantajı olarak gösterilmektedir (18). Bu grup hastalarda CPIS'nin 6'nın üzerinde bulunması pnömoni olasılığını güçlendirir. Ancak CPIS'nin asıl kullanım alanı tedavinin değerlendirilmesi ve yönlendirilmesi aşamasındadır.

Hastane kaynaklı infeksiyonlarda kullanılan rehberlerde; günlük uygulamada karşılaşılan bazı eksikliklerin giderilmesi ayrıca olgu tanımlarının ve bildirim süreçlerinin daha net, kolay ve uygulanabilir olması için belirli aralıklarla güncellenmeler yapılmaktadır. Son olarak "Centers for Disease Control (CDC)" tarafından tanı kriterleri 2011 yılında güncellenmiştir. CDC tarafından oluşturulan çalışma grubu, yaklaşık iki yıllık çalışmaların ardından yeni VİP tanı algoritmasını geliştirmiştir (19). Yeni CDC VİP tanımları **Tablo 4**'te gösterilmiştir. Yeni geliştirilen bu yaklaşıma göre; mekanik ventilatöre bağlı hastalarda gelişen pnömoni, ARDS, atelektazi ve pulmoner ödem gibi -önlenebilir- komplikasyonların tamamı ventilatör ilişkili olay (VİO) tanımı altında toplanmıştır. VİP tanısının ortaya konmasında akciğer grafisi yeterli olmadığına dair kanıtların artması, radyografi tekniği

<b>Tablo 3.</b> Klinik pulmoner infeksiyon skoru (CPIS).			
<b>Değişkenler</b>	<b>Puan 0</b>	<b>Puan 1</b>	<b>Puan 2</b>
Vücut sıcaklığı°C	36.1-38.4	38.5-38.9	≥ 39, ≤ 36
Lökosit sayısı/mm <sup>3</sup>	4000-11.000	< 4000, > 11.000	
Sekresyon	Yok	Var, pürülan değil	Var, pürülan
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	> 240 ya da ARDS		< 240 ve ARDS yok
Akciğer grafisi	İnfiltrasyon yok	Difüz ya da yamalı infiltrasyon	Lokalize infiltrasyon
Mikrobiyoloji	Üreme yok ya da hafif üreme var	Orta ya da fazla üreme var	

**Tablo 4.** CDC ventilatör ilişkili pnömoni tanımları (2013).**I. İnfeksiyona Bağlı Ventilatör İlişkili Komplikasyon**

Mekanik ventilasyonun 3. günü ve daha sonrası için geçerli olmak koşuluyla; oksijenlenmenin bozulduğu\* gün (veya  $\pm 2$  gün içinde) alttaki 2 kriterin ikisini birlikte karşılıyorsa:

1. Ateş  $> 38^{\circ}\text{C}$  veya  $< 36^{\circ}\text{C}$  veya Lökosit  $> 12.000$  hücre/ $\text{mm}^3$  veya  $< 4000$  hücre/ $\text{mm}^3$
2. Yeni bir antimikrobiyal tedavi başlanmış ve en az dört gün devam edilmiş olması

**II. Olası Ventilatör İlişkili Pnömoni (VIP)**

Mekanik ventilasyonun üçüncü günü ve daha sonrası için geçerli olmak koşuluyla; oksijenlenmenin bozulduğu gün (veya  $\pm 2$  gün içinde) hasta alttaki kriterlerden birini karşılıyorsa:

1. Pürülan solunum sekresyonu
  - Akciğerler, bronşlar veya trakeadan gelen, mikroskopun küçük büyütmesinde  $\geq 25$  nötrofil ve  $< 10$  epitel hücresi içeren sekresyon örneği
  - Yarı-kantitatif sonuç veren laboratuvarlar için üstteki kalite ölçütlerine tekabül eden bir sonuç verilmiş olmalıdır

## 2. Kültür pozitifliği

Balgam, ETA, BAL veya korunmuş fırça örneğinin kalitatif, yarı-kantitatif veya kantitatif kültüründe anlamlı üreme olması. Oral veya solunum yolu flora bakterileri, koagülaz negatif stafilokoklar, *Candida* türleri veya tiplendirilmemiş mayalar, enterokok türleri izole edildiğinde kültür sonucu anlamlı kabul edilmez. Akciğer dokusu örneğinin kültüründe ise her üreme anlamlı kabul edilir.

**III. Yüksek Olası Ventilatör İlişkili Pnömoni (VIP)**

Mekanik ventilasyonun üçüncü günü ve daha sonrası için geçerli olmak koşuluyla; oksijenlenmenin bozulduğu gün (veya  $\pm 2$  gün içinde) hasta alttaki kriterlerden birini karşılıyorsa:

1. Pürülan solunum sekresyonu (Olası VIP'te tanımlandığı şekilde) ve alttaki kriterlerden birinin bulunması:
  - ETA (endotrakeal aspirat) kültürü pozitifliği,  $\geq 10^5$  cfu/mL
  - BAL (bronkoalveolar lavaj) kültürü pozitifliği,  $\geq 10^4$  cfu/mL
  - Akciğer dokusu kültürü pozitifliği,  $\geq 10^4$  cfu/mL
  - Korunmuş fırça örneği kültürü pozitifliği,  $\geq 10^3$  cfu/mL

Not: Oral veya solunum yolu flora bakterileri, koagülaz negatif stafilokoklar, *Candida* türleri veya tiplendirilmemiş mayalar, Enterokok türleri izole edildiğinde kültür sonucu anlamlı kabul edilmez. Akciğer dokusu örneğinin kültüründe ise her üreme anlamlı kabul edilir.

1. Altta kriterlerden birinin varlığı (pürülan sekresyon yok ise):

- Plevral sıvı kültürü pozitifliği (plevral sıvı örneği torakosentez ile veya toraks tüpü yerleştirilirken alınmış olmalıdır. Toraks dreninden alınan örnek kabul edilmez.)

- Akciğer dokusunda histopatolojik bulguların varlığı
- *Legionella* spp. için tanısal testlerde pozitiflik
- Solunum sekresyonlarında influenza virus, RSV, adenovirus, parainfluenza virus, rhinovirus, human metapneumovirus, corona virus pozitifliği

\*Oksijenizasyonun bozulma kriterleri:

Günlük minimum  $\text{FI}_2$  düzeyinde  $\geq 0.20$  (20 puan) artış olması ve bu artışın en az iki gün devam etmesi

Günlük minimum PEEP düzeyinde  $\geq 3$   $\text{cmH}_2\text{O}$  artış olması ve bu artışın en az iki gün devam etmesi

ile ilgili merkezler arasındaki değişkenlik ve bulguların değerlendirilmesindeki görecelilik nedeniyle akciğer grafisi VİP tanı kriterlerinden çıkarılmıştır. Buna karşın tanımlarda oksijenizasyona ayrı bir önem verilmiş, klinik ve mikrobiyolojik kriterler tekrar ve daha açık olarak tanımlanmıştır (19).

VİP tanısında, klinik özellikler tek başına yeterli olmadığı için, etken patojenlerin izole edilmesi ve izole edilen patojenlere yönelik uygun tedavinin bir an önce başlanması önem taşımaktadır. Etken patojenlerin izolasyonu için uygun solunum örnekleri antibiyotik tedavisi başlamadan ya da var olan antibiyotik tedavisine klinik yanıt yok ise antibiyotik değiştirilmeden alınmalıdır (1).

Alt solunum yollarından örnek almak için nonbronkoskopik yöntemler (trakeobronşiyal aspirasyon ve mini-BAL) ve bronkoskopik yöntemler (BAL, korumalı örnek fırçalama) kullanılmaktadır. Bronkoskopik yöntemlerle alınan alt solunum yolu örneğinde havayolu kontaminasyonu daha az olmaktadır. Ancak nonbronkoskopik yöntemler yerine bronkoskopik yöntemlerin kullanılmasının VİP prognozuna olumlu katkısının olmadığı gösterilmiştir (20).

Alınan alt solunum yolu örnekleri gram boyama ve mikroskopik inceleme için en kısa sürede laboratuvara gönderilmelidir. Polimorfonükleer lökosit, solunum epiteli ve bakteri morfolojileri açısından gönderilen örnek bakteriyologlar tarafından değerlendirilmelidir. Mikroskopik incelemenin yanında alınan tüm alt solunum yolu örneklerine kantitatif ve yarı kantitatif kültür yöntemleri uygulanmalıdır. Kantitatif kültür yöntemi bronkoskopik ve nonbronkoskopik örneklerle uygulanabilir. Alınan örnekte üreyen patojen bakteri sayısı eşik değerinin üzerinde saptanırsa VİP açısından anlamlı kabul edilmelidir. Eşik değer trakeobronşiyal aspirasyon için  $10^6$ , BAL için  $10^4$ , korumalı örnek fırçalama için  $10^3$  koloniform U/mL'dir.

Yarı kantitatif kültür yöntemleri de hem bronkoskopik hem de non bronkoskopik alt solunum yolları örneklerine uygulanabilmektedir. Kantitatif kültüre göre, yarı kantitatif kültür yöntemlerinin hava yolu kolonizasyonunu infeksiyondan ayırdedici özellikleri daha azdır. Ancak kantitatif ve yarı kantitatif kültür sonuçlarının karşılaştırıldığı çalışmada VİP prognozuna etkileri açısından fark saptanmamıştır (21). Yenilenen "Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society (IDSA/ATS)" erişkin HKP/VİP rehberinde VİP'in mikrobiyolojik tanısında endotrakeal aspirasyon örneğinin semikantitatif kültürü önerilen yöntemdir (22).

Konvansiyonel bakteriyolojik yöntemleri kullandığımızda, VİP etkenlerinin izolasyonu ve antibiyotik duyarlılık paterninin belirlenmesi için 48-72 saatlik bir süre gerekmektedir. Bu nedenle son yıllarda bakteriyel etkenlerin iki-altı saat içinde antibiyotik duyarlılık paternleri ile beraber belirlenmesine olanak sağlayan hızlı moleküler yöntemlerin kullanımları gündeme gelmiştir (23). Ancak bu moleküler yöntemlerin BAL sıvısında ve trakeal aspirasyon örneklerinde kullanımı ile ilgili henüz yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Son yıllarda BAL sıvısı ve kanda bazı biyobelirteçlerin tanısai değeri araştırılmıştır. C-reaktif proteinin yoğun bakım ünitesinde duyarlılığının düşük olduğu gösterilmiştir. Ko-peptin, adrenomedullin ve midregional atrial natriüretik faktör gibi biyobelirteçlerin de tanısai değerden çok prognostik değeri olduğu saptanmıştır. Son yıllarda popüler olan prokalsitoninin ise VIP tanısı alan hastaların antibiyotik tedavilerinin sürelerinin belirlenmesinde kullanılabileceği ileri sürülmüştür (12).

## TEDAVİ

Rehberler geç başlangıçlı VIP ya da ÇİD etkenler için risk faktörleri (**Tablo 5**) olan hastalarda antipseudomonal kombinasyon tedavileri önermiştir (1). Yenilenen 2016 yılı IDSA/ATS HKP/VIP rehberinde ÇİD etkenler için risk faktörlerinde birtakım değişiklikler yapılmıştır (**Tablo 6**) (22). Erken ve uygun ampirik antibiyotik tedavisinin başlanması VIP'in prognozunu belirleyen en önemli faktörlerden biridir. Ampirik antibiyotik tedavisi

**Tablo 5.** Ventilatör ilişkili pnömonide çok ilaca dirençli etken risk faktörleri (1).

<p>Beş gün ve daha uzun sürelide hastanede yatıyor olma          Son 90 günde antibiyotik tedavi öyküsü          Ünitelerde antibiyotik direncinin olması          İmmüno-supresif hastalık ya da tedavi öyküsü          Sağlık bakımı ilişkili pnömoni risk faktörlerinin olması</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Son 90 günde iki ve daha fazla gün hastanede yatma öyküsü</li> <li>• Sağlık bakım ünitesinden gelme öyküsü</li> <li>• Antibiyotik dahil evde infüzyon tedavisi alma öyküsü</li> <li>• Son 30 gün içinde diyaliz programında olma öyküsü</li> <li>• Evde bası yarası bakımı öyküsü</li> <li>• Aile bireylerinden birinde ÇİD patojen taşıma öyküsü</li> </ul>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Tablo 6.** IDSA/ATS 2016 yılı rehberinde çok ilaca dirençli patojenler için risk faktörleri (22).

### ÇİD VIP için risk faktörleri

<p>Son 90 gün içerisinde intravenöz antibiyotik kullanımı          VIP sırasında septik şok          VIP öncesinde ARDS varlığı          VIP gelişimi öncesinde beş gün veya daha uzun süre hastanede yatıyor olmak          VIP başlangıcı öncesi diyaliz tedavisi</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### ÇİD HKP için risk faktörleri

<p>Son 90 gün içerisinde antibiyotik kullanımı</p>
----------------------------------------------------

### MRSA VIP/HKP'si için risk faktörleri

<p>Son 90 gün içerisinde antibiyotik kullanımı</p>
----------------------------------------------------

### ÇİD Pseudomonas VIP/HKP'si için risk faktörleri

<p>Son 90 gün içerisinde antibiyotik kullanımı</p>
----------------------------------------------------

ile olası etken patojenleri en iyi şekilde kapsayacak rehberler oluşturulmuştur (**Tablo 7**) (1,24). Yeni rehberde MRSA riski olan hastalarda vankomisin veya linezolid, dirençli gram-negatif bakteri için risk faktörü varlığında iki anti-pseudomonal antibiyotikle tedavi önerilmiştir (**Tablo 8**) (22). MRSA ve dirençli gram-negatif bakteri riski olmayan durumlarda monoterapi uygun bulunmuştur. Önerilen tedavi piperasilin/tazobaktam, sefepim, levofloksasin, imipenem veya meropenemden biridir. Kanıtlanmış MSSA varlığında tercih edilen ajanlar oksasilin, nafsilin veya sefazolidir, fakat ampirik tedavide yukarıdaki seçeneklerden biri kullanılmışsa gerek duyulmayacağı belirtilmiştir (22).

<b>Tablo 7.</b> Ampirik ventilatör ilişkili pnömoni tedavisi için kılavuzlar (1,24).		
	<b>ÇİD patojen riski olmayan erken VIP</b>	<b>ÇİD patojen riski olan ya da geç VIP</b>
Olası etkenler	MSSA <i>S. pneumonia</i> <i>Haemophilus spp.</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	MRSA <i>P. aeruginosa</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>A. baumannii</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America (2005) <sup>1</sup>	Seftriakson ya da Levofloksasin, moksifloksasin, Siprofloksasin ya da Ampisilin/sulbaktam ya da Ertapenem	Sefepime ya da seftazidim ya da imipenem/meropenem ya da Piperasilin/tazobaktam ve Siprofloksasin, levofloksasin ya da Amikasin, gentamisin, tobramisin  Vankomisin ya da Linezolid (MRSA risk faktörü varsa)
European Respiratory Society/European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases/ European Society of Intensive Care Medicine (2009) <sup>24</sup>	Ampisilin/sulbaktam ya da Amoksisilin/klavunat ya da Sefuroksim ya da Seftriakson ya da Levofloksasin, moksifloksasin	Seftazidim ya da imipenem/meropenem ya da Piperasilin/tazobaktam ve Siprofloksasin, levofloksasin  Vankomisin ya da Linezolid (MRSA risk faktörü varsa)

**Tablo 8.** Ventilatör ilişkili pnömonide metisilin dirençli *S. aureus* ve ikili antipseudomonal/gram-negatif etkili tedavinin uygun olduğu ünitelerdeki ampirik tedavi seçenekleri (22).

<b>A. MRSA etkili gram pozitif antibiyotik</b>	<b>B. Antipseudomonal etkili gram negatif antibiyotikler: <math>\beta</math>-laktam bazlı ilaçlar</b>	<b>C. Antipseudomonal etkili gram negatif antibiyotikler: <math>\beta</math>-laktam bazlı olmayan ilaçlar</b>
Vankomisin	Piperasilin/tazobaktam	Siprofloksasin Levofloksasin
veya	veya	veya
Linezolid	Sefepim Seftazidim	Amikasin Gentamisin Tobramisin
	veya	veya
	İmipenem Meropenem	Kolistin Polimiksin
	veya	
	Aztreonam	

*A kolonundan bir gram-pozitif etkili, B kolonundan bir gram-negatif etkili ve C kolonundan bir gram-negatif etkili ilaç seçilir.*

Tedavinin ikinci-üçüncü günü, ampirik antibiyotik tedavisi hastanın klinik, laboratuvar ve bakteriyolojik sonuçları ile tekrar değerlendirilmelidir. Solunum örneklerinde etken patojenler ve duyarlılık paterni belirlenmişse, antibiyotik tedavisi sonuçlara göre tekrar düzenlenmelidir (1,22).

Uygun tedavi verildiğinde genellikle ilk altı günde klinik parametrelerde anlamlı düzelme elde edilmektedir. Tedaviye yanıtı değerlendirmede lökosit sayımı, CRP, prokalsitonin, oksijenasyon ( $PaO_2/FiO_2$ ), akciğer grafisi, ateş takibi, sekresyonların miktarının ve pürülansının takibi önemlidir. VİP'de optimal tedavi süresi 10-14 gündür (24). Ancak IDSA/ATS 2016 yılı rehberinde VİP'li hastalarda yedi günlük tedavi önerisi yapılmıştır. Klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgularındaki iyileşmeye göre, daha kısa veya uzun süreli tedavilerin de gerekebileceği belirtilmiştir (22). Ağır pnömonilerde, altta yatan immünsüpresyon varlığında, klinik yanıtın yetersiz olması durumunda ve etken olan mikroorganizmanın yaygın ilaç direnci gösterdiği durumlarda tedavi süresi daha da uzun tutulmalıdır (24).

ÇİD etkenlerin olası olduğu VİP olgularında, spektrumu geniş tutmak için kombinasyon tedavisi gerekli olmaktadır. Buna karşın, mikrobiyolojik kültür sonuçları ile kanıt-

lanmış gram-pozitif bakteri (MSSA, MRSA) kökenli VİP'lerde ve hafif VİP olgularında monoterapi ile tedavi denenebilir (1).

Kolistin, ÇİD gram-negatif bakterilerin neden olduğu VİP olgularında diğer bir tedavi alternatifidir (13). Nefrotoksisite kolistinin en önemli doz kısıtlayıcı yan etkisidir (14). Sistemik kullanımının yanı sıra inhale kullanıma uygun formu da bulunmaktadır. Çok ilaca dirençli *A. baumannii*'nin ve MRSA'nın etken olduğu VİP tedavisinde tigesiklin son yıllarda kullanılmaktadır. Ülkemizden yapılan bir çalışmada, ÇİD *A. baumannii*'nin etken olduğu HKP ve VİP olgularında, tigesiklin tedavisi ile olguların %65.3'ünde bakteriyel eradikasyon saptanmıştır (14).

VİP etyolojisinde MRSA düşünüldüğünde (koma, kafa travması, merkezi sinir sistemi cerrahisi, diabetes mellitus, renal yetersizlik gibi risk faktörlerinin varlığında) ya da MRSA izole edildiğinde tedavide vankomisin ya da linezolid önerilmektedir. Linezolid, vankomisine göre daha yüksek klinik başarı, daha düşük renal hasar yapma potansiyeline sahiptir. Ancak her iki antibiyotik grubunda 60 günlük mortalite oranları açısından fark bulunamamıştır (25).

## KORUNMA

### VİP Riskinin Olduğu Süreyi Kısaltmak

Entübasyon süresi arttıkça VİP gelişme olasılığı artmaktadır. Bu nedenle öncelikle entübasyona alternatif noninvasiv mekanik ventilasyon gibi yöntemler mutlaka her hasta için değerlendirilmelidir. Entübe olan hastalarda günlük olarak sedasyona ara verilmesi ve "weaning" için hastanın hazır olup olmadığının değerlendirmesi, entübasyon süresini kısaltmaktadır. Ancak bu amaçla yapılan bir çalışmada, VİP gelişme riskinin azaldığı gösterilememiştir (26). Entübasyon süresinin kısaltılmasına yönelik bir diğer yaklaşım trakeostominin erken açılmasıdır. Ancak yapılan çalışmalarda trakeostominin erken açılmasının (7 günden önce) hastanede kalış süresini, VİP gelişme oranlarını ve mortaliteyi etkilemediği gösterilmiştir (27).

### Endotrakeal Tüp Kolonizasyonu ve Kontamine Mikroaspirasyonları Azaltmak

Biyofilm endotrakeal tüpün iç yüzeyinde saptanan, bakteri kolonizasyonuna olanak sağlayan bir oluşumdur. Aspirasyon ve bronkoskopi sırasında bu oluşumdaki patojenlerin alt solunum yollarına doğru hareket etmesi ve VİP'e neden olması söz konusudur. Gümüş kaplı endotrakeal tüpün biyofilm formasyonu oluşumunu ve dolayısıyla VİP oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (28).

Entübasyon tüpünün kafının üstünde biriken kontamine içeriğin alt solunum yollarına aspirasyonu VİP riskini arttırmaktadır. Bu nedenle, subglottik sekresyonların sürekli aspirasyonunu sağlayan entübasyon tüplerinin kullanımı VİP riskini azaltabilir. Önüç randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde, sürekli



subglottik sekresyonların aspirasyonunu sağlayan entübasyon tüplerinin kullanılmasının VİP gelişimini, mekanik ventilasyon ve hastanede kalış süresini azalttığı belirlenmiştir (29).

Entübasyon tüpünün kaf basıncının 20 ile 30 cmH<sub>2</sub>O basınç aralığında tutulması kontamine orofaringeal sekresyonların ve mide içeriğinin alt havayollarına aspire edilmesine engel olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda entübasyon tüpünün kaf basıncının sürekli kontrol edilmesinin VİP gelişim oranlarını azalttığı gösterilmiştir (30).

Entübe olarak yoğun bakımda izlenen hastaların yataklarının başlarının yüksek olması mide içeriğinin üst havayollarına ve oradan da alt havayollarına ulaşarak VİP oluşmasına engel olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda entübe yoğun bakım hastalarının yatak başlarının özellikle enteral beslenirken 10 ile 30 derece arasında kaldırılmasının VİP gelişimini azalttığı saptanmıştır (31).

### **Kolonizasyonun Önlenmesi**

Üst solunum yollarında ve gastrointestinal sistemde mikroorganizmaların kolonizasyonunu engelleyici yaklaşımlar, alt solunum yollarına patojen mikroorganizmaların ulaşmasını engelleyebilir. Örneğin; antiseptik bir ajan olan klorheksidin ile oral dekontaminasyon yapılmasının VİP gelişimini azalttığı gösterilmiştir (32). Buna karşın oral ve parenteral antibiyotikler ile yapılan orogastrik dekontaminasyon çalışmaları beklenen başarıyı gösterememiş ek olarak bakteriyel direnç gelişimi sonucunu da beraberinde getirmiştir.

İnsan kaynaklı canlı mikrobiyal ajan olan *Lactobacillus rhamnosus*'un probiyotik olarak oral ve gastrik kullanımının VİP gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir.

Yoğun bakım ünitelerinde etkili enfeksiyon kontrolü için, çalışanların eğitimi ve birtakım önlem paketlerinin alınması VİP gelişim oranlarını azaltmaktadır. Bu amaçla yapılabilecek en etkili yöntemlerden biri el hijyenine dikkat etmektir. El hijyeni; su ve antimikrobiyal olmayan sabun ile el yıkama, antiseptik veya dezenfektan ile el temizliği, dezenfektan ile el ovuşturma (susuz el yıkama) ve cerrahi el antisepsisi şeklinde yapılabilir.

### **SONUÇ**

HKP'lerin bir alt grubu olarak değerlendirilen VİP yüksek mortalite ve morbidite oranları yanında hastanede yatış süresini ve maliyetlerini de oldukça arttıran bir klinik tablodur. Öncelikli olarak VİP gelişiminin önlenmesi için gerekli tüm önlemler alınmalıdır. Alınan tüm önlemlere rağmen VİP geliştirse, sorumlu mikroorganizmanın saptanması için gerekli çabalar gösterilmelidir. Sorumlu mikroorganizmaların saptanması beklenmeden, olası etkenleri kapsayacak şekilde uygun antibiyotik tedavisinin bir an önce başlanması mortaliteyi belirleyen en önemli faktördür.

**KAYNAKLAR**

1. American Thoracic Society–Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388–416.
2. Agrafiotis M, Siempos II, Ntaidou TK, Falagas ME. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15:1154–1163.
3. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;302:2323–2329.
4. Forel JM, Voillet F, Pulina D, et al. Ventilator-associated pneumonia and ICU mortality in severe ARDS patients ventilated according to a lung-protective strategy. *Crit Care* 2012;16:R65.
5. Rosenthal VD, Bijie H, Maki DG, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004–2009. *Am J Infect Control* 2012;40:396–407.
6. Lee GM, Kleinman K, Soumerai SB, et al. Effect of nonpayment for preventable infections in U.S. hospitals. *N Engl J Med* 2012;367:1428–1437.
7. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:867–903.
8. Oliveira J, Zagalo C, Cavaco-Silva P. Prevention of ventilator-associated pneumonia. *Rev Port Pneumol*. 2014 Mar 24. pii: S0873-2159(14)00005-1. doi: 10.1016/j.rppneu.2014.01.002. [Epub ahead of print]
9. Jones RN. Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010;51(Suppl 1):S81–S87.
10. Restrepo MI, Peterson J, Fernandez JF, et al. Comparison of the bacterial etiology of early-onset and late-onset ventilator-associated pneumonia in subjects enrolled in 2 large clinical studies. *Respir Care*. 2013;58:1220-5.
11. Erdem I, Ozgultekin A, Inan AS, et al. Incidence, etiology, and antibiotic resistance patterns of gram-negative microorganisms isolated from patients with ventilator-associated pneumonia in a medical-surgical intensive care unit of a teaching hospital in Istanbul, Turkey (2004-2006). *Jpn J Infect Dis*. 2008;61:339-42.
12. Barbier F, Andreumont A, Wolff M, Bouadma L. Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: recent advances in epidemiology and management. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19:216-28.
13. Taşbakan MS, Pullukçu H, Ekren PK, et al. Colistin use in ventilator-associated pneumonia due to panresistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Mikrobiyol Bul*. 2009;43:61-70.
14. Taşbakan MS, Pullukcu H, Sipahi OR, et al. Is tigecyclin a good choice in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia? *J Chemother*. 2011;23:345-9.
15. Taşbakan MS, Çeviker Y, Kaçmaz Başoğlu Ö ve ark. Solunum Örneklerinden *Candida Türlerinin İzole Edilmesinin Prognoza Etkisi*. *Tur Toraks Der* 2011;12:153-7.
16. Muscedere JG, Day A, Heyland DK. Mortality attributable mortality, and clinical events as end points for clinical trials of ventilator-associated pneumonia and hospital-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2010;5:S120-5.

17. Johanson WG Jr, Pierce AK, Sanford JP, et al. Nosocomial respiratory infections with Gram-negative bacilli. The significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med* 1972;77:701–706.
18. Shan J, Chen HL, Zhu JH. Diagnostic Accuracy of Clinical Pulmonary Infection Score for Ventilator-Associated Pneumonia: A Meta-analysis. *Respir Care* 2011;56:1087–1094.
19. [www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/6pscVAPcurrent.pdf](http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/6pscVAPcurrent.pdf)
20. Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2006;355:2619.
21. Berton DC, Kalil AC, Teixeira PJ. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1:CD006482.
22. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016;63(5):e61–111.
23. Endimiani A, Hujer KM, Hujer AM, et al. Are we ready for novel detection methods to treat respiratory pathogens in hospital-acquired pneumonia? *Clin Infect Dis* 2011; 52(Suppl 4):S373–S383.
24. Torres A, Ewig S, Lode H, Carlet J. Defining, treating and preventing hospital-acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med* 2009;35:9–29.
25. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, et al. Linezolid in methicillin resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 2012;54:621–629.
26. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:126–134.
27. Terragni PP, Antonelli M, Fumagalli R, et al. Early vs late tracheotomy for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adult ICU patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1483–1489.
28. Kollef MH, Afessa B, Anzueto A, et al. Silver-coated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated pneumonia: the NASCENT randomized trial. *JAMA* 2008;300:805–813.
29. Muscedere J, Rewa O, McKechnie K, et al. Subglottic secretion drainage for the prevention of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2011;39:1985–1991.
30. Nseir S, Zerimech F, Fournier C, et al. Continuous control of tracheal cuff pressure and microaspiration of gastric contents in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1041–1047.
31. Van Nieuwenhoven CA, Vandenbroucke-Grauls C, van Tiel FH, et al. Feasibility and effects of the semirecumbent position to prevent ventilator-associated pneumonia: a randomized study. *Crit Care Med* 2006;34:396–402.
32. Özçaka Ö, Başoğlu OK, Buduneli N, et al. Chlorhexidine decreases the risk of ventilator-associated pneumonia in intensive care unit patients: a randomized clinical trial. *J Periodontol Res* 2012;47:584–92.

# Sağlık Bakımı İlişkili Pnömoniler

Arzu Ertürk

Özel Koru Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara

## GİRİŞ

Hastaların bakımevleri, rehabilitasyon ve diyaliz merkezleri gibi hastane dışı ortamlarda tedavi alma oranları giderek artmaktadır. Sağlık bakımı ilişkili pnömoni (SBİP) hastalıkları nedeniyle bakımevlerinde yaşayan, uzun dönem bakıma ihtiyacı olan, evde veya hastanede intravenöz tedavi alan ve diyalize giren hastalarda ortaya çıkan pnömonileri tanımlamaktadır (1).

SBİP'ler hastane kökenli pnömoni (HKP) ve ventilatör ilişkili pnömoniler (VİP) ile birlikte yer alırken (1,2), yenilenen "Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society (IDSA/ATS)" 2016 yılı "Erişkin hastane kökenli pnömoni ve ventilatör ilişkili pnömoni yönetimi" rehberinde (3) bu kavrama yer verilmemiştir. Yeni rehberde bu görüş SBİP'lerin genellikle toplumdaki kazanılmış olması, hastaların çok ilaca dirençli (ÇİD) patojenler için yüksek risk taşımadığı yönünde kanıtların giderek artması ve aynı zamanda hastaların altta yatan özelliklerinin de ÇİD patojenler için önemli belirleyiciler olmasına dayandırılmıştır (3).

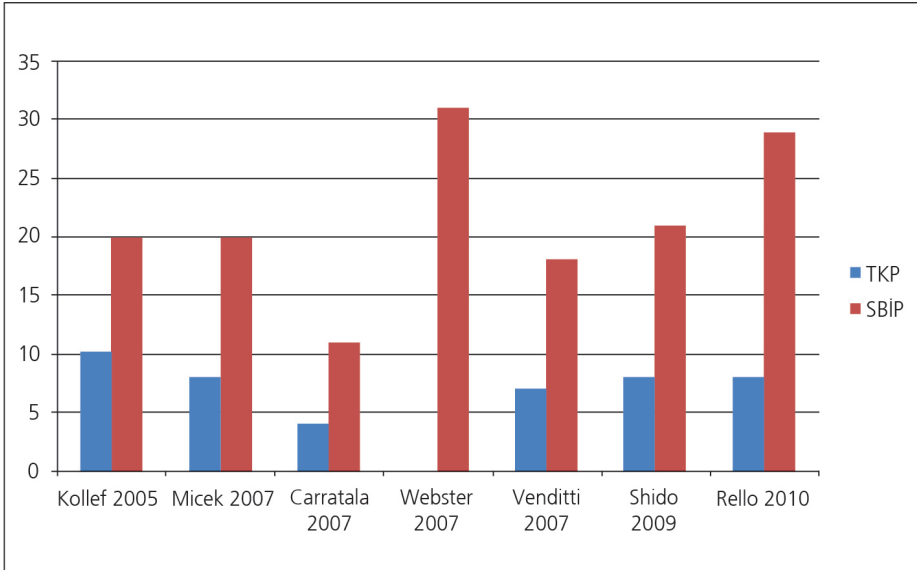
Tanı kriterleri **Tablo 1**'de belirtilmiş olup, bu kriterlerden herhangi birine sahip olunması SBİP tanısı için yeterlidir.

Toplum kökenli pnömoniler (TKP) homojen bir grup değildir. SBİP'ler toplum kökenli olarak tanımlansa da, mortalite ve morbiditeleri daha yüksektir. Kollef ve ark'nın (4) çalışmasında solunum yolu örnekleri veya kan kültürlerinde üreme olan 4.543 pnömoni olgusu retrospektif olarak incelenmiştir. SBİP tanım ve tedavisine dayanak teşkil eden bu çalışmada veriler 59 merkezden toplanmıştır. Mortalite oranı SBİP'de %19.8, HKP'de %18.8, TKP'de %10 oranında saptanmış olup, SBİP'de mortalite TKP'ye göre anlamlı yüksek bulunmuştur. SBİP olgularında hastanede yatış süresinin de daha uzun oldu-

<b>Tablo 1.</b> Sağlık bakımı ilişkili pnömoni tanı kriterleri.
Son 90 gün içerisinde iki gün veya daha uzun süre hastanede yatış
Sağlık bakımı için uzun süre bakımevinde kalma
Evde infüzyon tedavisi (antibiyotik dahil)
Evde baskı yarası bakımı yapılması
Son 30 gün içinde hemodiyaliz merkezine tedavi amaçlı devam etme
Aile bireylerinde çok ilaca dirençli bakteri enfeksiyonu varlığı

ğu gözlenmiştir (4). Daha sonra yapılan çalışmalarda da SBİP'lerde mortalite oranlarının TKP'lere kıyasla bildirilenden çok daha yüksek olduğu gösterilmiştir (**Şekil 1**) (4-10).

SBİP'nin klinik ve mikrobiyolojik bulguları TKP'den çok HKP ve/veya VİP'e benzemektedir. IDSA/VATS 2005 yılı rehberine göre (2) SBİP'ler çok ilaca dirençli (ÇİD) mikroorganizma ile kolonizasyon riski yüksek pnömonilerdir. Metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA), *P. aeruginosa*, *A. baumannii* ve *E. coli*, *K. pneumonia* ve enterobakter suşları gibi "Extended Spectrum-Beta Lactamase (ESBL)" pozitif gram-negatif basiller etken olarak saptanabilir. Tedavilerinin de bu bağlamda ayrı bir alt grup şeklinde yapılması önerilmiştir (12).



**Şekil 1.** Toplum kökenli pnömoni ve sağlık bakımı ilişkili pnömonide mortalite oranları (kaynak 11'den alınmıştır).

## SAĞLIK BAKIMI İLİŞKİLİ PNÖMONİ ve ÇOK İLACA DİRENÇLİ PATOJENLER İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

### Yakın Zamanda Hastane Yatışı ve Yakın Zamanda Antibiyotik Kullanımı

Hastane yatışı üst solunum yollarında ve gastrointestinal sistemde kolonizasyona neden olur. Uzamış antibiyotik kullanımı ise ÇİD patojen kolonizasyonunu artırır. Bu kolonizasyon ve takip eden mikroaspirasyonlar SBİP’de dirençli bakteri ile enfeksiyonun nedeni olarak kabul edilmektedir. Daha önce MRSA veya vankomisin dirençli *Enterococcus* (VRE) suşları ile infekte odaların kullanımı riski arttırmaktadır. Yakın zamanda hastaneye yatış öyküsü MRSA ve *Pseudomonas* suşları için risk oluşturur. Son üç ay içinde hastane yatışı MRSA pnömonisi riskini 2.3-3.8 kat arttırmaktadır. *Pseudomonas* riski ise pulmoner komorbiditede 5-15 kat, kortikosteroid kullanımında 3.9 (1.8-8.4) kat artmaktadır (13).

SBİP için son 90 gün içinde en az iki gün hastane yatışı risk faktörü olarak alınmaktadır. Bununla birlikte 180 ile 360 gün öncesi hastane yatışlarını da risk faktörü olarak kabul eden çalışmalar mevcuttur (11).

### Bakımevinde Kalma

**Bakımevi ilişkili pnömoni “Nursing Home Associated Pneumonia (NHAP)”:** Bu terimin ülkemizde tam karşılığı yoktur. Bununla birlikte son yıllarda yaşlı bakımevleri sayısı hızla artmaktadır. Bakımevi ilişkili pnömoniler (BİP) TKP’ler ile klinik ve mikrobiyolojik olarak farklı seyrederekler. Bu durum yaşla ilişkili değildir. Bu hastalarda nörolojik bozukluklar ve demans sıktır. Yutma bozukluğu, aspirasyon pnömonileri sık görülür. Bakımevi hastasında gelişen pnömonilerde öksürük ve ateş daha az sıklıkta iken; baş ağrısı, miyalji, artralji ve konfüzyon daha sıktır. Hastanede ölüm oranı TKP’de %14 iken, BİP’de %32 oranında saptanmıştır. Birçok çalışma BİP’lerde bilinç durum bozukluğunun ve taşikardinin daha sık ve ölüm oranının daha yüksek olduğunu göstermektedir (11-14).

BİP’lerde gram-negatif basil yaklaşık %18, *S. pneumonia* %16, *Haemophilus influenzae* %11 ve *S. aureus* %6 oranında saptanırken, *Mycoplasma*, *Chlamydia* ve *Legionella* türleri %1’den az görülmüş, %29’unda ise etken üretilmemiştir (1,11,14).

### Hemodiyaliz Hastaları

Hemodiyaliz hastalarında dirençli bakteri ile kolonizasyon sıktır. Bu hastalarda gram-negatif basil ve MRSA kolonizasyonu sırasıyla %13 ve %5 olarak bildirilmiştir. Hastadan hastaya bulaş, invaziv girişimler, haftada iki-üç kez sağlık merkezi ile temas, antibiyotik kullanımı, hastane yatışı ve yoğun bakım ünitesi yatışları ÇİD bakteri ile enfeksiyonun ortaya çıkmasında rol oynar (11). Hemodiyaliz hastalarında pulmoner enfeksiyon mortalitesi

genel popülasyona göre 14-16 kez yüksektir. Bu grup hastalarda pnömoni, infeksiyon nedenleri arasında %13 ile üçüncü sıradadır. Etkenler genellikle *S. aureus* (%75 MRSA), *P. aeruginosa*, *Klebsiella*, *Enterobacter* suşlarıdır ve bunları toplum kökenli patojenler izlemektedir (11,12,15-17).

## Evde Bakım

**Evde intravenöz tedavi alanlar ve yara bakımı yapılanlar:** Bu konu üzerine veriler azdır. Evde bakım yapılan hastalarda SBİP oranları Shindo ve ark'nın (9) çalışmasında %2.1, Carratala ve ark'nın (6) çalışmasında ise %14.3 olarak bulunmuştur. Bakımevinde yaşayan ve MRSA ile enfekte olmuş 175 hastanın 41'inde pnömoni gelişmiştir. MRSA için en büyük risk faktörü hastane yatışı sonrası bakımevine nakil olarak saptanmıştır (11,12).

**Kemoterapi gören hastalar:** Akut lösemi nedeni ile kemoterapi gören ve pnömoni gelişen olguların %71'inde etken izole edilebilmiş, sadece %51'inde ölümden önce saptanmıştır. En sık görülen etkenler mantarlar (%25), *Pseudomonas* spp. (%23.1) ve *Klebsiella* (%13.4) olmuştur (18). Malignite nedeni ile antineoplastik kemoterapi alan 242 hastanın %90'nında gram-negatif basil izole edilmiştir. Etken olarak daha sıklıkla *Klebsiella* (%31.8) ve *Pseudomonas* (%18.6) türleri saptanmıştır (19).

Nötropenik olgularda gelişen 408 bakteriyemik pnömoninin 40'ı reküren pnömoni olarak değerlendirilmiştir. Tanımlanan etkenler sıklık sırasına göre *P. aeruginosa* (%42.5), *S. pneumonia* (%30) ve *E. coli*'dir (%12.5) (20). HIV pozitif hastalar SBİP çalışmalarında ayrıca belirtilmemişlerdir. Shorr'un çalışmasında %39.2 oranında bağışıklığı baskılanmış hasta olduğu belirtilmiştir (13). Bu olgularda en sık etkenler *S. pneumonia* ve *H. influenzae* olmakla birlikte, *P. aeruginosa* ve *S. aureus*'da izole edilmiştir (13,21).

## Yakınlarında Çoğ İlaça Dirençli Mikroorganizma ile Pnömoni Geçiren Hasta Olması

Yakınlarında ÇİD mikroorganizma ile pnömoni geçiren hasta olması rehberlerde risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Bu konudaki veriler kısıtlıdır (22-25).

## ETYOLOJİ

SBİP etkenleri genellikle dirençli mikroorganizmalardır. Kollef ve ark'nın (4) çalışmasında pnömoni olgularının %49'u TKP, %22'si SBİP, %18'i HKP, %11'i VIP olarak sınıflandırılmıştır. SBİP'de en sık saptanan etkenler MRSA (%26.5) ve *P. aeruginosa* (%25.3) olmuş, HKP'lerde de benzer sonuçlar elde edilmiştir (sırasıyla %22.9 ve %18.4). TKP'lerde ise SBİP'ye kıyasla *S. pneumonia* ve *H. influenzae* çok daha yüksek oranda saptanmıştır (sırasıyla %16.6'ya %3.1 ve %16.6'ya %5.8). Bu çalışmada sadece hastanede yatan hastalar incelenmiş ve kültür negatif pnömoni olguları alınma-

mıdır. TKP'lerde saptanan *P. aeruginosa* ve metisilin duyarlı *S. aureus* (MSSA) oranları da yüksektir (4).

Çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilse de, SBİP'lerde *P. aeruginosa* ve MRSA oranları yüksektir. Shorr ve ark (13) SBİP'de ÇİD patojen oranını %48.6 olarak bildirmiştir. Dirençli infeksiyon olasılığını saptamak için skora sistemi geliştirilmiştir. Bu sistemde yakın zamanda hastane yatışı 4 puan, bakımevinde gelme 3 puan, hemodiyaliz 2 puan, yoğun bakım ünitesinde kalma 1 puan olarak hesaplanmıştır (**Tablo 2**) (13). Puanı 0-2 olanların dirençli mikroorganizma ile pnömoni olma olasılığı %20 ve altında iken, 3-5 puan %55 oranında risk taşımaktadır. Skoru 6 puan ve üzerinde olan olgular ise direnç açısından yüksek risk (> %75) taşırlar (**Tablo 3**) (13).

<b>Tablo 2.</b> Sağlık bakımı ilişkili pnömonide dirençli infeksiyon için risk faktörü skora.	
<b>Risk faktörü</b>	<b>Puan</b>
Yakın zamanda hastane yatışı	4
Bakımevinde kalıyor olma	3
Uzun süreli hemodiyaliz	2
Yoğun bakım ünitesinde kalma	1

<b>Tablo 3.</b> Sağlık bakımı ilişkili pnömonide çok ilaca dirençli mikroorganizma olasılığı.		
<b>Risk</b>	<b>Puan</b>	<b>ÇİD Olasılığı</b>
Düşük risk	0-2 puan	< %20
Orta risk	3-5 puan	%55
Yüksek risk	6 puan	> %75

SBİP ve TKP olgularının retrospektif olarak değerlendirildiği, ülkemizden yapılan çalışmada, bir yıllık dönemde izlenen 187 olgudan (131'i erkek, yaş ortalaması 66.3 ± 14.3) 98'i SBİP ve 89'u TKP tanısı almıştır (26). SBİP olgularının 64'ünün (%65.3) son 90 günde hastaneye yatış öyküsü olduğu, 26'sının (%26.5) ayaktan intravenöz tedavi aldığı, 17'sine (%17.3) evde bası yarası tedavisi uygulandığı, 6'sının (%6.1) son 30 günde hemodiyaliz programına alındığı ve 4'ünün (%4.1) bakımevinde kaldığı saptanmıştır. Otuzdokuz (%39.8) SBİP ve 8 (%9.0) TKP olgusunda etken patojen saptanmıştır. En sık izole edilen etkenler; SBİP'de *P. aeruginosa* (%30.8), *A. baumannii* (%20.5), MRSA (%12.8) ve MSSA (%10.3) iken, TKP'de *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* olmuştur. SBİP'de %10.3 oranında birden çok mikroorganizma üremiştir. Etken izole edilen SBİP olgularının 8'inde (%25.8) uygunsuz ampirik antibiyotik kullanılırken, TKP olgu-



larınin hepsine uygun antibiyotik başlandığı gözlenmiştir. Hastanede yatış süresi ve mortalite oranı SBİP olgularında TKP grubundan daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %34.7'ye karşı %9.0) (26). Bu nedenle TKP tanısıyla yatan tüm olgularda SBİP risk faktörleri sorgulanmalı, bu olguların ampirik antibiyotik tedavisinde potansiyel olarak ÇİD patojenler göz önünde bulundurulmalıdır.

Kültür negatif ve kültür pozitif olan SBİP'lerin karşılaştırıldığı bir çalışmada 870 olgu incelenmiştir. Tek merkezde yapılan bu çalışmada %49.5 oranında kültür pozitifliği saptanmış olup, bu olguların daha ağır pnömoni olguları olduğu, mortalite oranlarının ve hastane yatış sürelerinin kültür negatif olgulara kıyasla daha yüksek olduğu vurgulanmıştır (27).

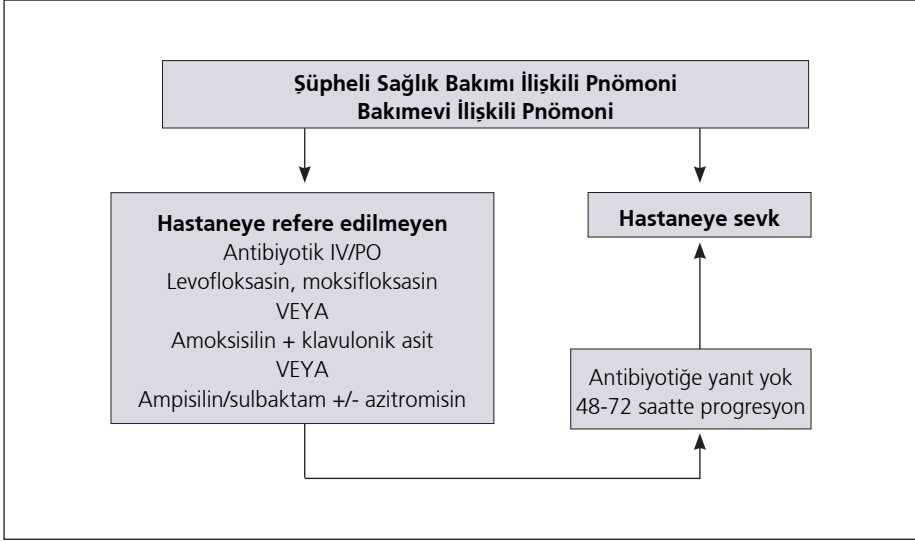
## TEDAVİ

SBİP yönetimi dinamik bir süreç içerir. Dirençli patojenlerin etken olabileceği ve komorbiditelerin eşlik ettiği hastalıkta, ayaktan başvuran hasta ile karşı karşıya olan klinisyen için kesin kriterler de yoktur. Altta yatan kronik hastalık, pnömoni tablosunu daha da ağırlaştırır veya maskeleyebilir. Toplumda gelişen ağır pnömoniler SBİP olarak tanımlanmamalıdır. Dirençli mikroorganizma olasılığını saptamak amacıyla oluşturulan skorlama sistemlerinin geçerliliği de kesinleşmemiştir ve bu konuda yeterli veri yoktur (1-3,12). Etken saptanan pnömoni olguları hastanede yatan ve daha ağır pnömonili olgulardır.

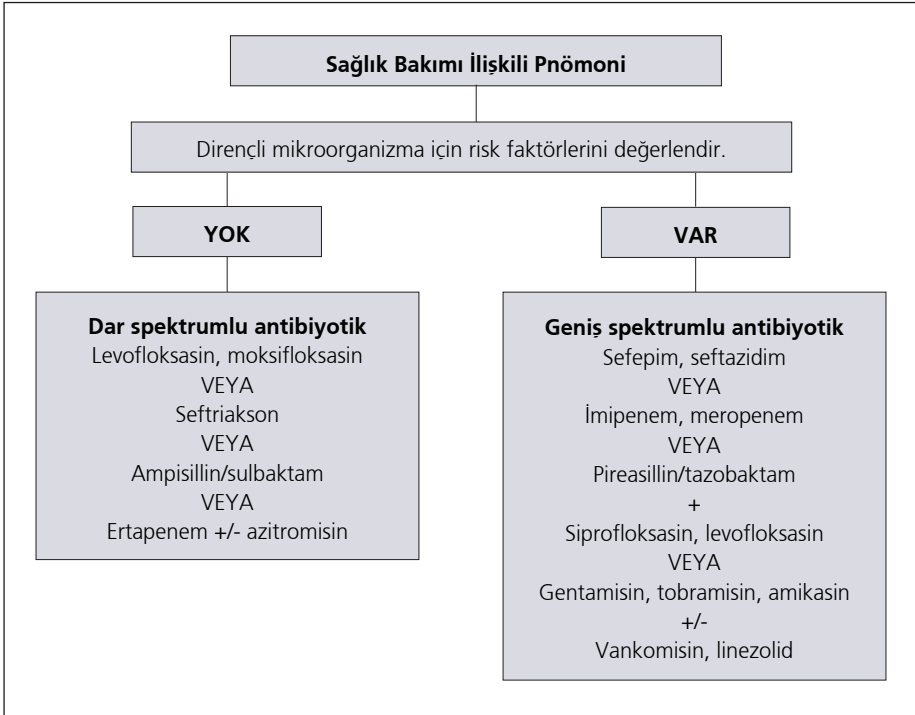
SBİP'ler heterojen bir hasta grubunu içerir. Ampirik antibiyotik seçiminde, antibiyotik verilmiş yolunda ve hastaneye yatırılma kararında bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Bazı hastalarda ÇİD patojen riski bazı hastalarda ise *Legionella* ve virüsler TKP'lerdeki gibi etken olabilir (9).

IDSA/ATS 2005 yılı rehberi ÇİD mikroorganizmalara odaklanarak SBİP'li hastaları HKP gibi hastanede intravenöz tedavi etmeyi önermiştir (1). SBİP'li bir grup hasta ÇİD riski taşımaz ve TKP etkenleri pnömoni nedeni olabilir. Bu durumda hastalar oral tedavi alabilir, ev veya bakımevlerinde tedavi görebilir. Ayaktan tedavi verilecek, özellikle de bakımevinden başvuran hastalarda, kinolonlar tercih edilebilir (2). SBİP'li hastada ÇİD riski yüksek değilse antibiyotik seçimi daha dar spektrumlu ve monoterapi şeklinde yapılabilir. **Sekil 2**'de izlendiği gibi kinolonlar veya seftiriakson veya ampisilin/sulbaktam veya ertapenem tercih edilmelidir. Bu tedaviye azitromisin eklenebilir. ÇİD riski yüksek olan olgularda antipseudomonal etkili antibiyotiklere kinolon veya aminoglikozid eklenir. MRSA şüphesi varsa vankomisin veya linezolidin de tedaviye eklenmesi önerilir (**Sekil 3**) (1-3,12,28).

SBİP'de tedaviye geniş spektrumlu antibiyotiklerle başlayıp kısa sürede spektrumun daraltılması önerilmektedir (28). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda SBİP'de mortalitenin dirençli mikroorganizmalardan çok altta yatan hastalığıya bağlı olduğu bildirilmektedir (3).



Şekil 2. Dirençli mikroorganizma olasılığı düşük SBİP'de tedavi algoritması.



Şekil 3. Dirençli mikroorganizma olasılığı yüksek sağlık bakımı ilişkili pnömoni tedavi algoritması.

Rehberle uyumlu tedavinin irdelendiği meta-analizde altı çalışmanın verileri değerlendirilmiştir. SBİP’li 15.840 olgunun verilerine göre IDSA/ATS 2005 rehberine uyumlu tedavi ile 30 günlük mortalite ve hastanede kalış süresinde avantaj sağlanmadığı görülmüştür. Klinik stabilitede rehberle uyumsuz tedavi avantaj sağlamıştır. En çok neden olan etkenler *S. pneumonia*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* ve enterobakteriler olarak saptanmıştır. Yazarlar SBİP’de İD riskinin belirlenmesi için daha başka çalışmalara ihtiyaç olduğunu ve SBİP’nin İD mikroorganizmaları kapsayan geniş spektrumlu antibiyotik tedavisinden yarar gördüğünü belirtmişlerdir (29).

Otuzdört çalışmanın incelendiği, 22.456 olguyu kapsayan metaanalizde SBİP’de İD riski yüksek bulunmuştur. Meta-nalizde incelenen yayınlardan kanıt düzeyi düşük çalışmalar olmasına rağmen, mortalitenin İD patojenler ile değil, yaş ve komorbidite ile ilişkili olarak yüksek saptandığı görülmüştür (30).

İspanya’dan yapılan 476 olguluk prospektif bir çalışmada ise SBİP ve TKP’de etyolojinin farklı olmadığı; SBİP’de 30 günlük mortalitenin %12, TKP’de %5; bir yıllık mortalitenin de sırasıyla %24 ve %9 olduğu bildirilmiştir (31).

## SONUÇ

SBİP’ler TKP’lerden farklı pnömonilerdir. Bu hastaların komorbiditeleri fazladır. Tedavi seçiminde hastanın özellikleri, yaşadığı yer, komorbiditeleri, özellikle de direnç riski değerlendirilmeli ve hastaya özel tedavi planlanmalıdır. Mortalite genellikle direnç varlığına değil, altta yatan hastalığa bağlıdır.

### KAYNAKLAR

1. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388–416.
2. Mandell L, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *CID*; 2007;44(Suppl 2):29-72.
3. Kalil AC, Metersky M, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016;63:1-51.
4. Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, et al. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest* 2005;128:3854–62.
5. Micek ST, Kollef KE, Reichley RM, et al. Health care-associated pneumonia and community-acquired pneumonia: a single-center experience. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3568–73.
6. Carratala J, Mykietiuik A, Fernandez-Sabe N, et al. Health care-associated pneumonia requiring hospital admission: epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes. *Arch Intern Med* 2007;167:1393–9.

7. Webster D, Chui L, Tyrell GJ, et al. Health care-associated *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2007;18:181-8.
8. Venditti M, Falcone M, Corrao S, et al. Study Group of the Italian Society of Internal Medicine. Outcomes of patients hospitalized with community-acquired, health care-associated, and hospital-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2009;150:19-26.
9. Shindo Y, Sato S, Maruyama E, et al. Health-care-associated pneumonia among hospitalized patients in a Japanese community hospital. *Chest* 2009;135:633-40.
10. Rello J, Luan M, Gallegro M, et al. Why mortality is increased in healthcare-associated pneumonia: lessons from pneumococcal bacteremic pneumonia. *Chest* 2010;137:1138-44.
11. Falcone M, Venditti M, Shindo Y, et al. Healthcare-associated pneumonia: Diagnostic criteria and distinction from community-acquired pneumonia. *International Journal of Infectious Diseases* 2011;15:545-50.
12. Kollef MH, Morrow LE, Baughman RP, et al. Health Care-Associated Pneumonia (HCAP): A Critical Appraisal to Improve Identification, Management, and Outcomes- Proceedings of the HCAP Summit. *CID* 2008;46:296-334.
13. Shorr AF, Zilberberg MD, Micek ST, Kollef MH. Prediction of infection due to antibiotic-resistant bacteria by select risk factors for health care-associated pneumonia. *Arch Intern Med* 2008;168:2205-10.
14. Meehan TP, Chua-Reyes JM, Tate J, et al. Process of care performance, patient characteristics, and outcomes in elderly patients hospitalized with community-acquired or nursing home-acquired pneumonia. *Chest* 2000;117:1378-85.
15. Lescure FX, Locher G, Eveillard M, et al. Community-acquired infection with healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the role of home nursing care. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:1213-8.
16. Slinin Y, Foley RN, Collins AJ. Clinical epidemiology of pneumonia in hemodialysis patients: the USRDS waves 1,3,and 4 study. *Kidney Int* 2006;70:1135-41.
17. Berman SJ, Johnson EW, Nakatsu C, et al. Burden of infection in patients with end-stage renal disease requiring long-term dialysis. *Clin Infect Dis* 2004;39:1747-53.
18. Sickles EA, Young VM, Greene WH, Wiernik PH. Pneumonia in acute leukemia. *Ann Intern Med* 1973;79:528-34.
19. Carratala J, Roson B, Fernandez-Sevilla A, et al. Bacteremic pneumonia in neutropenic patients with cancer: causes, empirical antibiotic therapy, and outcome. *Arch Intern Med* 1998;158:868-72.
20. Valdivieso M, Gil-extremera B, Zornoza J, et al. Gram-negative bacillary pneumonia in the compromised host. *Medicine (Baltimore)* 1977;56:241-54.
21. Amin A, Kollef MH. Healthcare-associated pneumonia. *Hosp Pract* 2010;38:63-74.
22. Pop-Vicas AE, D'Agata EM. The rising influx of multidrug-resistant gram-negative bacilli into a tertiary care hospital. *Clin Infect Dis* 2005;40:1792-8.
23. El Solh AA, Pietrantonio C, Bhat A, et al. Indicators of potentially drug-resistant bacteria in severe nursing home-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004;39:474-80.
24. Craven DE, Palladino R, McQuillen DP. Healthcare-associated pneumonia in adults: management principles to improve outcomes. *Infect Dis Clin North Am* 2004;18:939-62.

25. Pop-Vicas A. *Debilitated elderly in long-term care facility (LTCF): a major reservoir of colonization with multidrug-resistant gram-negative pathogens [abstract 1067]. In: Program and abstracts of the 44th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (Toronto). Arlington, VA: Infectious Diseases Society of America, 2006.*
26. Taşbakan MS, Bacakoğlu F, Kaçmaz Başoğlu Ö ve ark. *Sağlık bakımı ile ilişkili pnömoni ve toplum kökenli pnömoni tanıları ile hastanede yatan olguların Karşılaştırılması. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2011;59:348-354.*
27. Labelle AJ, Arnold H, Reichley RM, et al. *A comparison of culture-positive and culture-negative healthcare-associated pneumonia. Chest 2009;137:1130- 7.*
28. Seymann GB. *Treatment must cover more virulent pathogens. Health care-associated pneumonia: Meeting the clinical challenges. J Respir Dis 2008;29:208-213.*
29. Troitino AX, Porhomayon J, El-Solh AA. *Guideline-Concordant Antimicrobial Therapy for Health-care-Associated Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. Lung 2013;191:229-37.*
30. Chalmers JD, Taylor JK, Singanayagam A, et al. *Epidemiology, Antibiotic Therapy, and Clinical Outcomes in Health Care-Associated Pneumonia: A UK Cohort Study. CID 2011;53:107-13.*
31. Polverino E, Torres A, Menendez R, et al. *Microbial aetiology of healthcare associated pneumonia in Spain: a prospective, multicentre, case-control study. Thorax 2013;68:1007-14.*

# Aspirasyon Pnömonisi ve Yatağa Bağımlı Hastada İnfeksiyondan Korunma

Can Sevinç

*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir*

## GİRİŞ

Aspirasyon orofaringeal ya da gastrik içeriğin larinks ve alt solunum yollarına geçişi ya da kaçı olarak tanımlanır (1,2). Aspire edilen materyalin niteliği, miktarı, aspirasyon yoğunluğu, aspirasyonun sıklığı ve kişinin aspirasyona verdiği yanıtı göre değişik tablolar ortaya çıkabilir. Normalde de erişkinlerin yaklaşık %50'sinde özellikle uyku sırasında orofarengal sekresyonların mikroaspirasyonu görülebilir. Ancak etkin bir mukosilyer klirens, öksürme refleksi, normal humoral ve hücrel bağışıklık mekanizmaları sayesinde aspirasyon içeriğinin ve infekte edici materyalin uzaklaştırılması ya da etkisiz hale getirilmesi sağlanır. Ayrıca, normal orofarengal sekresyonlarda bulunan bakterilerin virülansının düşük olması da pnömoni gelişme riskini azaltan faktörlerdendir. Savunma mekanizmalarının bozulması veya altta yatan hastalıklar nedeniyle aspire edilen sekresyonun miktarının artması, aspirasyon pnömonisi gelişme olasılığını arttırmaktadır (1,3). Bilinç bulanıklığı, disfaji, yutma ve öğürme refleksinin kaybolması, nazogastrik tüp takılması, entübasyon ve mekanik ventilasyon gibi predispozan faktörlerin varlığında da aspirasyon ve aspirasyon pnömonisi gelişme riski artmaktadır.

Aspirasyon sonucunda, steril gastrik içeriğin aspirasyonu ile oluşan, akut kimyasal akciğer hasarına bağlı olarak aspirasyon pnömonitisi (Mendelson Sendromu) ortaya çıkabilir (2).

Diffüz aspirasyon bronşioliti ise tamamen farklı ve ayrı bir antite olup, ilk defa 1996'da Matsuse ve arkadaşları tarafından besinlerin tekrarlayan aspirasyonu sonrası gelişen kronik bronşioler inflamasyon ile karakterize bir sendrom olarak tanımlanmıştır (4). Bu olgu serileri otopsi bulgularına dayalı olarak tanımlanmış olup, yaşlı ve kronik ve düşkün olgu popülasyonlarından oluşmaktadır. Olgulardan yarısından fazlasında disfaji mevcut olup, üçte ikisi yatalak hastalardır. Tekrarlayan bronkore, bronkospazm ve

dispne episodları gözlenen yaşlı olgularda diffüz aspirasyon bronşioliti düşünülmelidir. Ayrıca, ortalama yaşı 50 yaş civarında olan, orta yaş grubundaki asemptomatik gastroözefageal reflü mevcut olan olgularda da bu sendrom tanımlanmıştır (5). Diffüz aspirasyon bronşiolitinde, tipik akciğer grafisi bulguları; fokal ya da dissemine küçük nodüler dansiteler ve hiperlüksensidir. Hava bronkogramı içeren konsolidasyon görünümü, görece daha az saptanan bir bulgudur. Toraks bilgisayarlı tomografisinde ise diffüz sentrlobüler nodüller ile birlikte tomurcuklu dal görünümü saptanabilir (6).

## ASPIRASYON PNÖMONİSİ

İnfeksiyon etkenleriyle kolonize olmuş orofarengial sekresyonun aspirasyonu sonucunda ise aspirasyon pnömonisi gelişir. Aspirasyon pnömonisi özellikle yaşlı, nörolojik problemi olan veya bakım evinde kalan hastalarda en önemli hastaneye yatış nedenlerinden biridir (7). Bakım evinde kalan hastalarda tüm infeksiyon nedenleri arasında %13-48 oranında yer alır. Ayrıca, idrar yolu infeksiyonundan sonra en sık ikinci hastane infeksiyonu nedenidir. Aspirasyon pnömonisinin mortalitesi %20-50 arasında değişmekle beraber bazı çalışmalarda %80 gibi yüksek değerler de bildirilmektedir (2,3).

Aspirasyon varlığını gösteren özgün ve duyarlı belirleyicilerin kısıtlılığı nedeni ile aspirasyon sendromları ile ilişkili epidemiyolojik verilere ulaşmak güç ve sınırlıdır. Ayrıca, yapılan çalışmaların çoğunda aspirasyon pnömonitisi ile aspirasyon pnömonisinin net ayrımı yapılmamıştır. Yine de, değişik çalışmalarda toplumda gelişen pnömonilerin %5-15'inde nedenin "aspirasyon pnömonisi" olduğu belirtilmektedir (8,9). Yaşlılarda morbidite ve mortalitenin majör bir nedeninin toplumda gelişen pnömoni olduğu, bu olgularda gelişen pnömonilerin önemli bir olası nedeninin aspirasyon olduğu bilinmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda pnömoni insidansının yaşla birlikte arttığı, 60 yaş ve altındaki olgular ile karşılaştırıldığında 75 yaş üzerinde riskin yaklaşık altı kat fazla olduğu gösterilmiştir (10,11).

Aspirasyon pnömonisi gelişimi için risk faktörleri; bilinç durumunda değişiklikler (se-rebrovasküler olay, genel anestezi, alkol veya aşırı dozda ilaç alımı, hipoksi gibi), mekanik faktörler (endotrakeal tüp, yabancı cisim aspirasyonu, nazoenterik tüp, trakeostomi gibi), gastrointestinal sistem hastalıkları (kanama, motilite bozukluğu, maligniteler, intestinal obstrüksiyon, hiatus hernisi, disfaji yapan hastalıklar gibi) ve nöromusküler hastalıklardır (2). Yoğun bakımda ve özellikle de entübe edilerek mekanik ventilasyonda izlenen hastalarda endotrakeal tüpün çevresinden bakterilerle kontamine sekresyonların akciğere aspire edilmesi de aspirasyon pnömonisi gelişmesine neden olur. Ancak bu durum genellikle aspirasyon pnömonisi olarak isimlendirilmeyip, "ventilatör ilişkili pnömoni" olarak tanımlanır (12). Yaşlı ve bakım evinde kalan kişilerde aspirasyon pnömonisi riski artmaktadır. Aspirasyona predispozisyon yaratan faktörler **Tablo 1**'de özetlenmiştir.

<b>Tablo 1.</b> Aspirasyon için predispozan faktörler.	
Bilinç düzeyinde bozulma	İnme, nöbet, entoksikasyon (alkol, ilaç), kafa travması, anestezi
Normal savunma mekanizmalarının bozulması	Nazogastrik sonda, endotrakeal entübasyon, trakeostomi, üst gastrointestinal endoskopi, bronkoskopi
Nöromuskuler hastalıklar	Multipl skleroz, parkinson hastalığı, myastenia gravis, bulber ya da pseudobulber palsy.
Gastroözefageal hastalıklar	Bozulmuş gastroözefageal sfinkter fonksiyonu, özefageal striktür, neoplazm, gastrik çıkım obstrüksiyonu, kusma
Diğerleri	Yatar pozisyon, genel düşkünlük, genel durum bozukluğu

Disfaji ve aspirasyon pnömonisi gelişimi arasında yakın bir ilişki vardır. Disfajili hastalarda en sık ölüm nedeni aspirasyon pnömonileridir. Yemek yerken veya nazogastrik/jejunostomi tüpleriyle beslenirken “öksüren ve tıkanan hastalarda, sık kusma ve nefes alamama veya sırtüstü yatarken öksürük ve boğulma hissi öyküsü veren hastalarda” alt solunum yollarına aspirasyondan kuşulanılmalıdır (13). Ayrıca, disfajisi olan hastaların beslenmesi de bozulduğundan immün sistem olumsuz etkilenir ve infeksiyonlara zemin hazırlanır. Düşük albümin düzeyinin aspirasyon pnömonisi gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (14). Etkin bir öksürük refleksi solunum sisteminin çok önemli bir savunma mekanizmasıdır. Pnömonili yaşlıların çoğunda öksürük refleksinin bozulduğu gösterilmiştir (15,16). İmmünitenin bozulması ve akciğer fonksiyonlarındaki değişiklikler de yaşlılarda aspirasyon pnömonisi gelişimi için yatkınlık oluşturan faktörlerdendir. Yaşla birlikte mukosilyer transport, pulmoner elastisite, solunum kas gerginliği ve fonksiyonel rezidüel kapasite azalır. İmmünite açısından yaşa bağlı en büyük değişiklikler, periferik kan T hücre sayısı ve fonksiyonundaki bozulma ile kendini gösterir. Yutma gücünün ve öksürük refleksinin yaşlanma ile bozulmasında, yaşla birlikte artan serebrovasküler ve dejeneratif nörolojik hastalıkların da rolü vardır (13,15).

## Etkenler

Aspire edilen materyalin miktarı ve içerdiği patojenlerin aspirasyon pnömonisi gelişiminde önemli rolü vardır. Yaşlılarda orofarinkste *S. aureus* ve aerobik gram-negatiflerin (*Klebsiella*, *E. coli* gibi) kolonizasyonu daha fazladır. Bu mikroorganizmaların kolonizasyonunda azalmış tükrük klirensi ile birlikte disfaji ve bozuk oral hijyen de rol oynar (17). Aspirasyon pnömonisine neden olan mikrobiyolojik ajanlar ile ilgili çalışmalar 1970'lere dayanmaktadır (18). Bu çalışmalardan beri aspirasyon pnömonilerinin majör patojenlerinin anaerobik bakteriler olduğu bilinmektedir. Anaerobik bakteriler,



aspirasyon ve nozokomiyal pnömonilerde önemli rol oynar. Aspirasyon ve anaerob plöropulmoner infeksiyonlar farklı olmalarına karşın birbiriyle yakından ilişkili sendromlardır. Aspirasyon pnömonileri tedavi edilmediğinde, sıklıkla anaerob bakterilere bağlı olarak segment, lob hatta tüm akciğer düzeyinde ampiyeme kadar gidebilen nekrotizan bir seyir gösterir.

Toplumda gelişen aspirasyon pnömonilerinin %90'ından anaerobik bakteriler sorumludur. Bunların %40-45'inde tek başına anaeroblar, diğerlerinde ise anaeroblarla birlikte mikst infeksiyon gelişimi söz konusudur. En sık karşılaşılan anaeroblar; *Prevotella melaninogenica*, *Bacteroides*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococci* ve *Microaerophilic streptococci*'dir (15).

Aspirasyon sırasında hastanın bulunduğu pozisyona bağlı olarak infeksiyonun olduğu akciğer segmentleri farklılık gösterir. Aspirasyonlar genellikle sırt üstü yatar pozisyonda olduğu için en sık sağ akciğer alt lob süperior ve üst lob posterior segmentlerde pnömoni görülür. Oturur durumdaki hastalarda ise her iki akciğerin bazal segmentleri etkilenir (1,15).

## Klinik Bulgular

Hastalar ateş, halsizlik, öksürük, kötü kokulu balgam, iştahsızlık, oral alımda azalma, kilo kaybı ve mental durumda kötüleşme ile başvurabilirler. Özellikle yaşlı bireylerde oldukça sinsi, tipik infeksiyon bulgularının söz konusu olmadığı, sadece deliryum ya da bilinç düzeyinde bozulma ve genel durumda kötüleşme ile kendisini gösterebilir. Bazen hemoptizi de görülebilir (2).

Fizik bakıda olguların çoğunda alt zonlarda raller işitilirken, olguların yaklaşık üçte birinde ronküsler veya siyanoz gelişebilir. Aspirasyon sonrası gelişen hipoksemi ve bununla ilişkili siyanoz varlığı durumun önemli olduğunu gösteren önemli bir bulgudur. Hipoksemi gelişimine katkıda bulunan faktörler; trakeal irritasyona bağlı refleks bronkospazm, azalmış sürfaktan aktivitesi sonucu gelişen atelektaziler, ventilasyon-perfüzyon dengesizliği, intrapulmoner şantlar ve direkt alveoler hasar gelişimidir. Yoğun aspirasyon durumunda yaygın pulmoner infiltrasyonlar, inatçı hipoksemi ve ARDS gelişimi söz konusu olabilir (1).

Akciğer absesi, subakut seyreden anaerobik akciğer infeksiyonu sonucunda gelişir. Tek veya birden fazla sayıda olabilir. Çok sayıda küçük abseler ile karakterize nekrotizan pnömoninin geliştiği durumlarda hasta toksik görünümündedir. Bu olgularda yüksek ateş, lökositoz, taşikardi ve takipne saptanabilir. Absenin bronşa açılması söz konusu olduğunda; bol balgam, hemoptizi ve akciğer grafisinde hava-sıvı seviyesi apse görünümü oluşur. Olguların yaklaşık %30'unda ampiyem komplikasyonu gelişir (1).

## Tanı

Aspirasyon pnömonisi tanısı için tanımlanmış, altın standart bir yöntem söz konusu değildir. Yüksek aspirasyon riski olan bireylerde, yeni ortaya çıkan infiltrasyonların gelişimi ve infeksiyon düşündürülen semptom ve bulguların saptanması durumunda aspirasyon pnömonisinden kuşulanılır. Sırt üstü yatan hastalarda en sık etkilenen bölgeler; üst lobların posterior segmentleri ve alt lobların superior segmentleri iken, dik ya da yarı oturur pozisyonda hastalar için; alt lobların bazal segmentleri etkilenmektedir. Başlangıçta pnömoni klinik ve radyolojik bulguları ile seyreden hastalık, tedavi edilmediği ya da uygun tedavi verilmediğinde ARDS, kavitasyon, abse, ampiyem, pnömotoraks gibi komplikasyonlar söz konusu olabilmektedir (15).

Tanı için sıklıkla öykü, fizik bakı, akciğer grafisi ve rutin laboratuvar testleri (hemogramda lökositoz, parçalı hakimiyeti, CRP yüksekliği) yeterli olmaktadır. Balgam verebilen olgularda, balgam gram bakısı ve kültür antibiyogramı, etkeni izole etmede ve antibiyotik tedavisinin sürdürülmesinde yardımcı olmaktadır. Ancak aspirasyon pnömonilerine yol açan etkenlerin çok büyük bölümünün anaerob bakteriler olması, anaerob kültür yapma olanağı olmadığı için balgam kültürünün tanisal değerini önemsiz kılmaktadır. Seçilmiş olgularda fiberoptik bronkoskopi yapılarak hem aspire edilen materyal gözlenip aspirasyon kanıtlanmakta ve aspire edilen materyal aspirasyon ile uzaklaştırılabilmekte, hem de kültür için daha nitelikli alt solunum yolu örneği elde edilebilmektedir. Plevral sıvı varlığında, torasentez ile plevral sıvının örneklenmesi, bakteriyolojik ve biyokimyasal değerlendirmeler yapılması; tanı ve tedavi sürecinin yönlendirilmesinde önemli katkı sağlamaktadır. Ayrıca, ateşi olan olgularda hemokültür yapılması da değerli bir tanisal inceleme seçeneği olmaktadır. Plevral sıvı ve kan dışında, transtrakeal aspirasyon, transtorasik iğne aspirasyonu ve bronkoskopik korumalı fırça ile örnekleme de diğer alternatif tanisal örnekleme yöntemleridir (2).

Aspirasyon pnömonisi tanısı için genellikle aşağıdaki kriterler kullanılmaktadır (19):

- Akciğer grafisinde yeni ortaya çıkan infiltrasyon,
- Major kriterlerden (öksürük, balgam, ateş) en az biri veya minör kriterlerden (dispne, göğüs ağrısı, bilinc değişikliği, fizik muayenede konsolidasyonla uyumlu bulgu, beyaz kürenin  $12.000/mm^3$ 'ün üzerinde olması) en az ikisinin varlığı,
- Aspirasyona tanıklık edilmesi veya aspirasyon için risk faktörünün bulunması.

## Tedavi

Bir aspirasyona tanık olunduğunda ilk yapılması gereken üst havayollarının temizlenmesi olmalıdır. Hasta, havayolunu koruyamayacak durumda ise, büyük miktarda orogastrik materyal aspire edilmişse veya aspirasyon sonrası genel durumda bozulma, siyanoz, desatürasyon gibi bulgular gelişmiş ise hasta endotrakeal entübasyon açısından değerlendirilmelidir. Aspirasyona tanıklık edilmiş ise olanak varsa, kontren-

dikasyon yoksa elektif olarak fiberoptik bronkoskopi yapılarak aspirasyon içeriğinin temizlenmesi yararlı bir yaklaşım olacaktır.

Aspirasyon söz konusu olan hastalarda profilaktik antibiyotik başlanması önerilmektedir. Barsak obstrüksiyonu olan, gastrik içeriğin kolonizasyonunun bilindiği olgular ile aspirasyon sonrası 48 saatlik bir süre geçmesine rağmen klinik bulgularda düzelme gözlenmeyen aspirasyon pnömonitisi olgularında ampirik antibiyotik başlanması uygun olabilir. Eğer başlanacak ise, geniş spektrumlu ve anaeroblar dahil olası etkenleri kapsayacak antibiyotikler tercih edilmelidir. Kortikosteroidlerin rutin kullanımı endike değildir, etki ve yararları sınırlıdır (2).

Toplumda gelişen aspirasyon pnömonisi olgularında, önerilen antibiotik rejimleri; klindamisin, ampicilin-sulbaktam gibi beta laktam-beta laktamaz kombinasyonu ya da penisilin-metronidazol kombinasyonudur. Yüksek klinik başarılilik olasılığı nedeni ile tek başına metronidazol kullanımı önerilmemektedir (20). Levofloksasin ve mok-sifloksasin gibi yeni solunumsal kinolonlar kısmen anaerobik etkinliğe sahiptirler ve alt solunum yolu dokularında yüksek terapötik konsantrasyonlara ulaşabilirler. Anaerob bakterilere karşı etkilerinin düşük olması nedeni ile trimetoprim-sulfometaksazol, aminoglikozidler ve aztreonam gibi antibiyotiklerin kullanımı uygun değildir (17).

Hastanede yatmakta olan ve özellikle beş günden uzun süredir yatmakta iken aspirasyon ve buna bağlı aspirasyon pnömonisi gelişen olgularda ampirik antibiyotik kullanılması gerektiğinde ise anaeroblar, gram negatif bakteriler ve stafilkokları kapsayan spektrumları nedeniyle karbapenem grubu antibiyotiklerin seçilmesi uygun olabilir (17). Karbapenem gurubu dışında, sefepim ya da seftazidim ile "metronidazol veya klindamisin kombinasyonu", ampicilin-sulbaktam, piperasilin-sulbaktam, piperasilin-tazobaktam ve yeni kuşak kinolonlar seçilebilecek diğer antibiyotiklerdir. Klinik yanıt genellikle tedavinin 48-72. saatlerinde gözlenir. Eğer varsa ateşin sürmesi ya da klinik düzelmenin gecikmesi akciğer absesi gibi komplikasyon gelişimi veya Pseudomonas, Acinetobacter gibi dirençli etkenler ile gelişmiş bir aspirasyon pnömonisini akla getirmelidir (19).

## **YATAĞA BAĞIMLI HASTADA ASPİRASYON ve İNFEKSİYONDAN KORUNMA**

Yatağa bağımlı hastalarda özellikle yutma güçlüğü, yutma problemleri olanlarda; aspirasyon ve aspirasyon pnömonisinden koruyucu önlemlerin alınması gereklidir. Bunların başında, hastanın beslenmesinin yatar pozisyonda yapılmamasına özen gösterilmesi gelmelidir. Aspirasyonun önlenmesi için hastanın başının en az 30-45 derece yukarıda tutulması gerekmektedir. Özellikle enteral beslenme uygulaması sırasında bu daha da önem kazanmaktadır (21).

Yatağa bağımlı hastalarda yutma fonksiyonunun göstergesi olan öğürme ya da gag refleksinin değerlendirilmesi gereklidir. Bunun için bir çubuğun ucuna pamuk

sarılarak faringeal duvara dokunularak öğürme refleksinin uyarılıp uyarılmadığı değerlendirilir. Yutma refleksinin yetersiz ya da bozuk olduğu saptanan hastaların mümkünse direk oral yolla beslenmemesi, nasoenteral beslenme katateri yerleştirilerek ya da perkutan endoskopik gastrostomi (PEG) kanülü takılarak, bu yollarla beslenmelerinin sağlanması uygun bir yaklaşım olacaktır (22).

Hastanın bakımını üstlenen ya da yardımcı olan kişilerin sık el yıkamaları, hastaya yönelik yapılacak girişimlerde temizlik ve dezinfeksiyon kurallarına azami dikkat edilmesi de diğer önemli korunma önlemleridir.

Bir nörotransmitter olan "substance P"; yutma ve öksürme işlevlerinin duyuşal yolunda önemli bir rol oynamaktadır. Angiotensin-converting enzim (ACE) inhibitörleri substance P'nin yıkımını önlerler ve teorik olarak aspirasyon pnömonili olguların tedavisi ya da aspirasyonun önlenmesinde yararlı olabilirler. Bazı çalışmalarda hipertansiyonları için ACE inhibitörleri ile tedavi edilen strok olgularında, diğer antihipertansif ilaçların kullanıldığı olgulara göre daha az aspirasyon pnömonisi geliştiği gösterilmiştir (23,24). Bu gözlem başlangıçta Japon olgularda tanımlanmış ve ACE inhibitörü kullanımının yararının Asya'lı popülasyon ile sınırlı olduğu düşünülmüştür (25). Daha sonra, lipofilik ACE inhibitörlerinin, hidrofilik olanlara göre daha yararlı olduğu gösterilmiştir (26). Bununla birlikte İngiltere'de yapılan bir popülasyon bazlı olgu kontrol çalışmasında da, herhangi bir ACE inhibitörü kullanmakta olan olgularda pnömoni riskinin daha düşük olduğu bulunmuştur (odds ratio 0.75, %95 güven aralığı 0.65-0.86) (27).

Diğer pnömoniler gibi, aspirasyon pnömonilerinden korunmada da pnömokok ve influenza aşılarının yapılması yararlı olacaktır (28).

*a. Elle beslenen hastalarda aspirasyondan korunma önlemleri:*

- Besleme öncesi en az 30 dakika istirahat ya da dinlenme periyodu bırakılması. Dinlenmiş bir hastanın çiğneme sırasında daha az güçlük çekmesi, daha güçlü çiğnemesi sağlanmış olur (29).
- Oturabiliyor ise, bir sandalyede dik olarak oturtulur. Eğer sürekli yatan bir hasta ise, yatak başı 90 derece dik konuma getirilmelidir. Çenesi aşağıda olacak şekilde pozisyon verilmesi de yararlı olabilir ("chin-down postur") (30).
- Besleme hızı ve lokmaların boyutu iyi ayarlanmalıdır. Çok hızlı besleme ve büyük lokmalardan kaçınılmalıdır.
- Katı gıdaları içeren lokmalar sonrasında bir miktar sıvı içirilmelidir.
- Eğer ağzının bir tarafında güçsüzlük varsa, verilecek lokmanın ağzın daha güçlü ve sağlıklı tarafına yönlendirilmesi uygun olur.
- Hasta tarafından en iyi tolere edilebilen gıda kıvamı bulunup, bu kıvamda gıdalarla beslemeye çalışmalıdır.

- Sedatif ve hipnotik etkili ilaçlar mümkün olduğunca az kullanılmalıdır. Bu tür ilaçlar öksürme ve yutma reflekslerini bozabilirler (31).

*b. Tüp ile beslenen hastaların aspirasyondan korunma önlemleri:*

- Besleme sırasında yatak başı 30-45 derece yukarıda olacak şekilde ayarlanmalıdır.
- İletişim kurulabilen bir hastada "gastrointestinal intolerans" varlığına işaret eden bulantı, doyumluk hissi, karın ağrısı ya da kramp yakınması olup olmadığı sorgulanmalıdır. Bu bulgular, mide boşalmasının yavaşladığını, mide içeriğinin regürjitasyonu ya da aspirasyonu olasılığının söz konusu olduğunu gösterir.
- "Sürekli besleme" tarzında beslenmekte olan olgularda her dört-altı saatte bir, aralıklı tarzda beslenen olgularda ise her besleme öncesinde midedeki rezidüel volüm ölçülmelidir. Bu değerlendirme, özellikle iletişim sağlanamayan olgularda, gastrik intolerans varlığını belirlemede önemlidir. Gastrik rezidüsü fazla olan olgularda geçici olarak beslenmeye ara verilmelidir. İki veya daha fazla ölçümde, gastrik rezidüel volümü 250 mL'den daha fazla ölçülen olgularda, mide motilitesini arttıran ilaçların kullanımı yararlı olabilir (32).
- Nazogastrik tüp ya da PEG ile beslenen olgularda pnömoni gelişme insidansı arasında fark bulunamamış olsa da PEG özellikle uzun süreli beslenmede konfor sağlamaktadır (33).

*c. Aspirasyon pnömonisinden korunmada ağız bakımı:*

- Eksik dişler ve ağıza uygun olmayan ya da bozuk takma dişler çiğneme ve yutma fonksiyonunu olumsuz etkilerler. Bu nedenle eksik dişler tamamlanmalı ya da takma dişlerin ağıza uygun olması sağlanmalıdır.
- İnfekte ve çürük dişlerin varlığı; kötü ağız hijyeni oluşturup, kontamine oral sekresyonların aspirasyonu ve pnömoni gelişimine zemin hazırlar.
- Düzenli diş bakımı ve her öğün sonrası dişlerin fırçalanarak temizlenmesi aspirasyon pnömonisi riskini azaltmaktadır. Özellikle yaşlı bakım merkezlerinde kalmakta olan hastalarda özel oral hijyen programlarının uygulanması, aspirasyon pnömonilerinden korunmada yararlı olmaktadır (34-36).

## SONUÇ

Aspirasyon pnömonisi ve pnömonitisi sık görülen klinik sendromlardır. Aspirasyon pnömonisi sıklıkla disfajili ve yaşlı olgularda görülür. Genellikle alt taraftaki akciğer segmentlerinde fokal infiltrasyonlar ile kendini gösteren "toplumda gelişen pnömoni" formu olarak karşımıza çıkar. Aspirasyon pnömonili olguların tedavisinde geniş

spektrumlu antibiyotikler ile tedavi ve altta yatan (disfaji gibi) nedene yönelik koruyucu ya da düzeltici önlemler alınması gerekir.

#### KAYNAKLAR

1. Marik PE. Pulmonary aspiration syndromes. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2011; 17:148-154.
2. O'Connor S. Aspiration pneumonia and pneumonitis. *Australian Prescriber* 2003;26:14-17.
3. Marik PE. Aspiration pneumonitis and pneumonia: a clinical review. *N Engl J Med* 2001;344:665-72.
4. Matsuse T, Oka T, Kida K, et al. Importance of diffuse aspiration bronchiolitis caused by chronic occult aspiration in the elderly. *Chest* 1996;110:1289-1293.
5. Barnes TW, Vassallo R, Tazelaar HD, et al. Diffuse bronchiolar disease due to chronic occult aspiration. *Mayo Clin Proc* 2006;81:172-176.
6. Okada F, Ando Y, Yoshitake S, et al. Clinical/pathologic correlations in 553 patients with primary centrilobular findings on high-resolution CT scan of the thorax. *Chest* 2007;132:1939-1948.
7. Teramoto S. Clinical Significance of aspiration pneumonia and diffuse aspiration bronchiolitis in the elderly. *J Gerontol Geriat Res* 2014;3:142-147.
8. Torres A, Serra-Batlles J, Ferrer A, et al. Severe community-acquired pneumonia epidemiology and prognostic factors. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:312-318.
9. Moine P, Vercken JP, Chevret S, et al. Severe community-acquired pneumonia: etiology, epidemiology, and prognosis factors. *Chest* 1994;105:1487-1495.
10. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. *Am J Epidemiol* 1993;137:977-988.
11. Koivula I, Stenn M, Makela PH. Risk factors for pneumonia in the elderly. *Am J Med* 1994;96:313-320.
12. Wei C, Cheng Z, Zhang L, Yang J. Microbiology and prognostic factors of hospital- and community-acquired aspiration pneumonia in respiratory intensive care unit. *American Journal of Infection Control* 2013;41:880-884.
13. Kuyama K, Sun Y, Yamamoto H. Aspiration pneumonia: With special reference to pathological and epidemiological aspects, a review of the literature. *Japanese Dental Science Review* 2010;46:102-111.
14. Riquelme R, Torres A, el-Ebiary M, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: a multivariate analysis of risk and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1450-55.
15. Finegold SM. Aspiration pneumonia. *Reviews of Infectious Diseases* 1991;13(Suppl 9):S737-S742.
16. Çiftçi TU, Mollarecep ER, Ekim N. Aspirasyon pnömonisi (Yedi olgu ve literatür incelemesi). *Toraks Dergisi* 2004;5:100-105.
17. Daoud E, Guzman J. Are antibiotics indicated for the treatment of aspiration pneumonia? *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2010;77:573-576.
18. Bartlett JG, Gorbach SL, Feinegold SM. The bacteriology of aspiration pneumonia. *Am J Med* 1974;56:202-207.

19. Janda M, Scheeren TWL, Nöldge-Schomburg GFE. Management of pulmonary aspiration. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2006;20:409-427.
20. Tieying S, Li S, Rongmei W, et al. Clinical efficacy and safety of moxifloxacin versus levofloxacin plus metranidazole for community-acquired pneumonia with aspiration factors. *Chinese Medical Journal* 2014;127:1201-1205.
21. Loeb MB, Becker M, Eady A, Walker-Dilks C. Interventions to prevent aspiration pneumonia in older adults: A systematic review. *Journal of American Geriatric Society (JAGS)* 2003;51:1018-22.
22. Betheny NA. Preventing aspiration in older adults with dysphagia. *Best Practices in Nursing Care to Older Adults* 2012;20. ([www.ConsultGerRN.org](http://www.ConsultGerRN.org))
23. Arai T, Yasuda Y, Toshima S, et al. ACE inhibitors and pneumonia in elderly people. *Lancet* 1998;352:1937-1938.
24. Arai T, Yasuda Y, Takaya T, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin-II receptor antagonists, and pneumonia in elderly hypertensive patients with stroke. *Chest* 2001;119:660-661.
25. Ohkubo T, Chapman N, Neal B, et al. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor-based regimen on pneumonia risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1041-1045.
26. Mortensen EM, Restrepo MI, Copeland LA, et al. Association of hydrophilic versus lipophilic angiotensin-converting enzyme inhibitor use on pneumonia related mortality. *Am J Med Sci* 2008;336:462-466.
27. Myles PR, Hubbard RB, McKeever TM, et al. Risk of community-acquired pneumonia and the use of statins, ACE inhibitors and gastric acid suppressants: a population-based case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2009;18:269-275.
28. The Japanese Respiratory Society Guidelines for the Management of Hospital-Acquired Pneumonia in Adults. *Respirology* 2009;14 (Suppl 2):S59-S64.
29. Marik, PE, Kaplan, D. Aspiration pneumonia and dysphagia in the elderly. *Chest*, 2003; 124: 328-36.
30. Terre, R., Mearin, F. Effectiveness of chin-down posture to prevent tracheal aspiration in dysphagia secondary to acquired brain injury. A videofluoroscopy study. *Neurogastroenterology & Motility* 2012;24:414-419.
31. Vergis EN, Brennen C, Wagener M, et al. Pneumonia in long-term care: a prospective case-control study of risk factors and impact on survival. *Arch Intern Med* 2001;161:2378-2381.
32. Bankhead, R, Boullata, J, Brantley, S, et al. A.S.P.E.N. enteral nutrition practice recommendations. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2009;33:122-167.
33. Gomes, CA, Lustosa, SA, Matos, D, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tube feeding for adults with swallowing disturbances. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010; (11) DC008096.
34. El-Solh, AA. Association between pneumonia and oral care in nursing home residents. *Lung* 2011;189:173-180.
35. Ueda K. Preventing aspiration pneumonia by oral health care. *Journal of the Japan Medical Association* 2011;54:39-43.
36. Tada A, Miura H. Prevention of aspiration pneumonia with oral care. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2012;55:16-21.

# Bağışıklık Sistemi Baskılanmış Hastada Pnömoniler

Şule Akçay

*Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara*

## GİRİŞ

Hastalar hekime başvurularında “bağışıklığım baskılandı” cümlesini sık kullanırlar, hekimler de hastalarına tanılarını söylerken “sizin bağışıklık sisteminiz baskılanmış olabilir” yorumundan kaçınmazlar. Çoğu zaman muayene edilen hastanın tanısı ile bu yorumlar uyumsuz, yine de “bağışıklık baskılanması” tanımına uyan hasta özellikleri halen iyi bilinmemektedir. Bağışıklığın baskılanması, konağın yabancı bir antijeni normalden daha az algılaması veya hiç algılamaması olarak tanımlanabilir. Konak bazen kendi antijenlerini yabancı olarak da algılayabilir, “otoimmün hastalıklar” olarak genellenen bu tür hastalıklar da bağışıklığı baskılayan nedenler arasındadır. Bağışıklık baskılanması terimi genellikle sistemik savunma mekanizmalarında gelişen defektler için kullanılmaktadır. Doğuştan veya sonradan kazanılan sistemik savunma mekanizmalarında hasarlanma (bağışıklık baskılanması) nedenlerinin güncel listesi giderek genişlemektedir. Örneğin; kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) yeni uzlaşılarda orta düzeyde bağışıklığın baskılandığı sistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. KOAH’ın sistemik seyrine vurgu yapılmadan önceki yıllarda “bağışıklık baskılanması” sözcüğü KOAH için kullanılmazdı. Yine sepsis ilişkili sendromlar olan “Systemic inflammatory response syndrome; SIRS” ve “compensatory anti-inflammatory response syndrome; CARS”, organizmada yarattıkları yoğun sistemik inflamatuvar reaksiyonlar sonucu immünsüpresyona, dolayısıyla pnömoni başta olmak üzere ciddi ikincil infeksiyonlara neden olmaktadır. Bu durumda aklımıza birden fazla soru takılabilir. Örneğin; sadece sistemik sorunlar mı bağışıklığı baskılamaktadır? Lokal savunma mekanizmalarında bozulmalar bağışıklık baskılanması tanımının dışında mı kalmalıdır? Bu anlamda “bağışıklık baskılanması” konusuna net sınırlar çizmek kolay değildir. Bu görüşten hareketle bu bölümde solunum sisteminin lokal savunma mekanizmalarına değinilmezse “bağışıklık baskılanması ve pnömoniler” konu başlığında eksik noktalar kalacaktır. Hava yollarında ve akciğer



parankiminde son derece işlevsel savunma sistemleri bulunmaktadır. Sağlıklı bir akciğer savunması ile dış ortamın zararlı uyarılarına direnmek olanaklıdır. Akciğerlerdeki lokal savunma sistemleri ana hatlarıyla **Tablo 1**'de özetlenmektedir (1).

Sistemik savunma mekanizmalarında bozulma ise esas olarak "hücrel ve humoral immün yetmezlikler" olarak iki ana başlığa toplanmaktadır. Herhangi bir nedenle lokal veya sistemik savunması hasarlanan olgularda pnömoniler sık olarak gelişmektedir.

Bağışıklık baskılanması primer ve edinsel olabilmektedir. **Tablo 2**'den de görüldüğü gibi bağışıklık baskılanmasının önemli ve güncel nedenlerinin listesi oldukça geniştir (2). Tedavi ilişkili immünsüpresyon durumları günümüzde sıklıkla karşımıza çıkmakta-

<b>Tablo 1.</b> Solunum sisteminin lokal savunma mekanizmaları.
1. Solunan havanın ısıtılıp nemlendirilmesi
2. Mekanik bariyerler <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glottis refleksi</li> <li>• Aerodinamik filtrasyon</li> <li>• Solunum epiteli örtüsü</li> </ul>
3. Mekanik eliminasyon <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tükrük salgısı</li> <li>• Öksürük, hapsirik refleksi</li> <li>• Mukosiliyer temizleme</li> </ul>
4. Orofarengeal flora
5. Antimikrobiyal moleküller <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lizozim</li> <li>• Kompleman</li> <li>• Immünglobulinler</li> <li>• Fibronektin</li> <li>• Laktoferrin</li> <li>• Transferrin</li> <li>• Defensinler</li> <li>• Surfaktan proteinleri</li> </ul>
6. Pulmoner metabolizma <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tip II alveoler hücreler</li> <li>• Clara hücreleri</li> <li>• Anjiyotensin konverting enzim metabolizması</li> <li>• Lipid sentezi</li> <li>• Araşidonik asit metabolizması</li> <li>• Serotonin metabolizması</li> <li>• Nitrik oksit metabolizması</li> <li>• Endotelin metabolizması</li> </ul>
7. Hava yollarında lenfoid doku
8. Dendritik hücreler ve alveolar makrofajlar (fagositoz)

**Tablo 2.** Sistemik bağışıklık baskılanması nedenleri.**1. Primer bağışıklık baskılanması****2. Edinsel bağışıklık baskılanması***A. İmmünsüpresif tedavi uygulanan sorunlar*

- Organ nakli
- Bağ dokusu hastalıkları
- Malign tümörler
- Hematolojik hastalıklar
- Genetik hastalıklar

*B. Altta yatan bağışıklık baskılanmaları*

- Otoimmün hastalıklar
- Fonksiyonel immün yetmezlikler

*C. Mukokütanöz bariyerin bozulması*

- Kateterler
- Epitelyal yüzeylerin hasarlanması
- Devitalize dokular
- Sıvı koleksiyonları

*D. Nötropeni, lenfopeni**E. Metabolik sorunlar*

- Üremi
- Malnütrisyon
- Diyabet
- Alkolizm
- Siroz
- KOAH
- Sepsis (SIRS, CARS)

*F. Viral enfeksiyonlar*

- Cytomegalovirus
- Epstein-Barr virus
- Hepatit B ve C virüsleri
- Human immunodeficiency virus (HIV)

dir. Örneğin; AIDS'li olgularda tedavi ile sağ kalım uzatılabilmektedir. Kanser hastalarında yüz güldürücü tedaviler uygulanmaktadır. Bağ dokusu hastalıkları ve primer immün yetmezlikler de eklenirse, tüm ileri tedavi yaklaşımları bir yandan olguların sağ-kalım sürelerini uzatırken, diğer taraftan tedavi-ilişkili immün yetmezlik sorunlarının artışına yol açmaktadır. Yine yaşamsal önemi olan organların (karaciğer, kalp, akciğer, böbrek, pankreas) son dönem hastalıklarında solid organ transplantasyonu (SOT); lenfohematogen maligniteler, hematolojik, otoimmün ve genetik hastalıkların tedavisinde hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) yaşam kurtarıcı olabilir.

mektedir. Bu operasyonlar da günümüzde rutin uygulanmaktadır, dolayısıyla infeksiyon komplikasyonu artmaktadır (3). Bu kitapta “organ nakli hastalarında pnömoniler” başlığı ayrı bir bölümde ele alınmaktadır. Bağışıklık baskılanmasının diğer nedenleri ve pnömoni ilişkisi ise bu bölümde ele alınacaktır.

Klinik ve laboratuvar bulgularının silik ve atipik olması, infeksiyöz ve infeksiyon dışı sorunların birlikte bulunabilmesi, polimikrobiyal etkenle infeksiyon gelişebilmesi, hastanın tanısız girişimlere uygun olamayışı gibi nedenler bağışıklığı baskılanmış hastalarda pnömoni tanısını güçleştirir ve geciktirir (4). Bağışıklığı baskılanmış olgularda gelişen akciğer sorunları öncelikle “infeksiyöz” ve “infeksiyon dışı” olarak iki ana başlıkla incelenmektedir. **Tablo 3, 4**'te bu ana başlıklar altındaki subgrupların listesi görülmektedir.

Bağışıklığı baskılanmış hastada öncelikle immün yetmezlik tipinin belirlenmesi ve buna göre etkenin tahmini gereklidir. Bu yaklaşım doğru tanısız ve terapötik yaklaşım için esastır. **Sekil 1**'de verilen basit algoritma bağışıklığı baskılanmış hastaların yönetiminde rehber olabilir. **Sekil 2, 3**'teki basit algoritmalar ise nötropenisi olan ve nötropenisi olmayan hasta grubuna yaklaşımda yararlı olabilir (1,5).

Aynı zamanda klinik seyir ve radyolojik infiltrasyonun derecesi (lokal veya diffüz infiltrasyon) olası etkenlerin tahmininde yardımcı olabilir (**Tablo 5**).

## BAKTERİYEL PNÖMONİLER

Bağışıklığı baskılanmış olgulardaki infeksiyöz komplikasyonlar arasında en sık karşılaşılan sorun bakteriyel pnömonilerdir. Bakteriyel pnömoni, toplum kökenli pnömoni (TKP) veya hastane kökenli pnömoni (HKP) şeklinde oluşabilir. Başlangıç zamanı, sorumlu patojen ve klinik seyir bu iki pnömoni türünün ayrımında önemlidir. HKP varlığında gram-negatif patojenler, bazı merkezlerde de *Staphylococcus aureus* (metisillin-dirençli, MRSA) ve *Legionella* türleri predominanttır. Olgu TKP kabul ediliyorsa, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Legionella* türleri en sık izole edilen patojenlerdir. İmmüoglobulin yetersizliğinde bakteriyel etkenlerden özellikle *H. influenzae*, *S. pneumoniae* ile pnömonilerin görülme riski artar. Penisilin direncinde yıllar içinde görülen artış bu infeksiyonların tedavisini de güçleştirir. Nötropeniklerde gram-negatif patojenler, kalıcı kateterli olgularda *S. aureus*, uzun süreli steroid kullanan hastalarda *Nocardia*, atipik etkenler, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, AIDS olgularında hastaneden veya toplumdan kazanılmış olmasına göre yukarıda sıralanan bakterilerin tümü pnömoni etkeni olarak karşımıza çıkabilmektedir. KOAH'lı, diyabetik, kronik böbrek yetmezlikli immünsüprese olgular sık hastane başvurusu nedeniyle hava yollarındaki flora değişebilmektedir. Bu olgularda solunum yolu florasında *H. influenzae*, *S. pneumoniae* yanında, bazı olgularda MRSA *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa*'da izole edilebilmektedir (6,9).

**Tablo 3.** İmmünyetmezlikli olgularda infeksiyöz akciğer komplikasyonları.**1. Bakteriyeel infeksiyonlar**

- *Staphylococcus aureus*
- Gram-negatif basiller
- *Legionella*
- *Listeria*
- *Nocardia*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- Acinetobacter
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Haemophilus influenzae*
- *Streptococcus pneumoniae*

**2. Mikobakteriyel infeksiyonlar**

- Tüberküloz
- Tüberküloz-dışı mikobakteriler

**3. Viral infeksiyonlar**

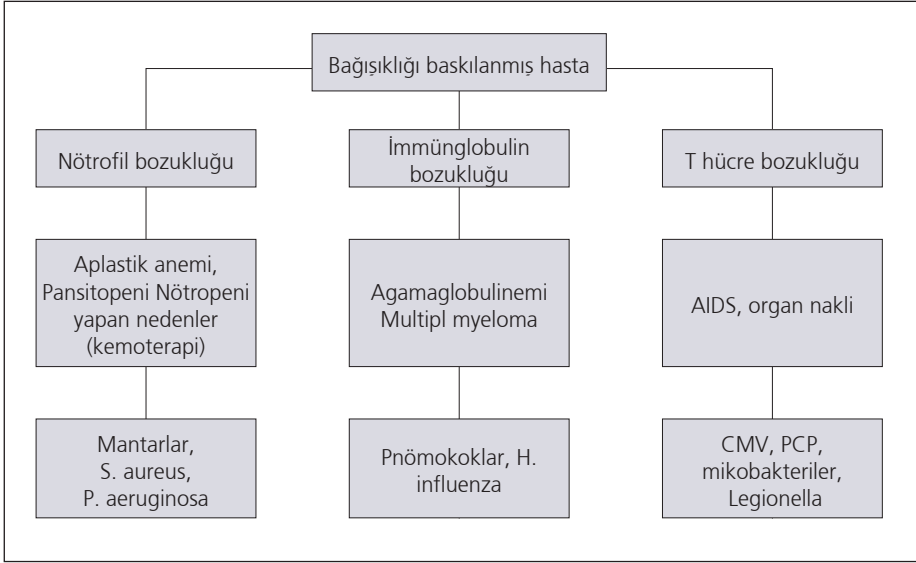
- Cytomegalovirus
- Solunumsal viruslar:
  - İnfluenza,
  - Parainfluenza,
  - Adenovirüs,
  - Respiratuar sinsityal virus (RSV)
- Herpes zoster
- Varicella zoster

**4. Fungal infeksiyonlar**

- *Aspergillus*
- *Pneumocystis jirovecii (carinii)*
- *Candida*
- Diğer fungal infeksiyonlar :
  - *Cryptococcus neoformans*,
  - Zıgomiçetler (özellikle *Mucor* türleri),
  - Coğrafi olarak endemik mantarlar (*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*),
  - *Scedosporium apiospermum*

**Tablo 4.** İmmünyetmezlikli olgularda infeksiyon dışı akciğer komplikasyonları.

- Neoplastik sorunlar (Kaposi sarkomu, lenfoma)
- Pulmoner metastatik kalsifikasyonlar
- İlaçlara ve/veya radyasyona bağı akciğer hasarı
- Hepatopulmoner sendrom
- Pulmoner hipertansiyon
- Bronşiyolitıs obliterans
- Difüz alveoler hemoraji
- Akut respiratuar distres sendromu
- Primer hastalığın akciğer tutulumu
- Nonspesifik interstisyel pnömoni



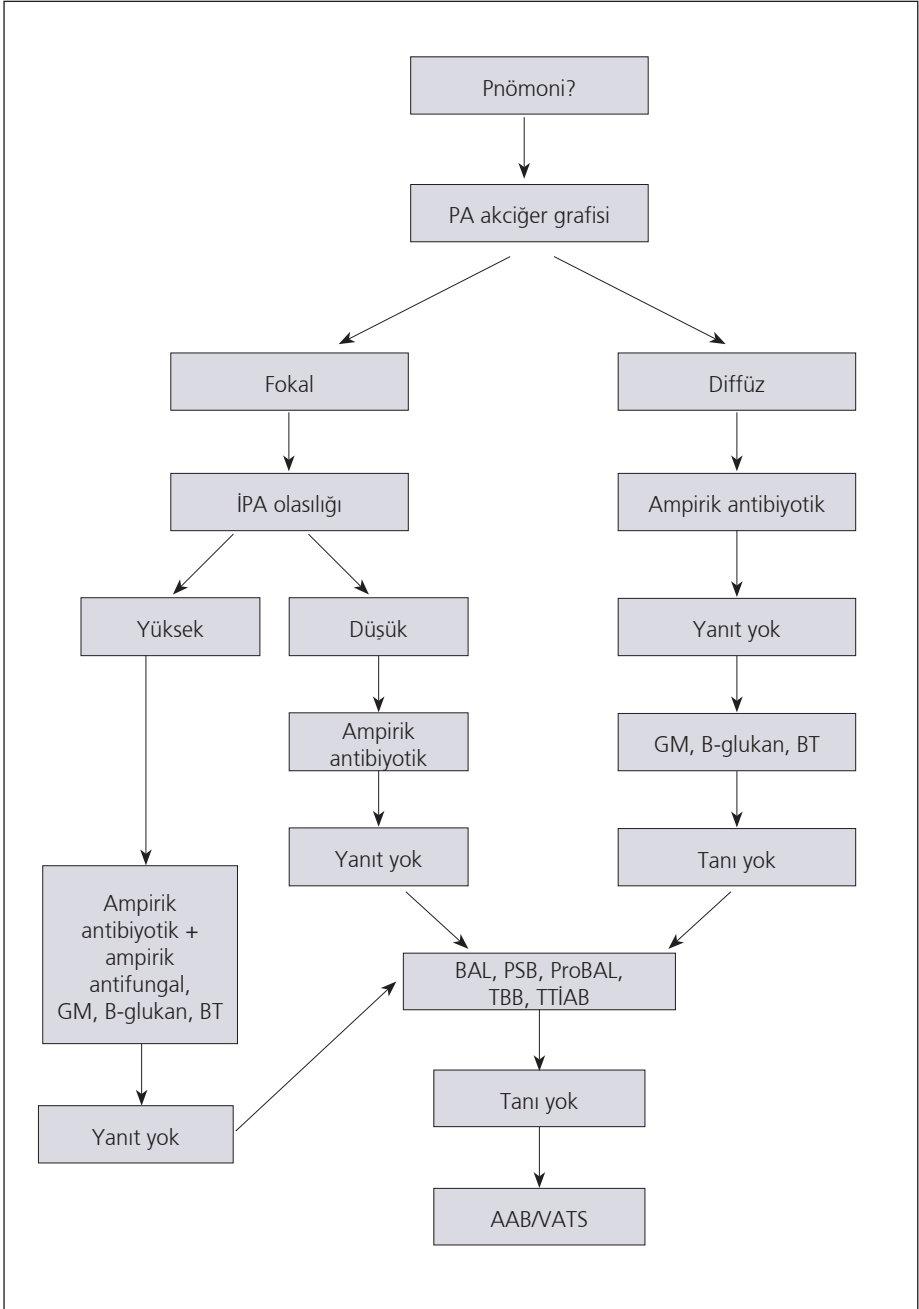
Şekil 1. Bağışıklık baskılanma türüne göre infeksiyon etkenlerine yaklaşım.

## TÜBERKÜLOZ

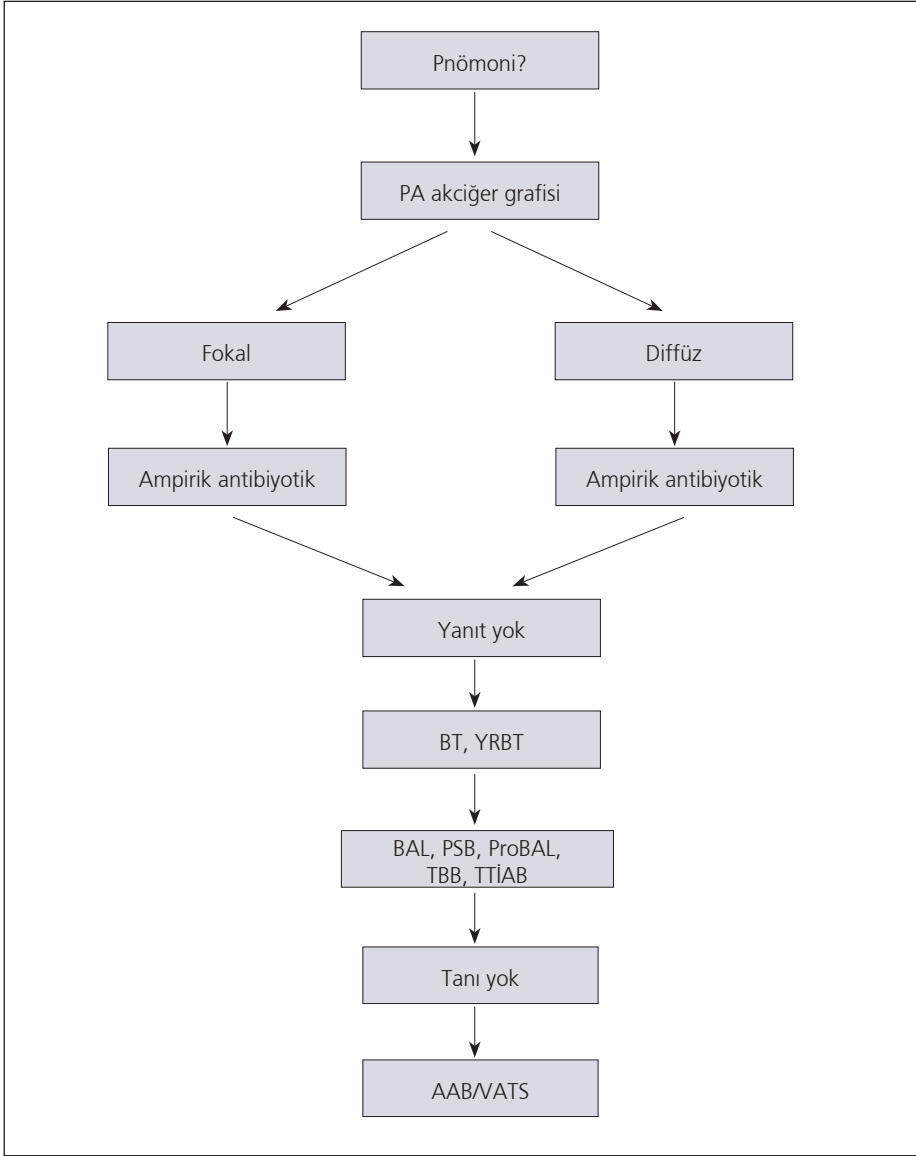
İmmünsüpresif olgularda genel popülasyona göre yıllık tüberküloz (TB) infeksiyonu gelişme riski 30-100 kat daha yüksektir. Bu grupta TB hastalığının mortalite oranları %30 olarak bildirilmektedir. Yine bu özel grupta TB tanısının geç ve güç konabilmesi, TB'den korunma stratejilerinin zorlukları, ilaç yan etkilerinin daha gürültülü olması ve ilaç-ilaç etkileşimleri önemli sorunlardır (10).

İmmünsüpresif tedavi olarak özellikle T-hücreleri baskılayan antikorların kullanıldığı olgularda TB riskinin artış göstermesi sürpriz değildir. Sadece uygulanan immünsüpresifler değil, eşlik eden kronik hava yolu hastalıkları ve/vaya eski TB sekellerinin varlığı, kronik böbrek yetmezliği ve hemodiyaliz süreçleri, HIV, kronik karaciğer hastaları, diyabet, hepatit C infeksiyonları ve ileri yaş da TB gelişimine öncülük edebilir.

İmmünsüpresif olgularda TB genellikle bağışıklığın en yoğun baskılandığı dönemde yani ilk altı ayda gelişmektedir. Bu grupta akciğer grafileri ve tüberkülin cilt testi (TCT) ile olgular yakın takip edilmelidir. Ancak akciğer grafilerinin tanıda yardımcı olmayabileceği hesaba katılmalıdır. TB klinik ve radyolojik seyrinin atipik olabileceği ve akciğer dışı organ tutulumunun ön planda olabileceği akılda tutulmalıdır. TCT 10 mm ve üzeri endurasyon olması sağlıklı grupta latent infeksiyonun (LTBI) varlığına işaret eder. Bağışıklığı baskılanmış grupta ise anerji sık karşılaşılan bir durumdur. Bu nedenle TCT 5 mm ve üzerinde endurasyon varsa latent infeksiyon varlığına işaret eder. Başlangıçta anerjik olan hastada seri TCT takipleri ile konversiyonun saptanması da tanıda ipucu



**Şekil 2.** Nötropenik olguda tanı ve tedavi algoritması.



**Şekil 3.** Nötropenik olmayan olguda tanı ve tedavi algoritması.

olarak kabul edilmektedir. İmmünglobulin salınımı esasına dayanan IGRA testlerinin (Quantiferon ve TB-SPOT) *M. tuberculosis*'e spesifik olmaları nedeniyle TCT'ye üstünlükleri olmakla birlikte, bu testler de sadece latent infeksiyon tanısında güvenilirdir.

**Tablo 5.** Bağışıklığı baskılanmış hastada klinik tablo ve direkt grafi bulgularına göre olası mikrobik etkenler.

Lokal infiltrasyon	Bakteriler (TKP, HKP) <i>Aspergillus</i>	<i>Aspergillus</i> <i>Nocardia</i> <i>Mikobakteriler</i>
Nodüler- kaviter	Nekrotizan bakteriler <i>Legionella</i>	<i>M. tuberculosis</i> <i>Aspergillus</i> <i>Nocardia</i> <i>Diğer funguslar</i>
Yaygın infiltrasyon	<i>CMV</i> <i>PCP</i> <i>Solunumsal virüsler</i>	<i>CMV</i> <i>PCP</i> HSV, VZV Miliyer TB

Aktif TB hastalığının tanısında kullanılamayacağına dair kanıtlar artmaktadır. Kesin tanı bakteriyolojik olarak etkenin spesifik kültür ortamında üretilmesi ile konur.

TB semptomları immünsüpresif grupta da öncelikle gece terlemesi ve kilo kaybı başta olmak üzere konstitüsyonel ve nonspesifiktir, bu nedenle altta yatan hastalık semptomları ile çoğu kez örtüşmektedir. Akciğer tutulumu varlığında kavite mutad olmayabilir, atipik radyolojik bulgularda (fokal infiltratlar, nodüller, difüz interstisyel ve miliyer infiltratlar) beklenmelidir.

Mortalite oranlarına bakıldığında ise, bu grupta TB'nin genel popülasyondaki TB hastalığının mortalitesine göre 10 kat daha mortal seyirli olduğu görülmektedir (%20-40). Bu grupta ölüm direkt olarak TB hastalığına atfedilebileceği gibi, immünsüpresifler ve TB ilaçları arasındaki kompleks ilaç-ilac etkileşimlerinin katkısı da suçlanmaktadır. Yine gecikmiş tanı nedeniyle geciken tedaviler ve dissemine hastalık varlığı da ölüm oranlarının artışına katkıda bulunmaktadır.

TB hastalığından korunmada immünsüpresif olguya TCT ve/veya IGRA ile tarama yapılması, testlerin pozitifliği durumunda, aktif TB hastalığının ekartasyonunu takiben, LTBI tedavisi uygulanması önerilmektedir. Organ yetmezliği olgularında ilaç toksisitesinin bilinen oranlardan daha yüksek olabileceği de hesaba katılarak olgular yakından izlenmelidir. LTBI tedavisinin dokuz aya tamamlanması önerilmektedir (1,10).

Aktif TB olgularında tedavi, genel popülasyonda geçerli olan standart kombinasyon tedavisi ile (iki ay HRZE; dört ay HR) aynıdır. İlaçların öngörülen yan etkileri nedeni ile yakın izlem gereklidir. İzoniazid ilişkili hepatotoksisite karaciğer hastası olguların %41-83'ünde ilacın kesilmesini gerektirmiştir. Diğer immünsüpresiflerde ise ilaçlar daha iyi tolere edilmekte, en fazla %5 oranında ilaç kesilmesi gerekmektedir. Rifampisin karaciğerde sitokrom p-450 mikrozomal enzim indüksiyonu yaparak, siklosporin ve takrolimus gibi immünsüpresiflerin kan düzeylerini düşürebilmektedir. İmmünsüpresif



ilaçların terapötik kan düzeyi monitörizasyonu yapılmalı, tedavi aralığında doz ayarlanması sorun oluşturuyorsa rifampisin yerine alternatif bir ilaç seçilmelidir. Florokinolonlar immünsüpresif olgularda tüberküloz tedavisinde gelecek vaad eden ilaçlardır, ancak henüz rutin tedavide önerilmeleri için yeterli sayıda klinik çalışma bulunmamaktadır. Çok sayıda ilaç kullanmak zorunda olan immünsüpresif olgular için eklenen TB ilaçlarının düzenli kullanımı yurt dışı kaynaklara göre bir sorun oluşturabilmektedir. Ancak ülkemizde uygulanmakta olan direk gözetimli tedavi ile ilaçların aksatılmadan devamlı kullanımı koşulu tartışmasız sağlanmaktadır (10).

## TÜBERKÜLOZ DIŞI MİKOBAKTERİ İNFEKSİYONLARI

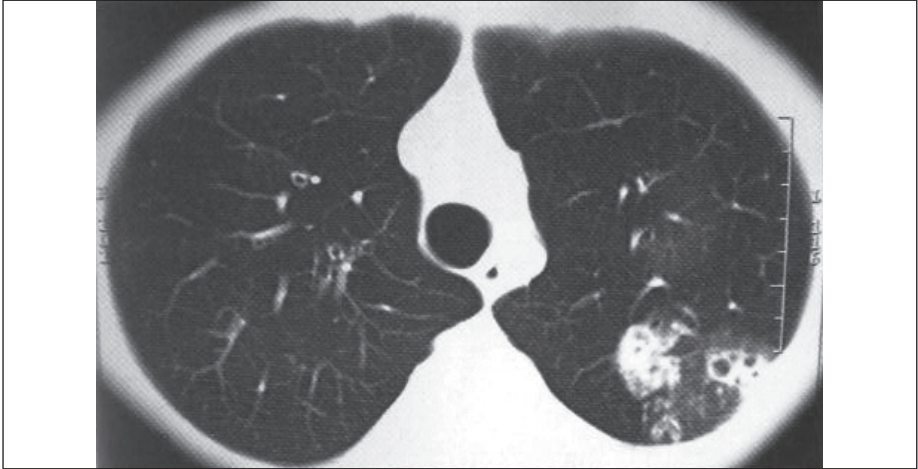
Tüberküloz dışı mikobakteri (nontüberküloz mikobakteri, NTM) infeksiyonları az sayıda yayından edinilen bilgilere göre bağımsızlığı baskılanmış hastalarda sık olarak görülebilen infeksiyonlardır. Sayıları yaklaşık 120 kadar olan çevresel saprofit NTM etkeninden, patojen olan 20 farklı tür NTM immünsüprese hastalarda pnömoni etkeni olarak izole edilmiştir (**Tablo 6**). NTM infeksiyonu sıklığı konusunda veriler kısıtlıdır. Tüberküloz ile çok karışan bir hastalık olması nedeniyle, tedaviye yanıt alınamayan TB durumunda akla getirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. NTM tanısının atlanabilmesi, tanı için klinisyenin deneyiminin yönlendirici olması, gelişmiş laboratuvar alt yapının gerekliliği gibi çok sayıda faktörle tanı oranlarındaki düşüklük ilişkilendirilebilir.

<b>Tablo 6.</b> İmmünsüprese olgularda izole edilen tüberküloz dışı mikobakteri türleri.	
<b>Yavaş üreyen mikobakteriler</b>	<b>Hızlı üreyen mikobakteriler</b>
<i>M. asiaticum</i>	<i>M. abscessus</i>
<i>M. kansasii</i>	<i>M. bolletii</i>
<i>M. avium</i>	<i>M. chelonae</i>
<i>M. malmoense</i>	<i>M. fortuitum</i>
<i>M. celatum</i>	<i>M. mageritense</i>
<i>M. genavense</i>	<i>M. massiliense</i>
<i>M. marinum</i>	<i>M. mucogenicum</i>
<i>M. haemophilum</i>	<i>M. neoaurum</i>
<i>M. scrofulaceum</i>	
<i>M. intracellulare</i>	
<i>M. szulgai</i>	
<i>M. gastri</i>	
<i>M. terrae</i>	
<i>M. gordonae</i>	
<i>M. thermoresistibile</i>	
<i>M. triplex</i>	
<i>M. xenopi</i>	

Bazı farklı kaynaklarda da NTM sıklığının tahmin edilenden daha fazla olduğuna ilişkin bulgulardan sözedilmektedir. Akciğer transplant alıcılarından oluşan bir seride NTM enfeksiyonunun *M. tuberculosis*'den daha sık görüldüğü saptanmıştır. Bu geniş seride, 261 akciğer nakli yapılan olgunun %6.1'inde (16 olgu) NTM, %0.8'inde ise tüberküloz saptanmıştır. 16 olgunun 13'ünde *M. avium complex*, birer olguda ise *M. kansasi*, *M. abscessus*, *M. asiaticum* izole edilmiştir. Gelişen NTM enfeksiyonlarının tümü post-transplant geç dönemde oluşmuş ve olguların yarısından çoğunda enfeksiyon persistan kronik rejeksiyon süreciyle birlikte bulunmuştur. İyi tedavi yanıtı olguların yarısında elde edilmiş, hiçbir olguda bu enfeksiyonlarla ilişkili mortalite bildirilmemiştir (11).

Hızlı üreyen NTM türleri özellikle batın cerrahisi geçiren immünsuprese olgularda daha sık bildirilmektedir. Bu durumun cerrahi bölgedeki yaranın su ve kontamine tıbbi aletlerle yakın temasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Yine zeminde akciğer sorunu olan bireylerde *M. avium complex* (MAC) enfeksiyonu daha sık gelişmektedir. Bronşektazili ve solunum sekresyonlarında MAC izole edilen olgularda, tedavi sonrası radyolojik takiplerde bronşektazi görünümünün gerilemesi kayda değer bir özelliktir. Tanımlanan bu özellikteki immünsüpresif olgularda bronşektazi varlığında MAC akla getirilmelidir (**Resim 1**).

NTM enfeksiyonları akciğer dışı bulgularla da kendini gösterebilir. Ekstremitelerdeki cilt lezyonları, tenosinovit ve artrit bulguları saptanabilir. Akciğer tutulumu %54-82 oranlarında plöropnömoni tablosuyla karşımıza çıkar. Akciğerlerde tüberkülozdan ayırt edilemeyen fibrokaviter hastalık tablosu gelişebilir. Bu olguların yarısından fazlasında eş zamanlı deri, yumuşak doku ve eklem tutulumları da saptanmaktadır.



**Resim 1.** Graft versus host hastalığı tanısı konan 31 yaşındaki erkek hastada MAC enfeksiyonuna bağlı gelişen sol akciğer üst lobda bronşektazi ve tomurcuklanmış ağaç görünümü. (Prof. Dr. Çetin Atasoy'un arşivinden)

İmmün yetmezliği olamayan hastalarda ATS uzlaşısı raporuna göre, pulmoner NTM tanısı konabilmesi için gerekli kriterler;

1. Uyumlu klinik prezentasyon,
2. Uyumlu radyolojik bulgular,
3. Diğer tanıların ekarte edilmesi,
4. Solunum sekresyonlarında izolatin saptanmasıdır. Bu kriterlerin immünsüprese olgularda da kullanılabileceği bildirilmektedir (11).

Tedavide kinolonlar, makrolidler, tetrasiklinler, kotrimaksazol, rifabutin, rifampisin, izoniazid, etambutol kullanılmaktadır. İzole edilen ajanın antibiyogramına göre kombinasyon rejimi seçilmektedir. En az iki aktif ilaçla başlanması önerilmektedir. İmmünsüprese olgularda optimal tedavi süresi henüz bilinmemektedir. Hastanın klinik tablosu ve klinisyenin deneyimi tedavide yönlendirici olmaktadır.

## SİTOMEGALOVİRÜS

Sitomegalovirüs (CMV) tüm immünsüprese olgularda en sık izole edilen viral patojendir. İnfeksiyon, virüsün transfüzyon yoluyla transferi ve konağın latent enfeksiyonunun reaktivasyonu yoluyla gelişebilir. Seropozitif donörden, seronegatif alıcıya kan transfüzyonu yapılması, CMV enfeksiyonu riskini oluşturan en önemli faktördür. Bu mekanizmayla gelişen primer enfeksiyon daha ağır seyretme eğilimindedir. İmmünsüpresif amaçla antilenfosit antikörlerin kullanımı enfeksiyon olasılığını ve şiddetini artırabilir. CMV enfeksiyonu, etkin profilaksi uygulanamayan veya geciktirilen olgularda genellikle immünsüpresyon sonrası birinci-üçüncü aylarda gelişmektedir. Sıklıkla klinik tablo, asemptomatik viremi şeklinde veya idrar ve solunum yolu örneklerinden CMV izolasyonu ile tanı konan subklinik bir enfeksiyon şeklinde oluşmaktadır. Ateş, halsizlik ve lökopeni ile seyreden mononükleoz benzeri CMV sendromu ise daha güvütlü diğer klinik formudur. Bu sendromda akciğerler, gastrointestinal sistem, karaciğer, miyokard ve santral sinir sistemi başta olmak üzere farklı organ tutulumları görülebilir. Tutulum oluşan organa göre semptom ve muayene bulguları oluşabilir. CMV enfeksiyonu konakçıda tek başına bağışıklığı ciddi baskıladığı için (immünmodülatör etki), diğer fırsatçı enfeksiyonların uyanmasına da aracılık edebilir. Aynı zamanda ağır CMV enfeksiyonu, solid organ alıcısını kronik allograft disfonksiyonu ve organ kaybına götürebilir (1,12).

Antiviral profilaksi ile CMV pnömonisi sıklığı düşürülebilir. Bu nedenle organ nakli sonrası rutin antiviral koruyucu ilaç verilmektedir. Diğer immünsüpresyon durumları için profilaktik tedavi rutin uygulanmamaktadır. Karaciğer nakli sonrası CMV sıklığı %0-9.2, kalp nakli sonrası %0.8-6.6, böbrek nakli sonrası ise %1'den daha az olarak bildirilmektedir. Ancak akciğer nakli sonrası bu oran %15-55'e çıkmaktadır. Bu yüksek insidans rakamı, CMV'nin en sık latent yerleşim bölgesinin akciğerler olduğunu ve allograft

yoluyla alıcıya CMV geçişinin infeksiyon gelişimi için önemli bir mekanizma olduğunu desteklemektedir. Olguların çoğunda prodromal dönemde ateş, halsizlik ve kas ağrıları başlar, ardından pnömoni gelişen olgularda klinik tabloya kuru öksürük ve nefes darlığı eklenebilir. Lökopeni, trombositopeni ve transaminaz yüksekliği CMV infeksiyonu için önemli ipuçlarıdır. Radyolojik bulgular genellikle nonspesifiktir, bilateral buzlu cam opasiteler, yama tarzında konsolidasyonlar ve mikronodüller görülebilir (7,13).

CMV pnömonisi kesin tanısı, sitolojik ve histolojik örneklerde karakteristik viral inklüzyon cisimciklerinin gösterilmesi ile konur. Ancak transbronşiyal akciğer biyopsileri ve bronkoalveoler lavaj (BAL) ile tanı koymak kolay değildir, kesin tanı için gerekli olan açık akciğer biyopsisi de invazivdir. Bu gerekçelerle alternatif ve hızlı tanı yöntemlerinin geliştirilmesine çalışılmaktadır. BAL'da hızlı kültür ile virüs saptanması çok değerlidir. Pozitif viral kültür güçlü tanı şüphesi oluşturur. Ancak solunum yolunda virüs gösterilmesi akciğer dokusunda da invazyon olduğuna işaret etmeyebilir. Günümüzde immünsüprese olguların yoğun izlendiği merkezlerin çoğunda uygulanan diğer bir tanısal yöntem de, kanda viral yükün kantitatif miktarını polimeraz zincir yöntemi (PCR) ile ölçen, pp65 antijenemi varlığının saptanmasıdır. Kanda viral antijenin gösterilmesi tanıda oldukça duyarlı, ancak nonspesifik bir belirleyicidir (1,3).

CMV pnömonisi tedavisinde gansiklovirin etkin olduğuna ilişkin çalışma sonuçları bulunmaktadır. İntravenöz gansiklovir iki-üç hafta süre 5 mg/kg dozda uygulanmalı, ardından relapsın önlenmesi amacıyla üç aylık oral gansiklovir ile idame tedavi sağlanmalıdır. Daha kısa süreli tedaviler sonrası %60'lara varan oranlarda nüks infeksiyon bildirilmektedir. Gansiklovir direnci söz konusu ise, foskarnet alternatif ilaçtır. Ancak foskarnetin nefrotoksitesitesi böbrek yetmezlikli olgularda gözönüne alınmalıdır. Yine ilaç dirençli CMV infeksiyonlarında diğer seçenekler, cidofovir, CMV hiperimmünglobulinler veya leflunomide olarak sıralanabilir. Faz III çalışmaları halen devam eden marivabir'e ise gelecek vaad eden ilaç gözüyle bakılmaktadır.

Çok sayıda prospektif, kontrollü çalışma ve meta-analizler, sistemik ve invaziv CMV infeksiyonlarının profilaktik tedavi ile azaldığına işaret etmektedir. Oral gansiklovir ile, son yayınlarda da valasiklovir ve valgansiklovir ile etkin profilaksi sağlandığı bildirilmektedir.

## **Diğer Virüsler**

Solunumsal virüsler adıyla genellenen influenza, parainfluenza, adenovirüs ve respiratuar sinsityal virus (RSV) ayaktan polikliniğe başvuran hastalarda sık olarak alt solunum yolu infeksiyonu etkeni olarak suçlanırlar. Ancak tanısal güçlükler nedeniyle bağışıklığı baskılanmış olguların pnömonilerinden hangi oranlarda sorumlu oldukları bilinmemektedir. Son yıllarda real-time PCR gibi tanısal testlerin kullanılması ile tüm solunumsal viral etkenler daha sık pnömoni nedeni olarak izole edilebilmektedir. Diğer virüsler olan ciddi akut respiratuar sendrom (SARS)-coronavirus, MERS, Hantavirus,

herpes virus, polyomavirus, erythrovirus B19, kızamık virüsü de PCR sonrası solunum yolu infeksiyonlarının sık nedenleri arasında gösterilmektedir (12).

Solunum yolu virüslerinin immünsüprese olgularda alt solunum yollarına daha kolay invaze olabildiği ve gelişen infeksiyonların daha şiddetli seyrettiği bilinmektedir. Ancak bu virüslerle oluşan infeksiyonların görülme sıklığı konusunda net veriler bulunmamaktadır. Sadece akciğer transplant alıcılarında, olguların %21'inde respiratuar virüs infeksiyonları ile hastalık geliştiği saptanmıştır. Bu yüksek oran belki de akciğer nakli sonrası yapılan sürveyans bronkoskopiler ile etken izolasyonunun daha kolay yapılabilmesi ile açıklanabilir.

İnfluenza ve RSV infeksiyonları mevsimsel olarak kış ve ilkbahar aylarında epidemilere neden olurken, adenovirus ve parainfluenza infeksiyonları tüm yıl boyunca hastalık etkeni olabilmektedir. Bu virüslerle infekte alıcılarda bronşiyolit veya pnömoni geliştiğinde, ateş, kuru öksürük, nefes darlığı ve hisiltılı solunum yakınmaları gelişir. Akciğer grafileri normal olabilir veya hafif interstisyel retiküler çizgilenmeler görülebilir. Toraks BT ile buzlu cam görünümüleri, yama tarzında konsolidasyonlar ve tomurcuklu ağaç görünümünün saptanması nedeniyle, BT tanıda daha duyarlıdır. Virüs izolasyonu nazofarengeal sürüntüler, nazal lavaj veya BAL gibi solunum yollarından elde edilen sekresyonlardan yapılacak viiral kültürler ile sağlanabilir. Viral kültür pozitifliği altın standart tanı yöntemidir, ancak sonucun elde edilmesi 3-14 gün sürebilir. Viral antiijenlerin ELISA veya immünlöresan yöntemlerle saptanması hızlı tanılmalardır, yine de serolojik sonuçların viral kültürlerle onaylanması gereklidir.

Tedavi seçenekleri sınırlıdır ve büyük oranda destekleyicidir. Antiviral tedavilerin etkinliği bağışıklığı yeterli olgularda gösterilmiştir. İnfluenza tedavisinde amantadine ve rimantadine ilk 48 saatte başlandığında hastalığın süresini ve şiddetini azaltabilir. Yine influenza A ve B infeksiyonlarında nöraminidaz inhibitörlerinin (zanamivir ve oseltamivir) erken uygulanmasının yararlı olabileceği gösterilmiştir. Olgu sunumları şeklinde RSV ve parainfluenza virüs infeksiyonlarında aerosolize ribavirin'in etkisi olduğuna dair bulgular elde edilmiştir. Sınırlı tedavi alternatifleri nedeniyle korunmaya ağırlık verilmelidir. Solunumsal virüsler son derece bulaşıcıdır. İnfeksiyon kontrol önlemleri, özellikle infekte bireyle yakın temasın engellenmesi ve sık el yıkama infeksiyon riskini azaltabilir. İnaktif influenza aşılı yolda bir tüm immünsüprese alıcılarına ve yakın temaslılarına uygulanmalıdır.

2009 yılında pandemi yapan H1N1 infeksiyonu ile ilgili bulgular da yayınlanmıştır. İnfluenza virüsünün de CMV'de olduğu gibi immün disfonksiyon yapıcı etkisi bulunmaktadır. H1N1 gribal infeksiyonu ile immünsüprese olgularda pediatrik yaş grubundan ileri yaş dönemine kadar her yaş grubunda daha sık solunum yetmezliği geliştiği (Flu-A associated akut respiratuar distres sendromu; FLAARDS) bildirilmektedir (14). Yine pandemik H1N1 ile birlikte gelişen mantar infeksiyonları da immün sistemi bozuk hastalarda sık karşılaşılan sorunlardır (15). Semptomların başlamasından sonraki ilk

48 saatte başlanan antiviral tedavi ile solunum yetmezliği tablosunun önlenebileceği bildirilmektedir. Her geçen yıl yeni ve ölümcül viral enfeksiyon etkenleri tanımlanmaktadır. Örneğin 2014 yılında MERS salgını, üzerinde en çok konuşulan enfeksiyonlar arasında yerini almıştır. Bazı olgu sunumlarında immünsüprese olgularda human metapneumovirus (hMPV) enfeksiyonları da bildirilmektedir. Human herpesvirüs-8 (HHV-8), HIV enfeksiyonlu olgularda gelişen Kaposi sarkomuna, Ebstein-Barr virüsü (EBV) posttransplant lenfoproliferatif hastalığa, HHV-6 kemik iliği alıcılarında ağır pnömoniyeye neden olduğu bilinen viral etkenlerdir. Viral pnömonilerin Pneumocystis pnömonileri ile ayırıcı tanısında güçlükler yaşanabileceği de unutulmamalıdır.

**Tablo 7'**de viral pnömonilerde kullanılan antiviral ajanlar verilmektedir.

## MANTAR İNFEKSİYONLARI

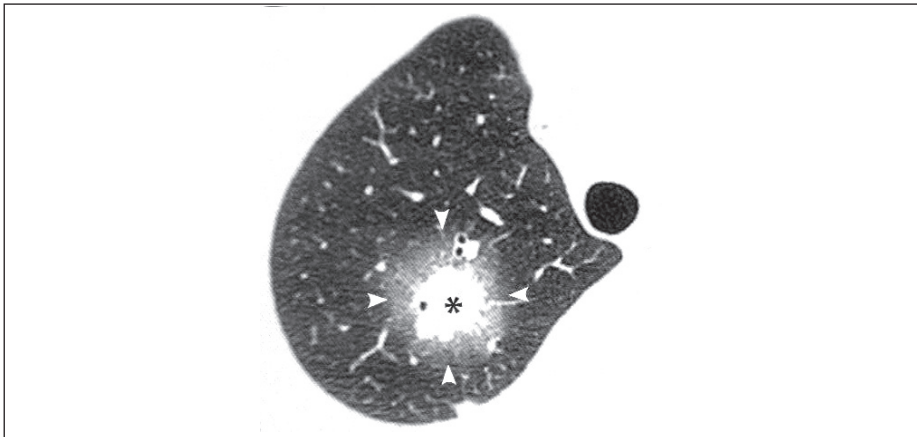
Cerrahi tekniklerde, immünsüpresif ilaç seçeneklerinde, enfeksiyon kontrol önlemlerinde giderek gelişmeler kaydedilmesine karşın, invaziv fungal enfeksiyonlar (IFE) immünsüpresiflerde halen önemini korumaktadır. Tüm İFE'lerin %70-90'ını *Candida*, %10-20'sini *Aspergillus* oluşturmaktadır. *Cryptococcus*, *Pneumocystis*, *Histoplasmosis*, *Penicillium*, *Zygomycetes* (özellikle *Mucor* türleri) gibi mantarlar HIV'li, onkohepatolojik ve uzun süreli steroid kullanan hastalarda mortal enfeksiyonlara neden olabilmektedir. İFE ile ilgili güncel bilgilere TRANSNET (Transplant-Associated Infection Surveillance Network) grubunun metaanalizlerinden ulaşılabilir. Yirmiüç merkezden elde edilen verilere göre, 1063 transplant alıcısında 1208 IFE saptanmıştır. 16 Bu enfeksiyonlar sıklık sırasına göre; %53 candidiasis, %19 invaziv aspergillozis, %8 *Cryptococcosis*, %8 *Aspergillus* dışı moldlar, %5 endemik mantarlar ve %2 zygomycosis ola-

Tablo 7. Viral etkenlere yönelik antiviral ilaçlar.	
Virüs	Tedavi
İnfluenza A ve B	Oseltamivir, zanamavir
İnfluenza A	Amantadin
RSV	Ribavirin
Rhinovirüs	Pleconaril
Enterovirüs	Pleconaril
Human metapneumovirüs	Ribavirin
Hantavirüs	Ribavirin
HSV ve Varicella-zoster	Asiklovir
Cytomegalovirüs	Gansiklovir veya Foskarnet
Adenovirüs	Cidofovir

rak belirlenmiştir. Bu geniş seride mantar infeksiyonlarının halen tüm nakil olgularında sorun olmayı sürdürdüğü belgelenmiştir. *Candida* ve *Aspergillus* ortaya çıkma zamanları da sırasıyla 103 ve 184 gün olarak hesaplanmıştır. İnvaziv aspergillus infeksiyonları mortalite oranlarındaki yükseklik nedeniyle bu bölümde daha ayrıntılı tartışılmaktadır.

*Aspergillus* türleri ile invaziv hastalık en sık immünsüpresyonun ilk altı ayında gelişir ve hemen tamamı akciğerleri de etkilemektedir (17). İnvaziv pulmoner aspergillozis ile ilişkili risk faktörleri **Tablo 8**'de verilmektedir. İnvaziv hastalığın semptom ve bulguları nonspesifiktir, ateş, plöritik göğüs ağrısı, öksürük ve hemoptizi olabilir. Radyolojik olarak tek veya multipl nodüller opasiteler, kavitasyon ve/veya alveoler konsolidasyon saptanabilir (18). Toraks BT'de "halo belirtisi" akciğer nodülünün çevresinde buzlu cam dansitesine sahip bir halka olarak tanımlanır ve bu radyolojik görünüm İFE tanısını kuvvetle düşündürür (**Resim 2**). Kliniğimizden yayınlanan bir seride organ nakli sonrası yedi olguda (üç

<b>Tablo 8.</b> İnvaziv pulmoner aspergillozis (İpa) gelişiminde risk faktörleri.		
<b>Yüksek risk</b>	<b>Orta risk</b>	<b>Düşük risk</b>
Nötropeni	Uzamis steroid kullanımı	Ağır yanık
Hematolojik maligniteler	Otolog kök hücre transplantasyonu	Solid organ nakli
Allogenik kök hücre ransplantasyonu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• KOAH</li> <li>• HIV</li> <li>• Sistemik KT/immünsüpresif tedavi</li> <li>• Diyabet</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 7 gün steroid kull</li> <li>• Malnütrisyon</li> <li>• MODS</li> </ul>

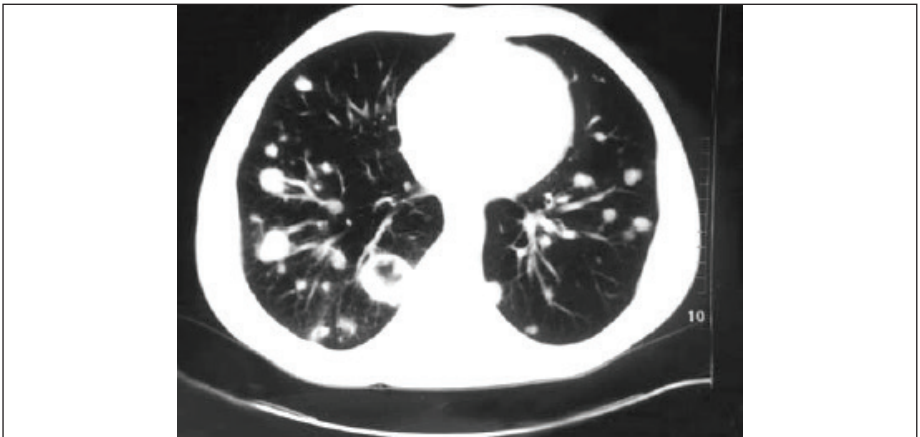


**Resim 2.** Akut lösemi tedavisi altındaki 26 yaşındaki hastanın İPA'ya bağlı gelişen halo belirtisi görünümü (Prof. Dr. Çetin Atasoy'un arşivinden).

karaciğer, dört böbrek nakli sonrası) invaziv pulmoner aspergillozis tanımlanmıştır (19). Etkene yönelik spesifik tedaviye rağmen beş olgu (%71.4) kaybedilmiştir (**Resim 3**).

İnvaziv aspergillozis tanısında balgam kültürleri % 10-35, BAL %45-60 oranlarında yardımcıdır. Yüksek orofarengeal kolonizasyon özelliği nedeniyle yalancı pozitif sonuçlar da saptanabilir. Uyumlu klinik ve radyolojik bulguların varlığında kültür ve yaymalarda *Aspergillus* elde edilmesi klinisyeni antifungal tedaviye yönlendirmelidir (20,21). Kesin tanı transtorasik veya cerrahi olarak alınan akciğer dokusu örneklerinde etkenin gösterilmesi ile konabilir, ancak invaziv tanı yöntemleri her zaman uygulanamaz. Galaktomannan (GM) heteropolisakkarid yapıda *Aspergillus* spp. hücre duvarında saptanan bir antijendir. 2003'den bu yana invaziv aspergillozis erken tanısında galaktomannan antijen titresinden sık olarak yararlanılmaktadır. Bir çalışmada galaktomannanın invaziv aspergillozis tanısında duyarlılığı %50, özgüllüğü ise %94 olarak saptanmıştır (22). Bir diğer hücre duvar komponenti olan beta D-glukan (BDG) ise İPA tanısında %55-100 sensitif, %52-100 spesifik bulunmuştur. Her iki belirteç de bakteriyel infeksiyon, karaciğer hastalığı, hemodiyaliz, abdominal cerrahi ve antibiyotik kullanımında yanlış pozitif sonuçlanabilmektedir ve pahalı testlerdir. Bu nedenle halen rutin olarak kullanılmamaktadır.

İnvaziv aspergillozis tedavisinde amfoterisin B genellikle ilk tercihtir. Ancak yan etki sıklığı yüksek olduğu için bu ilacın kullanımı giderek sınırlanmaktadır. Lipozomal amfoterisin daha az böbrek toksisitesi olduğundan, eş zamanlı siklosporin ve takrolimus gibi kalsinörin inhibitörlerinin kullanımı sorun oluşturmayabilir. İtrakonazol ve varikonazol (triazoller) hem oral hem intravenöz kullanım avantajları ve nefrotoksik olmamaları nedeniyle tercih edilebilir. Son çalışmalarda vorikonazolün amfoterisin B'ye kıyasla daha etkili ve daha az toksik olduğu belirlenerek, invaziv aspergillozis tedavisinde ilk



**Resim 3.** Karaciğer nakli sonrası invaziv aspergillozis tanısı olan olgumuzun BT'de biri kaviteyasyon gösteren bilateral multipl pulmoner nodül görünümünden).



seçenek olması gerektiği vurgulanmaktadır. Triazollerin her ikisi de karaciğer mikrozomal enzim indüksiyonu yaptıklarından, kalsinörin inhibitörlerinin uygun doz ayarlamaları güçleşebilir. Bu etkileşim özellikle vorikanozol ve sirolimus arasında daha belirgin olduğundan, bu iki ilaç eş zamanlı kullanılamaz. Caspofunginin (ekinokandin grubu bir ilaç) etkinliği de, ilk grup ilaçlara yanıt alınamayan invaziv aspergillozisli olgularda kanıtlanmıştır. Antifungal tedaviye rağmen yayınlanmış serilerde invaziv aspergillozis mortalitesi %30-90'dır. Lokalize, medikal tedaviye yanıt vermeyen aspergilloziste cerrahi tedavi denenebilir (1,18). **Tablo 9'**da farklı mantar infeksiyonlarında tercih edilen antifungal tedavilerin listesi görülmektedir.

### PNÖMOCYSTIS JIROVECIİ PNÖMONİSİ (PCP)

HIV PCP gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. CD4+ hücre sayısı HIV'li hastada < 200 ise PCP riski yüksektir. Transplantasyonlardan sonra uygulanan rutin kemoproflaksi ile PCP etkin bir şekilde önlenmektedir. PCP gelişen olgularda subakut bir klinik tablo görülür, semptomların başlaması ile tanı arasında yaklaşık iki haftalık bir süre vardır. En sık dispne, ateş ve öksürük saptanır. Hipoksemi ve alveoloarteriyel oksijen gradiyentinde artış saptanır. Serum LDH düzeylerinde artış saptanabilir. Radyolojik olarak genellikle bilateral perihiler yerleşimli interstisyel, alveoler opasiteler görülebilir. İnce duvarlı kistler (pnömatosel) ve pnömotoraks %10-20 sıklıkta görülebilir. YRBT bu olgularda daha yol göstericidir. Tanı, Gomori metenamin gümüş, Toluidine mavisi gibi boyalarla etkenin

**Tablo 9.** Fungal pnömonilerde etkene yönelik antifungal ajanlar.

<i>Aspergillus</i>	Vorikonazol Konvansiyonel AmfoB Lipozomal AmfoB Caspofungin
Mukormikoz	Posakonazol Lipozomal AmfoB Konvansiyonel AmfoB
<i>C. neoformans</i>	Flukonazol Konvansiyonel AmfoB
<i>Candida</i>	Caspofungin Anidulafungin Mikafungin Vorikonazol Lipozomal AmfoB
PCP	TMP-SMX Pentamidin Atovaquone Prednisone (ek tedavi)

mikroskopta görülmesi ile konabilir. Kesin tanı için daha invaziv girişim gereklidir. BAL ile %90, transbronşiyal biyopsiler ile hemen tamamında etken saptanır. Yüksek doz trimetoprim-sülfametaksazol ilk tedavi seçeneğidir. Ülkemizde olmayan intravenöz pentamidin diğer alternatiftir. PCP'de mortalite oranları %18 olarak bildirilmektedir (23).

**Tablo 10**'da bu bölümde sözü edilen tüm etkenler için uygulanan özel laboratuvar testleri, **Tablo 11**'de YRBT'de görülen bazı özel radyolojik anormalliklere göre ayırıcı

<b>Tablo 10.</b> İmmünsüprese olgularda önerilen laboratuvar testleri.			
<b>Laboratuvar testleri</b>	<b>Tüm hastalar</b>	<b>Endemik bölgedeki hastalar</b>	<b>Kantitatif etken yükü (PCR)</b>
<b>Seroloji testleri</b>			
CMV	+		+
HSV	+		+
Varicella zoster	+		
EBV	+		
HIV	+		
HBV/HCV	+		
<i>Aspergillus</i> (Galaktomannan)	+		
<i>M. tuberculosis</i>			+
<i>Treponema pallidum</i>	+		
<i>Toxoplasma gondii</i>	+		
<i>S. stercoralis</i>		+	
Leishmania türleri		+	
<i>T. cruzi</i>		+	Kan yayması
<i>H. capsulatum</i>		+	
<i>C. neoformans</i>		+	<i>Cryptococcal</i> Antijen
<i>C. immitis</i>		+	
<b>Diğer testler</b>			
İdrar analizi ve kültürü	+		
TCT	+		
Akciğer grafisi	+		
Gaitada parazit	+		

<b>Tablo 11.</b> Bağışıklığı baskılanmış olgularda klinik ve yrbt bulgularına göre olası etkenler.		
<b>YRBT</b>	<b>Klinik sorun</b>	<b>Olası etken</b>
Lober infiltrasyon	HIV (CD4>200) Solid organ nakli	Semiinvaziv aspergillozis S. aureus
Buzlu cam opasiteler	HIV (CD4 <200) HKHT	PCP CMV
İnterstisyel infiltrasyon	Nötropeni HKHT HIV	İPA CMV PCP
Multipl küçük nodül	HKHT HIV	CMV Mantar HSV VZV
Halo bulgusu	Nötropeni	İPA
Tomurcuklu ağaç	HIV Organ nakli	Bakteriyel pnömoni Tüberküloz NTM
Lenfadenopati	HIV Organ nakli	PCP MAC

<b>Tablo 12.</b> Bağışıklığı baskılanmış olgularda pnömonilerden korunma.	
Pnömonokok pnömoni İnfluenza	Pnömonokok aşısı Yıllık influenza aşısı, salgın varsa aşılanmamış olgularda oseltamivir ile profilaksi
Tüberküloz	INH profilaksisi
<i>C. neoformans</i>	Flukonazol Konvansiyonel AmfoB
PCP	TMP-SMX profilaksisi
CMV	Gansiklovir profilaksisi, preemtif tedavi, seronegatif donörden kan ürünü kullanılması
<i>Legionella</i>	Su kaynaklarının ve klimaların kontrolü
Aspergilloz	HEPA filtreleri, ortamda bitki bulundurmamak

tanı ve **Tablo 12'**de ise immünsüpresif hasta grubunda pnömonilerde koruyucu yaklaşımlar özetlenmektedir (4).

Özetle bağışıklığı baskılanmış olgularda akciğer problemlerine yaklaşım özel deneyim gerektirmektedir. Çoğu zaman olgular komplike durumdadır, infeksiyöz-noninfeksiyöz sorunların ayırıcı tanısını yapmak kolay değildir veya her iki süreç birlikte bulunabilir. İmmünyetmezlik gelişen olgularda akciğer hastalıklarının tedavisinin yanında, altta yatan hastalığın doğru yönetimi de esastır.

#### KAYNAKLAR

1. Akçay Ş. İmmünyetmezlik ve akciğer. İç: Özlü T, Metintas M, Karadağ M, Kaya A (ed). *Göğüs Hastalıkları El Kitabı. Rotatıp Kitabevi, Ankara 2012:784-786.*
2. Akçay Ş. Transplantasyon ve Akciğer. Özlü T, Metintas M, Ardic S (ed). *Akciğer Hastalıkları Temel Bilgiler. Poyraz Yayıncılık, Ankara 2008:523-538.*
3. Akçay Ş. Transplantasyon ve Akciğer İnfeksiyonları. İç: Savaş İ, Birengel S, ed. *Akciğer İnfeksiyonları Tanı ve Tedavi. Poyraz Yayıncılık, Ankara 2007:111-126.*
4. Alataş F. Bağışıklığı Baskılanmış Hastalarda Gelişen Pnömoniler. İç: Özlü, Metintas, Karadağ, Kaya. *Solunum Sistemi ve Hastalıkları. İstanbul Tıp Kitapları, 2010:897-914*
5. *Türk Toraks Derneği Bağışıklığı Baskılanmış Erişkin Hastalarda Tanı ve Tedavi Rehberi. Türk Toraks Dergisi 2009;10,Ek 5:1-16.*
6. Kotloff R, Ahya V, Crawford S. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. State of Art. *Am J Respir Crit Care Med 2004;170:22-48.*
7. Maimon N, Almong Y. Pulmonary infiltrates in the immunocompromised host. *Isr Med Assoc 2003;5: 112-115.*
8. Simon SM, Levin S. Infectious complications of solid organ transplantation. *Infect Dis Clin North Am 2001;15:521-549.*
9. Walker PA, Tietjen PA, Trudo F, et al. Video-assisted lung biopsy for the diagnosis of pulmonary infiltrates in the immunocompromised host. *Am J Respir Crit Care Med 1995;151: 376.*
10. Bumbacea D, Arend SM, Eyuboglu F. The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J 2012;40:990-1013.*
11. Piersimoni C. Nontuberculous mycobacteria infection in solid organ transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012;31:397-403.*
12. Vigil KJ, Adachi JA, Chemaly RF. Viral pneumonias in immunocompromised adult hosts. *J Intensive Care Med 2010;25:307-326.*
13. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch D. Viral pneumonia. *Lancet 2011;377:1264-1275.*
14. Gavalda J, Cabral E, Alonso E, et al. Influenza A H1N1/2009 infection in pediatric solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis 2012;14:584-588.*
15. Ozlu T, Bulbul Y, Tasbakan S, et al. General characteristics and prognostic factors of pneumonia cases developed during pandemic (H1N1) Influenza-A virus infection in Turkey. *Balkan Med J 2013;30:68-73.*
16. *Invasive Fungal Infections among Organ Transplant Recipients: Results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Clinical Infectious Diseases 2010;50:1101-1111.*

17. Blot S, Taccone F, Van AM, et al. A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:56-64.
18. Çiledağ A. Yoğun bakımda mantar infeksiyonları. İc: Karakurt Z, ed. Organizasyondan tedaviye yoğun bakım. *Toraks Kitapları Sayı 18*, 2014:301-310.
19. Eyüboğlu F, Karacan O, Akçay S, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in solid organ transplant recipients. *Tüberküloz Toraks Dergisi* 2003;51:177-182.
20. M. Kousha, R. Tadi and A.O. Soubani. Pulmonary aspergillosis: a clinical review *Eur Respir Rev* 2011;20:156–174.
21. Eyüboğlu F, Karacan O, Akçay S, et al. Invasive pulmonary fungal infections in solid organ transplant recipients: a four-year review. *Transplant Proc* 2003,35:2689-91.
22. Verdaguer V, Walsh TJ, Hope W, Cortez K. Galactomannan antigen detection in the diagnosis of invasive aspergillosis. *Expert Review Molecular Diagnostics* 2007;7:21-32.
23. Update on the diagnosis and treatment of *Pneumocystis pneumonia*. *Ther Adv Respir Dis* 2011;5:41-59.

# Transplantasyon Sonrası Akciğer Enfeksiyonları

Derya Cenger<sup>1</sup>, N. Dilek Bakan<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları, İstanbul

<sup>2</sup> Memorial Şişli Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, İstanbul

## GİRİŞ

Günümüzde kullanılan etkin immünsüpresif ilaçlar, nakledilen organın rejeksiyon insidansını dramatik olarak azaltmakla birlikte, alıcı hastaları fırsatçı enfeksiyonlara karşı daha duyarlı hale getirmiştir (1). Fakat *Pneumocystis jirovecii* ve sitomegalovirüse karşı rutin antimikrobiyal profilaksi uygulanması da nakil sonrası gelişen fırsatçı enfeksiyonların paternini değiştirmiştir. Antimikrobiyal direnç gösteren organizmalarla enfeksiyonlar da bu paternin değişmesinde etkili olmuştur (2). Organ nakli alıcılarında enfeksiyon tanısı koymak, normal immun sistemi olan hastalara göre daha zordur.

## GENEL PRENSİPLER

İlaç tedavisi ve aşı dahil, asıl hedef enfeksiyonların önlenmesi olmalıdır. Bir enfeksiyon meydana geldiğinde ise, erken ve spesifik tanının ardından hızlı ve agresif tedavi esastır.

- Bu hastalarda potansiyel etkenler çeşitlidir. Toplumda gelişen bakteriyel ve viral etkenler olabileceği gibi, immun yetmezlikli hastalarda görülen fırsatçı etkenler olabilir (2-5). Özellikle akciğer enfeksiyonları acil müdahale gerektirecek kadar hızlı progresyon gösterebilir (2). Bu etkenler arasında *Pneumocystis jirovecii*, *Nocardia asteroides*, *Aspergillus* spp., *Cryptococcus neoformans*, sitomegalovirus (CMV), varisella zoster virus (VZV), influenza, respiratuar sinsisyal virüs (RSV), *Rhodococcus equi*, ve *Legionella* spp. sayılabilir.
- İmmünsüpresif tedaviye bağlı olarak mikrobiyal invazyona karşı inflamatuvar yanıtın azalması, sessiz klinik ve radyolojiye neden olmaktadır. Bu nedenle klinik bulgular ortaya çıktığında genelde dissemine bir enfeksiyon ile karşı karşıya kalınmaktadır.
- Tanı için mikrobiyolojik kültürlerin yanı sıra antijen temelli testlerden (ELISA gibi) ve nükleik asit temelli moleküler testlerden (PCR gibi) yararlanılır.

- Nakil cerrahisine bağlı değişen anatomi, infeksiyonların tipik radyolojik bulgularının da değişmesine neden olabilir. Bu nedenle tanıda anatomik yapının da ayrıntılı izlenildiği bilgisayarlı tomografi sıklıkla gerekir.
- Histopatolojik ve/veya mikrobiyolojik incelemeler için doku biyopsisi sıklıkla gerekmektedir. İmmünsüprese hastalarda spesifik tanıya gidebilmek ve tedavide başarı elde edebilmek için klinik örnekler hastalık invaziv işlemlerin yapılamayacağı duruma gelmeden alınmalıdır.
- Tedavinin aciliyeti, ilaç toksisiteleri ve ilaç etkileşimlerinin sık görülmesi nedeniyle antibiyotik ilaç seçimi diğer hastalara göre daha karmaşıktır.
- Antibiyotiklere direnç bağışıklığı baskılanmış konakçılarda daha yüksektir ve antibiyotik seçiminde dikkate alınmalıdır.
- Lokal infeksiyonların tedavisinde antibiyotikler tek başına yeterli değildir, debridman genellikle gereklidir.
- İlaç düzeyleri immünsüpresif baskılayıcı tedavi ve hastaları izlemede kabaca bir fikir vermektedir, bağışıklık sistemi sıklıkla öngörülenden daha fazla veya daha az baskılanmaktadır. İmmünsüpresif rejimlerin yan etkileri oldukça yaygındır.

Gerek hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) gerekse solid organ transplantasyonu (SOT) sonrasında belirli dönemlerde belirli etkenlerle infeksiyonlar görülmektedir. Bu nedenle transplant alıcılarında pnömoninin ortaya çıkış zamanı ayırıcı tanıda önemlidir (6).

HKHN uygulananlar için; engraftman öncesi dönemdeki nötropenik hastada bakteriler, *Aspergillus* spp., Herpes simplex virus, *P. jirovecii* sorun olabilir. Nötrofil engraftmanından 100 güne kadar olan dönemde virus infeksiyonları önemlidir; profilaksi almayan olgularda ise *P. jirovecii* pnömonisi (PCP) görülebilir. Yüz günden sonraki dönemde kapsüllü bakteriler, kronik greft versus host hastalığı (GVHH) olan olgularda da CMV sorun olur. Günümüzde yaygın olarak uygulanan profilaktik veya preemtif gansiklovir tedavileri nedeniyle CMV daha geç dönemlerde hastalık oluşturabilmektedir (6).

SOT uygulananlar için birinci ayda sıklıkla antimikrobiallere dirençli bakterilerle gelişen hastaneden kaynaklanan pnömoniler, akciğer naklinde cerrahi sonrası gelişen pnömoniler gibi bakteriyel infeksiyonlar görülür. Profilaksi uygulamaları nedeni ile viral, fungal ve paraziter infeksiyonlar beklenmez. Takip eden bir-altı aylık dönemde *M. tuberculosis*, *Legionella* spp., trimetoprim-sulfametaksazol profilaksisi almayan hastalarda *Nocardia* spp. nedeniyle gelişen bakteriyel akciğer infeksiyonları yanı sıra adenovirüs ve RSV ile ilişkili akciğer infeksiyonları ön plandadır. Profilaksinin kesilmesinden sonra ise CMV pnömonisi, *Aspergillus* spp., *Mucorales*, *C. neoformans* ile ilişkili akciğer infeksiyonları görülebilir. *P. jirovecii* için profilaksi almıyor ise PCP ve *S. stercoralis*, *T. gondii*'ye bağlı enfestasyonlar görülebilir. Takip eden altı

ay sonrası dönemde; toplum kökenli pnömoni etkenlerine bağlı akciğer infeksiyonu, immünsüpresyonun yüksek düzeyde devamı söz konusu ise *Nocardia* spp., *M. tuberculosis*, *Legionella* spp. ilişkili akciğer infeksiyonu ve *Aspergillus* spp., *Mucorales*, *C. neoformans* ile ilişkili akciğer infeksiyonları görülebilir. İmmünsüpresyonun yüksek düzeyde devamı söz konusu ise *S. stercoralis*, *T. gondii*'nin neden olduğu infeksiyon riski devam eder (6).

Transplantasyon sonrası dönemde hem HKHN hem de SOT uygulanan hastalarda karşılaşılan akciğer infeksiyonları ve bu hasta grubuna ait özellikler bakteriyel, viral, fungal ve paraziter olmak üzere dört ana başlık altında ele alınacaktır.

## **TRANSPLANTASYON SONRASI DÖNEMDE AKCİĞERİN BAKTERİYEL ENFEKSİYONLARI**

### **Bakteriyel Kolonizasyon**

Hastalarda solunum yolu kültürlerinde üreme olmasına rağmen klinik ve radyolojik bulgu saptanmaz ise kolonizasyon düşünülür. Bakteriyel kolonizasyon yaklaşık %40 sıklıkta görülmektedir. Transplantasyon sonrası ilk altı saatte oksijen düşüklüğü, yoğun bakımda kalma süresinin uzaması, mekanik ventilatörde kalışın uzaması bakteriyel kolonizasyon ve pnömoni ile ilişkili risk faktörleridir. Akciğer nakli hastalarında kolonizasyon varlığında pnömoniye gidiş riski yüksektir. Bu nedenle tedavi pnömoni ile aynı şekilde yönetilir (6).

### **Bakteriyel Pnömoni veya Trakeobronşit**

Ani başlayan balgam çıkarma, öksürük, ateş semptomlarına lobar ya da segmental infiltrasyon eşlik ediyorsa bakteriyel pnömoni, akciğer grafisi normal ise bakteriyel traqueobronşit olabilir. Akciğer nakli hastalarında öncelikle infeksiyon dışı nedenler ekarte edilmelidir. Transplante edilen akciğerde öncesinde var olan kolonizasyon transplantasyon sonrası ortaya çıkabilir. Transplantasyon sonrası erken dönemde beta laktam grubu antibiyotiklerin ve aminoglikozid veya kinolon ile kombine kullanımı düşünülmelidir. Hastaneden kaynaklanan pnömoni varlığında; ampirik tedavide sefepim 2 g 8-12 saatte bir, piperasilin/tazobaktam 4.5 g altı saatte bir veya meropenem 2 g 8 saatte bir ve siprofloksasin 400 mg 12 saatte bir seçilebilir. MRSA riski yüksek hastalarda vankomisin 15-20 mg/kg 12 saatte bir veya linezolid 600 mg 12 saatte bir olacak şekilde planlanabilir. Balgam, kan, lavaj veya doku kültürü sonuçlarına göre etkene yönelik tedavi değişikliğine gidilir. Tedavi planlamasında nakil yapan merkezin etken ve direnç dağılımı göz önünde bulundurulmalıdır. Toplum kökenli pnömoni varlığında; transplantasyon sonrasında altı aydan fazla zaman geçmiş ve bir ay içinde hastane yatış öyküsü bulunmayan hastada moksifloksasin 400 mg/gün veya levofloksasin 750 mg/gün veya seftriakson 2 g/gün ve azitromisin 500 mg/gün olarak tedavi planlanabilir. Toplumda influenza salgını var ise tedavide 12 saatte bir oseltamivir 75 mg eklenmelidir (6).



## Pulmoner Nokardiyoz

Nokardiyoz, *Nocardia* cinsi bakterilerin insanda oluşturduğu hayatı tehdit eden, ancak oldukça nadir görülen bir hastalıktır (7). Hastalık, özellikle hücrel immünitesi baskılanmış kişilerde, etkenin vücuda giriş yerine göre pulmoner nokardiyoz veya kütanöz infeksiyon şeklinde ortaya çıkar. Akciğer nakli hastalarında %3.5, kalp nakli hastalarında %2.5 sıklıkta görülür (6). Pulmoner nokardiyoz bakterinin inhalasyonu ile oluşan, akut veya kronik, çoğunlukla subakut seyirli süpüratif bir infeksiyondur.

Hastalığın klinik ve radyolojik bulguları özgün olmadığından tanı koymak güç olabilir (8). Pulmoner nokardiyozda akciğer radyografisindeki bulgular; üst lob yerleşimli konsolidasyon alanları, miliyer tüberkülozu taklit eden kavitasyon gösterebilen yaygın nodül oluşumları ve plevral sıvı şeklindedir (9). Kavitasyon gösteren büyük soliter lezyon görünümü ise nadirdir. *Nocardia* türlerinin seçici olmayan kültürlerde çoğu bakteriden daha yavaş ürediği bilinmektedir (10). Saf kültür pasajlarında 48 saatte üreme saptanırken, ilk izolasyonun 4-10. gününde, hatta çoğu zaman ikinci-dördüncü haftasında tipik kolonilerin oluştuğu görülür. Flora içeren örneklerde veya karışık üremelerde *Nocardia* spp. kolonileri gizlenir ve kolayca gözden kaçabilir (8).

Pulmoner nokardiyozun tedavisinde düşük ve orta şiddette pulmoner tutulumda trimetoprim-sulfametoksazol 15 mg/kg/gün, ciddi pulmoner tutulumda imipenem ve amikasin ve/veya trimetoprim-sulfametoksazol. Tedavi süresi 6-12 ay olarak planlanmalıdır (6).

## Tüberküloz

Tüberküloz (TB) insidansı SOT alıcıları arasında coğrafi konuma göre değişmekle birlikte genel popülasyon ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ülkemizde renal transplant alıcılarında tüberküloz sıklığı %4.5 olarak bulunmuştur (11). SOT alıcılarında tüberkülozun, transplantasyondan ortalama 183 gün sonra, hastaların %95'inde ise ilk bir yıl içinde meydana geldiği bildirilmiştir (6). Türkiye'de yapılan farklı çalışmalarda ortalama süre 15-28 ay olarak bildirilmiştir (10). Allojenik transplant hastalarında tüberküloz sıklığı daha yüksek ve hastalığın transplantasyondan ortalama 100 gün sonra ortaya çıktığı saptanmıştır. Akciğer transplantasyonu sonrası en sık görülen şekli akciğer tüberkülozudur. Transplantasyon sonrası tüberkülozun gelişiminde en yaygın mekanizma latent tüberkülozun reaktivasyonudur. Bir diğer yol ise donörden gelen latent tüberkülozun aktivasyonudur. Radyografik bulgular miliyer tutulum, nodüller, plevral sıvı, diffüz interstisyel infiltratlar ve kaviteler şeklinde karşımıza çıkabilir (12-16).

Transplant alıcılarında tüberküloza bağlı morbidite, mortalite ve ciddi ilaç etkileşimleri nedeni ile bu hastalara nakil öncesinde rutin olarak tüberkülin cilt testi (TCT) yapılmalı ve latent tüberküloz tedavisi verilmelidir (12-16). Transplant alıcılarında tüberkülin cilt testinin  $\geq 5$  mm olması olumlu bir sonuç olarak kabul edilir. Interferon-gama salı-

nım testleri (İGRA) SOT alıcıları ve özellikle son dönem böbrek yetmezliği veya karaciğer hastalığı gelişmiş TCT negatif olan hastalarda latent tüberküloz tespiti için yararlı bir alternatiftir (16-18). Açıklanamayan ateş, gece terlemeleri, kilo kaybı ve pulmoner infeksiyon bulgusu olan tüm alıcılarda tüberküloz düşünülmelidir. Tüm balgam, bronkoskopik lavaj gibi örneklerde ARB yayma ve mikobakteri kültürü yapılmalıdır. Transplantasyon öncesi latent tüberkülozu olanlarda preemtif tedavi başlanması önerilmektedir (10). Nakil öncesi dönemde aktif veya latent tüberküloz tedavisi almamış olanlarda nakil sonrası dönemde izoniazid 5 mg/kg/gün (en fazla 300 mg/gün) dokuz ay süre ile verilir. Aktif akciğer tüberkülozu varlığında; standart antitüberküloz tedavisi prensipleri burada da geçerlidir. Ciddi ilaç etkileşimi yaşanan olgularda sitokrom P450 sisteminin daha az indüklemesi nedeni ile rifabutin rifampisine bir alternatif olarak düşünülebilir (19).

## TRANSPLANTASYON SONRASI DÖNEMDE AKCİĞERİN FUNGAL ENFEKSİYONLARI

Fırsatçı mantar infeksiyonları günümüzde artış göstermektedir. Alıcının diyabetik olması, transplantasyon öncesinde diyaliz süresinin uzamış olması, rejeksiyon, immünsüpresif ajan kullanımı kolaylaştırıcı faktör olarak sıralanabilir. Kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapılan olgularda %31.5, SOT olgularında organ nakli türüne göre %0.4-11 arasında değişen sıklıkta akciğerin mantar infeksiyonuna rastlanmaktadır. Kemik iliği ve organ transplantasyonu yapılmış olgularda akciğerin mantar infeksiyonlarına bağlı mortalite %60-80 gibi yüksek değerlere ulaşmaktadır (20).

### Aspergilloz

İmmün baskılanmış hastalarda, transplant hastalarında doku rejeksiyonu engellemek ve GVHH'nın baskılanması için uygulanan tedaviler, invaziv fungal infeksiyonların gelişmesini artırmaktadır. *Aspergillus* sporları doğada; hava, su, toprak, çürümüş bitkiler ve baharatlarda yaygın olarak bulunmaktadır.

Trakeobronşiyal aspergilloz; akciğer nakli uygulanan hastalarda öksürük, ateş veya dispne, wheezing semptomları ile ortaya çıkar. Dissemine formu trakea ve bronş tıkanmasıyla bazı hastaların ölümüyle sonlanabilir. Bilgisayarlı tomografi (BT) tanıda yetersiz kalırken bronkoskopide ülser lezyonlar, nekrotik psödomembranlar görülmesi tanı için önemlidir. Obstrüktif bronşiyal aspergilloz sıklıkla öksürük, ateş ve wheezing semptomları görülür. *Aspergillus* miçelyumlarından oluşan geniş plaklar bronşları tıkayarak segmental veya lobar ateletaziye yol açar. Radyolojik olarak bilateral alt loblarda ya da yaygın infiltrasyon görülebilir. Trakeobronşiyal aspergillozda vorikonazol ve nebulize amfoterisin B seçilecek tedavidir. Nekrotik dokular çoksa bronkoskopik olarak debridman tedaviye eklenmelidir (21).

Pulmoner aspergilloz için immünsüpresif tedaviler, HKHN ve SOT başta gelen risk faktörlerindedir. İnvaziv pulmoner aspergillozda mantar kan damarlarında çoğalır ve

distal alanda hemorajik infarktüse neden olur. Bağışıklık sistemi ileri derecede baskılanmış olan hastalarda başlangıç belirtileri siliktir. Erken dönemde klinik olarak bakteriyel pnömoniyi taklit eder. Kuru öksürük, subfebril ateş, göğüs ağrısı, dispne, diffüz ve bilateral tutulum olduğunda hipoksemi saptanır. Radyolojik bulgular değişkendir. Alveoler, yama tarzında bronkopnömonik infiltrasyon, soliter ya da diffüz nodül ile karakterize olabilir. Bilgisayarlı tomografi bulguları çok sayıda nodüller, periferik infiltratlar ve halo belirtisi görülür.

İnvaziv aspergillozun tanısında solunum yolu örneklerinin kültür duyarlılığı düşüktür. Kemik iliği ve akciğer transplantasyon hastalarında sıklıkla solunum yolları kolonize olmaktadır. Ancak klinik ve radyolojik bulguları olan hastalarda kültürde *Aspergillus* türlerinin izole edilmesi tanıyı kuvvetle destekler. Buna karşın solunum sekresyonları gibi steril olmayan örneklerde, etkenin üretilmesinin duyarlılığı düşüktür. Son zamanlarda serolojik testler de tanısallaştırılmaktadır. *Aspergillus galaktomannan* antijeni saptanması %90'ın üzerinde duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Penack ve ark. BAL'da galaktomannan antijeni saptanmasının seruma göre daha duyarlı olduğunu göstermişlerdir (20-25). BT eşliğinde nodüler lezyondan yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisinden yapılan histopatolojik değerlendirme tanısallaştırma açısından önemlidir. Yaygın kullanılan periyodik asit-Schiff veya Gomori'nin metenamin gümüş boyası ile alınan doku örneklerinde dar açı ile dallanan septalı hiflerin gösterilmesi doku invazyonunun tipik özelliği olup kesin tanısallaştırma değeri vardır (20).

Erken tanı ve agresif tedavi ile invaziv pulmoner aspergilloz olgularında kür sağlanabilmektedir. Tedavide birinci seçenek vorikonazoldür. Tedavi süresi hakkında fikir birliği yoktur. Başlangıç tedavisinin radyolojik düzelme ve kültür negatifleşmesi sağlanana kadar devamı takiben idame tedavisinin oral yolla radyolojik olarak tam iyileşme sağlanana kadar devam ettirilmesi kabul edilmektedir (6).

## Kriptokokoz

*Cryptococcus neoformans* tüm dünyada kuş dışkı ile kirlenmiş alanlarda yaygın olarak bulunan, geniş kapsülü olan bir maya mantaridir. İnhalasyon sonrası solunum yolu ile alveollere ulaştıktan sonra hızla çoğalır. Kriptokoklara karşı savunmada hücresel aracılı bağışık yanıt önemli rol oynamaktadır. Bağışıklığı normal kişilerde sınırlı granüloamatöz inflamatuvar reaksiyon oluşurken transplantasyon yapılmış olgularda granülom oluşmaz ve kriptokoklar kontrolsüz çoğalırlar. Yüksek ateş, kilo kaybı, halsizlik, göğüs ağrısı ve öksürükle seyreden ve akut solunum yetersizliğine kadar ilerleyebilen hastalığa neden olurlar. Akciğer bulgularına sıklıkla santral sinir sistemi bulguları eşlik eder. Radyolojik bulgular değişkendir. Tek ya da çok sayıda büyüklü küçüklü infiltrasyonlar ile karakterize olabilir. Tek ya da çok sayıda nodüller, mediastinal ve hiler lenf nodları, plevral sıvı ve kavitasyon görülebilir.

Kriptokoklar solunum yollarında kolonize olabildiklerinden balgam kültürlerinde üremeleri anlamlı olmayabilir. Ancak transtorasik ince iğne aspirasyonu ve plevral sıvının kültürü daha değerli yöntemlerdir. Çini mürekkeplerinde siyah zeminde kapsülün boyayı almaması nedeni ile beyaz tomurcuklanmış yapılar şeklinde görülürler. Serumda pulmoner kriptokokkozlu hastalarda akciğer dışı yayılım yok ise kriptokok antijeni saptanamaz. Transtorasik ince iğne aspirasyonunun ve plevral sıvının kültürü ve histopatolojik değerlendirmesi daha değerlidir. Transplantasyon sonrası dönemde, pnömoni varlığında ve kültürde *C. neoformans* izole edilmesi halinde beyin omurilik sıvısı da hemen değerlendirilmelidir (26-28).

Tedavi; indüksiyon tedavisi iki hafta lipozomal amfoterisin B ve flusitozin veya amfoterisin B lipid kompleks ve flusitozin ile yapılır, konsolidasyon tedavisi sekiz hafta flukonazol ile ve süpresyon tedavisi 6-12 ay flukonazol ile planlanmalıdır (29).

## Mukor

Sporlar dış ortam koşullarında toprak, besin maddeleri ve organik maddelerde yaygın olarak bulunur. Sporların inhalasyonu, hematogen yayılım ya da enfekte materyalin aspirasyonu sonucu akciğer mukormikozu gelişir. HKHN veya SOT yapılan hastalarda sık görülmektedir. HKHN alıcıları, hem erken dönemde hem de GVHH sırasında mukor infeksiyonları için risk taşımaktadırlar. Klinik olarak öksürük ve antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen ateş görülür. Daha nadiren hemoptizi ve plevral tip göğüs ağrısı olur. Radyolojik olarak nodül ve infiltrasyon konsolidasyon ve kavitasyondan daha siktir. Damar invazyonu ile tromboz oluşumu buna bağlı gelişen doku enfarktüsü ve nekroz görülür. Tanı akciğer doku örneklerinin histopatolojik değerlendirilmesi ve kültür sonucuna dayanır. Sağ açılı dallanan septasız hif görülür (20,31-34). Tedavide yüksek doz amfoterisin B lipid kompleks ya da lipozomal amfoterisin B kullanılmalıdır (6).

## *Pneumocystis jirovecii* Pnömonisi

*P. jirovecii*, bağışıklık sistemi baskılananlarda insandan insana bulaş görülebilmektedir. Klinik olarak hastada en sık dispne, taşipne, öksürük, ateş ve siyanoz görülür. Öksürük nonproduktiftir. Nadiren balgam, hemoptizi ve göğüs ağrısı da olabilmektedir. Tedavi edilmediği taktirde tablo ölümle sonuçlanabilir. Hastanın fizik bakışında akciğerlerde raller duyulabilmekle birlikte akciğer sesleri tamamen normal olabilmektedir. Radyolojik olarak interstisyel pnömoni görünümü mevcuttur. Akciğer grafisinde %90 kadar olguda perihiler bölgeden başlayan bilateral diffüz infiltratif görünüm gözlenir. Bunun dışında nodüller, kavitasyon, mikrokalsifikasyon, konsolidasyon, pnömatosel, pnömotoraks gibi atipik radyolojik görünümler de saptanabilmektedir.

*P. jirovecii* kültürde üretilmemektedir. Hastalıkla uyumlu klinik bulgular ile birlikte hastanın akciğer sekresyonlarında organizmanın morfolojik olarak gösterilmesi veya floresan antikör ve moleküler yöntemler gibi daha duyarlı yöntemler ile saptanması ile konulabilmektedir (35-37).

Profilakside trimetoprim sulfametaksazol kullanılır. Transplantasyon sonrası eğer hasta profilaksi almıyor ise ampirik tedavide trimetoprim dozuna göre 15 mg/kg/gün intravenöz trimetoprim-sulfametoksazol ve kortikosteroid 21 gün uygulanır (6).

## **TRANSPLANTASYON SONRASI AKCİĞERİN VİRAL ENFEKSİYONLARI**

### **Sitomegalovirus Pnömonisi**

SOT ya da HKHN ile bulaşabilmektedir. Başlangıçta yalnız konjenital enfeksiyonlarla ilişkili olduğu düşünülürken, ilerleyen yıllarda organ transplantasyonu ve immünsüpresif tedavi uygulamalarından sonra gelişen ciddi enfeksiyonlarda da etken olarak saptanmıştır. Nakil yapılan hastalarda CMV enfeksiyonu seronegatif alıcıya CMV pozitif kan veya organ nakli (primer enfeksiyon) veya CMV pozitif alıcıda uygulanan immünsüpresif tedaviye bağlı latent enfeksiyonun aktivasyonu (reaktivasyon) şeklinde gelişebilir (38).

CMV hastalıklarının spektrumu ve şiddeti, transplante edilen organın tipine, alıcı ve vericinin transplantasyon öncesi serolojik durumuna, seçilen immünsüpresif tedavi rejimine ve greft rejeksiyonunun şiddetine göre değişmektedir. CMV ile ilişkili hastalığın başlangıçta transplante edilen organa lokalize kaldığı görülmüştür. Örneğin; akciğer transplantasyonu yapılmış ise bu kişilerde pnömoni görülme riski artmaktadır. Ancak bu sistemik olarak yayılarak enterit, hepatit, retinit ve merkezi sinir sistemi tutulumuna neden olabilir. Nakilden sonra en önemli risk faktörü viral replikasyonun sınırlanamaması nedeniyle gelişen primer CMV enfeksiyonudur. Genellikle CMV seropozitif bir vericiden, seronegatif alıcıya yapılan kök hücre ve akciğer transplantasyonlarında ve seronegatif alıcıya transplantasyon sonrası uygulanan kan ürünleriyle CMV bulaşabilir. Bu riski minimize etmek için ya seronegatif donörlerin kan ürünlerini kullanmak ya da lökosit içermeyen kan ürünleri kullanmak gerekir. CMV enfeksiyonu riski allojenik kök hücre nakli yapılanlarda otolog transplantasyon yapılanlara göre daha fazladır, genellikle seropozitif alıcılardaki latent virüsün reaktivasyonu ile olmaktadır. Allojenik kemik iliği nakli yapılanlar sadece seronegatif kan ürünleri alırsa CMV enfeksiyonu insidansı %17'dir. Allojenik kemik iliği yapılanlarda CMV enfeksiyonuna bağlı pnömoni en fazla görülen bulgudur. Mortalite oranı %60-80 olup, gansiklovirle beraber uygulanan CMV hiperimmünglobulin tedavisiyle bu oran %50'ye düşmektedir. CMV pnömonisi artmış hipoksi ve ilerleyen solunum sıkıntısıyla karakterize olup, bunun viral replikasyon nedeniyle gelişen sitopatik etki ve konağa bağımlı immünopatolojik mekanizmalarla alakalı olduğu düşünülmektedir. CMV reaktivasyonuna sebep olan diğer bir önemli faktör de alıcıda gelişen GVHH reaksiyonudur (38-43).

Tanı, öykü ve fizik muayene bulgularının yanı sıra nonspesifik ve spesifik laboratuvar bulgularının birlikte değerlendirilmesiyle konulur. Yüksek duyarlılık ve ne-

gatif prediktif değeri nedeni ile PCR CMV pnömonisini ekarte etmekte yararlıdır. Klinik tablo varlığında BAL veya akciğer dokusunda yüksek viral yük hastalıkla ilişkilendirilebilir. Serolojik testler, invaziv hastalık ve infeksiyonu ayırmada yetersizdir. IgM türü antikorların saptanması birçok hastada invaziv hastalık olmadan da saptanabildiğinden değersizdir. Ayrıca, ağır immünsüpresyon varlığında IgM yanıtı görülmeyebilir. Transplantasyon sonrası idrar veya tükürükte virüs atılımı görülebileceğinden tanıda çok yardımcı değildir. Ancak BAL, biyopsi örnekleri ve kanda virüsün gösterilmesi invaziv hastalığı göstermek bakımından önemlidir. Antijene mi testi viral yükü gösterdiğinden özellikle invaziv hastalığı engellemek yönünden preemtif tedavi başlanmasına karar vermede yardımcıdır. Tedavi için antijenemi testinde önerilen eşik değer hastaya göre farklı olabilir. SOT'da 10, HKHN'nde ise iki pozitif hücre varlığı tedavi başlaması için yeterli kabul edilmektedir. Kantitatif PCR yöntemi daha duyarlı ve ölçülebilir olması nedeniyle giderek daha çok tercih edilmektedir (38,44,45).

CMV pnömonisinde tedavide gansiklovir 5 mg/kg 12 saatte bir ilk sırada önerilirken CMV immunglobulin klinik olarak ciddi vakalarda tedaviye eklenir. Alternatif tedavi seçenekleri arasında foskarnet 60mg/kg sekiz saatte bir veya cidofovir 5 mg/kg haftada bir iki hafta takiben iki haftada bir olacak şekilde kullanılabilir. Valgansiklovir CMV pnömonisinin ciddi ve ölümcül seyretmesi riski nedeniyle birinci seçenek ilaçlar arasında yer almaz. Hasta stabil olduktan sonra valgansiklovir 900 mg/gün iki doza bölünmüş şekilde ardışık tedavide kullanılabilir (6).

### **Solunumsal Virüsler**

Akciğer nakli ve pediyatrik yaş grubundaki HKHN hastaları başta olmak üzere transplantasyon uygulanmış hasta grubunda adenovirus, kızamık virüsü pnömoniyeye, koronavirüs, enterovirüs, insan metapnömovirüs, parainfluenza virüs, rinovirüs ve RSV alt solunum yolu infeksiyonu veya pnömoniyeye neden olabilir. İnsan metapnömovirüs özellikle HKHN uygulanan hastalarda ölümcül pnömoni ile seyredebilir. RSV hem HKHN hem de akciğer nakli uygulananlarda yüksek mortaliteye sahip alt solunum yolu infeksiyonuna yol açar. İnfluenza virüsleri (AH1N1, AH3N2) transplant sonrası dönemde kötü seyirlidir. Sıklıkla pnömoni, akut respiratuvar distres sendromu, obliteratif bronşiolit gibi komplikasyonlar gelişebilir.

Adenovirüs pnömonisi tedavisinde ilk tercih cidofovir 5 mg/kg haftada bir iki hafta, devamında 5 mg/kg iki haftada bir toplam dört doz olacak şekilde ve probenesid veya cidofovir 1 mg/kg haftada üç kez olarak planlanabilir (6). RSV infeksiyonunda ilk tercih edilen tedavi, ribavirin 15-25 mg/kg/gün üçe bölünmüş dozda intravenöz veya oral, 2 g bir-dört saat inhalasyon günde üç kezdir. İnfluenza tedavi, beş gün süreyle 75 mg oseltamivir 12 saatte bir veya beş gün süreyle 10 mg zanamivir 12 saatte bir iki inhlyasyon şeklindedir (6).

## TRANSPLANTASYON SONRASI AKCİĞERİN PARAZİTER ENFEKSİYONLARI

### Toksoplazma Pnömonisi

Hastalık bağışıklığı baskılanmış kişilerde yaygın ve ölümcül seyredir. Latent infeksiyonun reaktivasyonu sonucu ya da yeni kazanılmış olarak ortaya çıkar. Kemik iliği ya da organ nakli sonrasında toksoplazma pnömonisi sık görülen klinik tablolar arasında yer almaktadır. Kemik iliği nakli hastalarında reaktivasyon gösterilmiştir. Kalp nakli uygulanan hastalarda ise seronegatif alıcı seropozitif vericiden kalp alır ise yaygın toksoplazmoz ortaya çıkar. Uzamış ateş, öksürük, dispne, görülür. Bilateral yaygın interstisyel pnömoni, nekrotizan pnömoni, konsolidasyon şeklinde ortaya çıkabilir. Olguların %50 sinde akciğer dışı toksoplazmoz eşlik edebilir (46).

Tanıda toksoplazma IgG saptanan hastalar reaktivasyon riski taşır. Seronegatif olan hastalarda bu hastalıktan korunma ile ilgili eğitim verilmelidir. Bronkoalveoler lavaj'dan hazırlanan yaymalarda Wright-Giemsa boyanan trofozoitler serbest veya alveoler makrofajların sitoplazmaları içinde kümeler halinde bulunabilir ya da PCR ile *T.gondii* DNA'sı gösterilebilir (46).

Tedavide ilk seçenek dört-altı hafta primetamin, folik asit, sulfadiazin kombinasyonudur. Diğer seçenek günde iki kez 5 mg/kg TMP-SMX 30 gün olarak planlanabilir (6).

### Strongyloides Stercoralis Pnömonisi

Dünyada yaygın olarak bulunan parazit ülkemizde de görülmektedir. Doğada serbest yaşayan ve parazit olarak bulunan şekillerinin vücut yapıları farklı olan bir helminttir. Deriden penetre olan flariform larva deri kan damarları aracılığı ile akciğerlere ulaşır. Alveollere, trakeaya, farenkse geçer ve yutulur. Hiperinfeksiyonda rabditiform larvalar barsaktan geçerken flariform larvaya dönüşerek intestinal mukozaya invazyon yapıp portal sistem aracılığı ile akciğerlere ulaşır. Akciğere olan larva göçü sonucu pnömoni ortaya çıkar. Öksürük, nefes darlığı, wheezing, ateş, pulmoner infiltrasyon ortaya çıkar. Balgamda larva, yumurta erişkin form aranır. İmmünsüpresif tedavi alacak tüm hastalar tedavi öncesinde strongiloidiyoz açısından araştırılmalıdır (46).

Tedavide ivermectin 200 µg/kg/gün dozda yedi gün süreyle uygulanır. Alternatif tedavi albendazol 400 mg 12 saatte bir kullanılabilir, tedavi süresi ivermectin gibidir (6).

#### KAYNAKLAR

1. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998;338:1741-51.
2. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007;357:2601-14.
3. Winston DJ, Emmanouilides C, Busuttill RW. Infections in liver transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1995;21:1077-99.

4. The AST Infectious Disease Community of Practice, Amercian Society of Transplantation, Infectious Disease Guidelines for Transplantation. *Am J Transpl* 2009;9(Suppl 4):S1.
5. Fishman JA, Issa NC. Infection in organ transplantation: risk factors and evolving patterns of infection. *Infect Dis Clin North Am* 2010;24:273-83.
6. Depali K, Humar A, The AST Handbook of Transplant Infections. 2011.p.11-101.
7. De La Iglesia P, Viejo G, Gomez B, De Miguel D, Del Vale A, Otero L. Fatal pulmonary Nocardia infection. *J Clin Microbiol* 2002;40:1098-9.
8. Akgün Y. Nocardioform bakteriler (Nocardia ve diğerleri), Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M editör, İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002.p:1698-701.
9. Hwang JH, Koh WJ, Suh GY, et al. Pulmonary nocardiosis with multiple cavitary nodules in a HIV-negative immunocompromised patient. *Intern Med* 2004;43:852-4.
10. Enomoto M, Yamasawa H, Sawai T, Bando M, Ohno S, Sugiyama Y. Pulmonary nocardiosis with bilateral diffuse granular lung shadows in a patient with subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma. *Intern Med* 2002;11:986-9.
11. Atasever A, Bacakoglu F, Toz H, Basoglu OK, Duman S, Basak K, Guzelant A, Sayiner A. Tuberculosis in renal transplant recipients on various immunosuppressive regimens. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:797-802.
12. Torre-Cisneros J, Doblas A, Aguado JM, et al. Tuberculosis after solid-organ transplant: incidence, risk factors, and clinical characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort. *Clin Infect Dis* 2009;48:1657-65.
13. Morales P, Briones A, Torres JJ, et al. Pulmonary tuberculosis in lung and heart-lung transplantation: fifteen years of experience in a single center in Spain. *Transplant Proc* 2005;37:4050.
14. Lopez de Castilla D, Schluger NW. Tuberculosis following solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis* 2010;12:106-12.
15. Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis* 1998;27:1266-77.
16. Akalin H. Solid organ transplantasyonu ve hemopoetik kök hücre transplantasyonusonrası solunum yolu infeksiyonları. Yalçın N, Köse Ş, Erbay RH editör. *Transplant İnfeksiyonları. İstanbul: Bulaşıcı Hastalıkları Önleme Yayınları; 2011.p.193-212.*
17. Kim SH, Lee SO, Park JB, et al. A prospective longitudinal study evaluating the usefulness of a T-cell-based assay for latent tuberculosis infection in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2011;11:1927.
18. Casas S, Muñoz L, Moure R, et al. Comparison of the 2-step tuberculin skin test and the quantiFERON-TB Gold In-Tube Test for the screening of tuberculosis infection before liver transplantation. *Liver Transpl* 2011;17:1205.
19. López-Montes A, Gallego E, López E, Pérez J, Lorenzo I, Llamas F, Serrano A, Andrés E, Illescas L, Gómez C. Treatment of tuberculosis with rifabutin in a renal transplant recipient. *Am J Kidney Dis*. 2004 Oct;44(4):e59-63.
20. Richardson MD, Warnock DW, *Fungal Infection Diagnosis and Management* 2003.p.156-240.
21. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46:327.



22. Del Bono V, Mikulska M, Viscoli C. Invasive aspergillosis: diagnosis, prophylaxis and treatment *Curr Opin Hematol.* 2008;15:586-93.
23. Maertens JA, Klont R, Masson C, et al. Optimization of the cutoff value for the *Aspergillus* double-sandwich enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis* 2007;44:1329-36.
24. Penack O, Rempf P, Graf B, et al. *Aspergillus galactomannan* testing in patients with long-term neutropenia: implications for clinical management. *Ann Oncol* 2008;19:984-89.
25. Maertens J, Verhaegen J, Demuyck H et al. Autopsycontrolled prospective evaluation of serial screening for circulating galactomannan by a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for hematological patients at risk for invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 1999;37:3223-28.
26. Tümbay E. *Cryptococcus neoformans*. Ustaçelebi Ş., editör. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi; 1999.p.1087-91.
27. Shirley RM, Baddley JW. Cryptococcal lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15:254-60.
28. Büke Ç. Akciğerin mantar infeksiyonları. Ulusoy S, Arman D, Uzun Ö editor. Önemli ve sorunlu fungal infeksiyonlar. Ankara; Bilimsel tıp yayınevi; 2006,p.55-62.
29. İnci R. Kriptokok infeksiyonları. *Flora* 2008;13:61-71.
30. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of Cryptococcal disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:291-322.
31. Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP, Edwards J Jr, Ibrahim AS. Recent advances in the management of mucormycosis: from bench to bedside. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1743-51.
32. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005;41:634-53.
33. Siwek GT, Dodgson KJ, de Magalhaes-Silverman M, et al. Invasive zygomycosis in hematopoietic stem cell transplant recipients receiving voriconazole prophylaxis. *Clin Infect Dis.* 2004;39:584-7.
34. Lamaris GA, Ben-Ami R, Lewis RE, Chamilos G, Samonis G, Kontoyiannis DP. Increased virulence of *Zygomycetes* organisms following exposure to voriconazole: a study involving fly and murine models of zygomycosis. *J Infect Dis.* 2009;199:1399-406.
35. Rodriguez M, Fishman JA. Prevention of infection due to *Pneumocystis spp.* in human immunodeficiency virusnegative immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17:770-82.
36. Nevez G, Guyot K, Totet A, Raccurt C, Dei- Cas E. Pulmonary colonisation with *Pneumocystis carinii* in an immunosuppressed HIV negative patient: detection and typing of the fungus by PCR. *J Med Microbiology.* 2001;50:198-200.
37. Elbüken G, *Pneumocystis Jiroveci* Infeksiyonu ve Akciğer Tutulumu. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2007;33:97-103.
38. Tezer H, Secmeer G. Sitomegalovirüs (CMV) infeksiyonları. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2007;38:1-7.
39. Stephan F, Mehrarzi D, Ricci S, Fajac A, Bernaudin JF. Evaluation by polymerase chain reaction of cytomegalovirus reactivation in intensive care patients under mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 1996;22:1244-9.
40. Razonable RR. Epidemiology of cytomegalovirus disease in solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am J Health-Syst Pharm* 2005;62:7-13.

41. Goodrich JM, Boeckh M, Bowden R. Strategies for the prevention of cytomegalovirus disease after marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 1994;19:287-98.
42. Ljungman P. Immune reconstitution and viral infections after stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998;21:72-4.
43. Osarogiagbon RU, Defor TE, Weisdorf MA, Erice A, Weisdorf DJ. CMV antigenemia following bone marrow transplantation: risk factors and outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6:280-8.
44. Albano Maria S, Taylor P, Pass RF et al. Umbilical cord blood transplantation and cytomegalovirus: posttransplantation infection and donor screening. *Blood* 2006;108:4275-82.
45. Halford P, Berger P, Khiri H et al. Algorithm Based on CMV Kinetics DNA Viral Load for Preemptive Therapy Initiation After Hematopoietic Cell Transplantation. *J Med Virol* 2011;83:490-5.
46. Alkan MZ, Sönmez Tamer G, Akbulut A, Toksoylazma, İntestinal Helminthler. Topcu AW, Söyletir G, Doğanay M editör. 3. Baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008.p.2534-40.



# Güncel Rehberlerde Pnömoni Tedavisine Yaklaşım

Aykut Çilli

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya

## GİRİŞ

Pnömoni hastalığının sık görülmesi ve bazı gruplarda yüksek morbidite ve mortalite ile seyretmesi nedeniyle önemlidir. Çeşitli kuruluş ve dernekler son 10 yıl içinde pnömoni tanı ve özellikle tedavi konusunda birçok yönlendirici rehber yayınlamıştır. Rehberlerin sahada çalışan hekimlere yansımaları, doğru tanı oranlarının artması ve ampirik tedavi yaklaşımında oluşabilecek karışıklıkların azaltılması yönündedir. Pnömoni konusunda son yıllarda en dikkat çeken "Türk Toraks Derneği (TTD)", "Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society (IDSA/ATS)", "European Respiratory Society (ERS)" ve "National Institute for Health and Care Excellence (NICE)" kılavuzlarıdır.

## TOPLUM KÖKENLİ PNÖMONİ

Toplum kökenli pnömoni (TKP) ile ilgili ulusal ve uluslararası rehber önerileri **Tablo 1**'de görülmektedir.

TTD erişkin TKP tanı ve tedavi uzlaşma raporuna (1) göre TKP ampirik tedavisi üç grupta yapılır. Grup I ayaktan tedavi verilen hastaları kapsar. Bu grupta eğer değiştirici faktör yoksa (Grup IA) hastalar amoksisilin (3 g/gün dozunda) veya makrolid ile tedavi edilirler. Grup I'de değiştirici faktör varsa (Grup IB) önerilen tedavi ikinci-üçüncü kuşak oral sefalosporin veya amoksisilin/klavulonat'dır. Eğer atipik pnömoni şüphesi varsa bu tedaviye makrolid veya doksisisiklin tedavisi eklenmesi önerilmektedir. Bu grup için kombinasyon tedavisine alternatif olarak tek başına solunum florokinolonları da önerilmektedir. Grup II klinikte tedavi edilen hastalardır. Bu grup için üçüncü kuşak antipseudomonal etkisi olmayan sefalosporin veya beta-laktamaz inhibitörlü aminopenisilin tedavileri ile birlikte makrolid tedavisi veya tek başına solunum floro-

**Tablo 1.** Toplum kökenli pnömoni tedavisi için TTD, IDSA/ATS, ERS, NICE rehberlerinin önerileri.

Potansiyel patojen	TTD <sup>1</sup>	IDSA/ATS <sup>2</sup>	ERS <sup>3</sup>	NICE <sup>4</sup>
	Ayaktan hasta, risk faktörü yok	Daha öncesinde sağlıklı ve son 3 ay içinde antibiyotik yok		Düşük ağırlık
<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> Virüsler	Amoksisilin veya Makrolid	Makrolid veya Doksisisiklin	Amoksisilin veya Tetrasiklin	Amoksisilin (Penisilin alerjisi durumunda makrolid veya tetrasiklin)
	<b>Ayaktan hasta, risk faktörü var</b>	<b>Komorbidite var veya son 3 ay içinde antibiyotik var</b>		
Yukarıdakiler + Enterik gram-negatif basiller	2-3. kuşak sefalosporin veya amoksisilin-klavulanat ± Makrolid veya doksisisiklin	Solunum florokinolonu veya Beta-laktam+makrolid		
	<b>Klinikte tedavi</b>	<b>Klinikte tedavi</b>	<b>Klinikte tedavi</b>	<b>Orta ağırlık</b>
<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>Legionella</i> türleri Virüsler	3. kuşak antipseudomonal etkisi olmayan sefalosporin,, beta-laktamaz inhibitörlü aminopenisilin + Makrolid veya Tek başına solunum florokinolonu	Solunum florokinolonu, beta-laktam + Makrolid	Aminopenisilin ± Makrolid veya Aminopenisilin-beta-laktamaz inhibitörü ± Makrolid veya Antipseudomonal etkisi olmayan sefalosporin, sefotaksim, seftriakson ± Makrolid veya Levofloksasin, moksifloksasin veya Penisilin G ± Makrolid	Amoksisilin + Makrolid
	<b>Yoğun bakımda tedavi</b>	<b>Yoğun bakımda tedavi</b>	<b>Yoğun bakımda tedavi</b>	<b>Yüksek ağırlık</b>
<i>S. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> <i>Legionella</i> türleri Gram-negatif basiller <i>H. influenzae</i>	3. kuşak antipseudomonal etkisi olmayan sefalosporin, beta-laktamaz inhibitörlü aminopenisilin + Makrolid, veya solunum florokinolonu	Beta-laktam + Azitromisin veya solunum florokinolonu	Antipseudomonal etkisi olmayan sefalosporin + Makrolid veya Moksifloksasin,levofloksasin ± Antipseudomonal etkisi olmayan sefalosporin	Beta laktamaz inhibitörlü beta laktam + Makrolid
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Antipseudomonal beta-laktam + Siprofloksasin veya Aminoglikozid+makrolid	Antipnömokokal, antipseudomonal beta-laktam + Siprofloksasin veya levofloksasin veya Yukarıdaki beta-laktam + Aminoglikozid + Azitromisin veya Yukarıdaki beta-laktam + Aminoglikozid + Antipseudomonal florokinolon	Antipseudomonal etkili sefalosporin, beta-laktamaz inhibitörlü asiklureidopenisilin, karbapenem + Siprofloksasin veya Makrolid+aminoglikozid	
CA-MRSA		Vankomisin veya Linezolid	Klindamisin veya Linezolid	

TTD: Türk Toraks Derneği, IDSA/ATS: Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society, ERS: European Respiratory Society, NICE: National Institute for Health and Care Excellence, CA-MRSA: Toplum kökenli metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*.

kinolonları önerilmektedir. Grup III yoğun bakıma yatırılan ağır pnömonili olgulardır. Eğer *Pseudomonas* riski yoksa (Grup IIIA), 3. kuşak antipseudomonal etkisi olmayan sefalosporin veya beta-laktamaz inhibitörlü aminopenisilin tedavileri makrolid veya solunum florokinolonları ile kombine edilir. *Pseudomonas* riski varsa (Grup IIIB), antipseudomonal beta-laktam + siprofloksasin veya aminoglikozid kombinasyonu önerilmektedir. Aminoglikozid kullanılacak ise makrolid ile üçlü kombinasyon tedavisi gerekir.

IDSA/ATS rehberine (2) göre, ayaktan tedavi edilecek hastalar daha öncesinde sağlıklı iseler ve son üç ay içinde antibiyotik tedavisi almadılar ise makrolid veya doksisiklin tedavisi önerilmektedir. Komorbidite varlığında veya son üç ay içinde bir antibiyotik tedavisi kullanımı söz konusu ise solunum florokinolonu veya beta-laktam ile makrolid kombinasyonu gereklidir. Kliniğe yatırılan hastalar için önerilen tedaviler solunum florokinolonu veya beta-laktam ile makrolid kombinasyonudur. Yoğun bakıma yatırılan hastalara beta-laktam ve azitromisin kombinasyonu veya solunum florokinolonları ile monoterapi önerilir. *Pseudomonas* riski söz konusu ise antipseudomonal etkili kombinasyon tedavileri (antipnömokokal, antipseudomonal beta-laktam ile siprofloksasin veya levofloksasin veya yukarıdaki beta-laktam ve aminoglikozid ve azitromisin veya yukarıdaki beta-laktam ve aminoglikozid ve antipseudomonal florokinolon) önerilmektedir. Toplumda gelişen MRSA riski söz konusu ise vankomisin veya linezolid tedavisi eklenmesi gerekmektedir (2).

ERS rehberinde (3) ayaktan hastalara amoksisilin veya tetrasiklin önerilirken, kliniğe yatırılan hastalara aminopenisilin ± makrolid veya beta-laktamaz inhibitörlü aminopenisilin ± makrolid veya antipseudomonal etkisi olmayan sefalosporin veya sefotaksim veya seftriakson ± makrolid veya levofloksasin veya moksifloksasin veya penisilin G ± makrolid önerilmektedir. Ağır pnömoniler için ise, eğer *Pseudomonas* riski yok ise antipseudomonal etkisi olmayan sefalosporin ile makrolid kombinasyonu veya moksifloksasin veya levofloksasin ± antipseudomonal etkisi olmayan sefalosporin tedavisi; *pseudomonas* riski olan hastalar için ise antipseudomonal etkili sefalosporin veya beta-laktamaz inhibitörlü asiklureidopenisilin veya karbapenem ve siprofloksasin veya makrolid + aminoglikozid (gentamisin, tobramisin veya amikasin) önerilmektedir (3).

NICE 2014 yılı rehberinde (4) TKP'ler ağırlık derecelerine göre düşük, orta ve ağır olarak sınıflandırılmıştır. Düşük ağırlık derecesine sahip TKP'lerde beş günlük amoksisilin tedavisi önerilmektedir. Penisilin alerjisi durumunda makrolid veya tetrasiklin tercih edilebileceği belirtilmiştir. Bu grupta tek başına florokinolon veya ikili antibiyotik tedavisi önerilmemiştir. Orta ve ağır TKP'lerde 7-10 günlük ikili antibiyotik tedavisi (orta ağırlık için amoksisilin + makrolid, yüksek ağırlık derecesi için beta-laktamaz inhibitörlü beta-laktam + makrolid) önerilmektedir (4).

## HASTANE KÖKENLİ PNÖMONİ

Hastaneden kaynaklanan pnömoni (HKP) ile ilgili ulusal ve uluslararası rehber önerileri **Tablo 2**'de görülmektedir.

TTD uzlaşısı raporunda HKP'li olgular da TKP'de olduğu gibi üç grupta incelenmektedir (5). Grup I, hastaneye yatıştan sonra dört güne kadar gelişen ve yüksek riskli dirençli bakteri (ÇİD) infeksiyonu olasılığı veya mortaliteyi artıran diğer risk faktörlerinin olmadığı hastaları içermektedir. Bu olguların tedavisinde ampisilin-sulbaktam veya amoksisilin-klavulanik asit veya sefuroksim veya seftriakson veya solunum florokinolonları önerilmektedir. Grup II, grup I'le aynı özelliklere sahip ancak beşinci gün ve sonrasında ortaya çıkan pnömonili hastaları tanımlamaktadır. Bu hastalara önerilen ampisilin-sulbaktam veya seftriakson veya sefotaksim veya ofloksasin veya solunum florokinolonları veya piperasilin-tazobaktam'dır. Grup III, erken ya da geç ortaya çıkan, yüksek riskli ÇİD bakteri infeksiyonu olasılığı veya mortaliteyi artıran risk faktörlerinden herhangi birinin varlığına işaret eder. Bu grup için monoterapi veya kombine tedavi önerilmektedir. Tedavisi piperasilin-tazobaktam veya seftazidim veya sefepim veya sefoperazon-sulbaktam veya imipenem veya meropenemdir. Direnç durumuna göre bu tedaviye amikasin veya siprofloksasin veya kolistin eklenebilir (5).

IDSA/ATS 2005 yılı rehberine (6) göre hastalar ÇİD bakteri için risk faktörü olup olmasına ve erken ya da geç gelişip gelişmediğine göre iki grupta değerlendirilmektedir (5). Eğer ÇİD bakteri için risk faktörü yoksa, erken başlangıç gösteriyor ise HKP ve ventilatörle ilişkili pnömonili (VİP) hastalara ampirik olarak seftriakson veya levofloksasin veya moksifloksasin veya siprofloksasin veya ampisilin-sulbaktam veya ertapenem önerilir. Eğer ÇİD bakteri için risk faktörü varsa, geç başlangıç gösteriyor ise HKP ve VİP tedavisi için antipseudomonal sefalosporin (sefepim, seftazidim) veya antipseudomonal karbepenem (imipenem, meropenem) veya beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü (piperasilin-tazobaktam) ve antipseudomonal florokinolon (siprofloksasin veya levofloksasin) veya aminoglikozid (amikasin, gentamisin, tobramisin) ile linezolid veya vankomisin önerilmektedir (6).

İngiliz Antimikrobiyal Kemoterapi Derneği (BSAC), daha öncesinde antibiyotik almamış, erken-başlangıç (< 5 gün) gösteren ve başka risk faktörü olmayan hastaların ampirik tedavisinde amoksisilin-klavulanik asit veya sefuroksim tedavisinin yeterli olacağını bildirmektedir (7). Diğer yandan, yine erken başlangıç gösteren fakat son zamanlarda antibiyotik kullanan ve(ya) diğer risk faktörleri olan hastalar için üçüncü jenerasyon bir sefalosporin (sefotaksim veya seftriakson) veya bir florokinolon veya piperasilin-tazobaktam'ı önermektedir. Geç başlangıç gösteren olgular için ise spesifik bir ampirik tedavi önerilmemekte, patojenlerin lokal spektrumuna ve duyarlılığına göre seçeneklerin değerlendirilmesi gerektiği belirtilmektedir (7).

**Tablo 2.** Hastaneden kaynaklanan ve ventilatör ilişkili pnömoni tedavisi için TTD, IDSA/ATS (2005), BSAC, IDSA/ATS (2016) önerileri.

Potansiyel Patojen	TTD <sup>5</sup>	IDSA/ATS (2005) <sup>6</sup>	BSAC <sup>7</sup>	IDSA/ATS (2016) <sup>8</sup> (ventilatör ilişkili olmayan)
	<b>Erken başlangıç</b>	<b>Erken başlangıç, ÇİD riski yok, herhangi bir ağırlıkta</b>	<b>Erken başlangıç, öncesinde antibiyotik yok, başka bir risk faktörü yok</b>	<b>Mortalite riski yüksek değil ve MRSA için risk faktörü yok</b>
<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i> Enterik gram-negatif basiller: <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Proteus</i> spp. <i>Serratia marcescens</i>	Ampisilin/sulbaktam, amoksisilin/klavulanik asit veya Sefuroksim, seftriakson veya Solunum florokinolonları	Seftriakson veya Levofloksasin, moksifloksasin veya Siprofloksasin veya Ampisilin/sulbaktam veya Ertapenem	Amoksisilin/klavulanik asit veya Sefuroksim	Sadece bir tanesi: Piperasilin/tazobaktam veya Sefepim veya Levofloksasin veya İmipenem, meropenem
	<b>Geç başlangıç</b>		<b>Erken başlangıç, öncesinde antibiyotik var ve(ya) diğer risk faktörleri var</b>	<b>Mortalite riski yüksek değil fakat MRSA için risk faktörü var</b>
<i>Enterobacter</i> spp. <i>S. pneumoniae</i> <i>S. marcescens</i> <i>E. coli</i> Diğer gram-negatif çomaklar <i>Staphylococcus aureus</i>	Ampisilin/sulbaktam veya Seftriakson, sefotaksim veya Ofloksasin veya Solunum florokinolonları veya Piperasilin/tazobaktam		Sefotaksim, seftriakson veya Florokinolon veya Piperasilin/tazobaktam	Sadece bir tanesi: Piperasilin/tazobaktam veya Sefepim, seftazidim veya Levofloksasin, siprofloksasin veya İmipenem, meropenem veya Aztreonam + Vankomisin veya Linezolid
	<b>Erken veya geç başlangıç, ÇİD riski var, mortaliteyi artıran diğer risk faktörleri</b>	<b>Geç başlangıç veya ÇİD riski var</b>	<b>Geç başlangıç</b>	<b>Mortalite riski yüksek veya son 90 gün içerisinde intravenöz antibiyotik kullanımı</b>
Yukarıdakiler ve ÇİD patojenler: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL) <i>Acinetobacter</i> spp.	Piperasilin/tazobaktam veya Seftazidim, sefepim, sefoperazon/ sulbaktam veya İmipenem, meropenem ± Amikasin veya siprofloksasin den biri ya da kolistin	Sefepim, seftazidim veya İmipenem, meropenem veya Piperasilin/tazobaktam + siprofloksasin, levofloksasin veya Amikasin, gentamisin, tobramisin	Patojenlerin lokal spektrumuna ve duyarlılığına bağlı olarak değişir	Aşağıdakilerden ikisi, 2 beta-laktamdan kaçın Piperasilin/tazobaktam veya Sefepim, seftazidim veya Levofloksasin, siprofloksasin veya İmipenem, meropenem veya Amikasin, gentamisin, tobramisin veya Aztreonam + Vankomisin veya Linezolid
MRSA	Linezolid, teikoplanin, vankomisin	Linezolid, vankomisin	Linezolid, vankomisin	

TTD: Türk Toraks Derneği, IDSA/ATS: Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society, BSAC: British Society for Antimicrobial Chemotherapy, ÇİD: Çok ilaca dirençli, MRSA: Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*.



NICE 2014 yılı rehberi HKP tedavi yaklaşımında antibiyotik tedavisinin tanıdan hemen sonra, mümkünse ilk dört saat içinde, başlanmasına vurgu yapılmıştır. Antibiyotik tedavi seçiminin hastane mikrobiyal dağılımı dikkate alınarak oluşturulmuş olan lokal hastane tedavi protokolleri gözetilerek yapılması önerilmiştir (4).

IDSA/ATS 2016 yılı HKP/MİP rehberi (8) ventilatör ilişkili olmayan HKP için ampirik tedavide; mortalite riski yüksek olmayan ve MRSA için risk faktörü taşımayan olgularda piperasilin/tazobaktam veya sefepim veya levofloksasin veya imipenem/meropenem şeklinde monoterapi önermiştir. Aynı hasta grubunda MRSA riski varsa yukarıdaki seçeneklere vankomisin veya linezolid eklenmelidir. Mortalite riski yüksek veya son 90 gün içerisinde intravenöz antibiyotik kullanım öyküsü olan HKP hastalarında aşağıdaki antibiyotik seçeneklerinden ikisinin, iki beta laktam birarada kullanılmamak şartıyla, kombinasyonu önerilmektedir: piperasilin/tazobaktam, sefepim/seftazidim, levofloksasin/siprofloksasin, imipenem/meropenem, amikasin/gentamisin/tobramisin, aztreonam. Bu hasta grubunda MRSA riski varsa vankomisin veya linezolid eklenir. Antipseudomonal ajan olarak tek başına aminoglikozidler kullanılmamalıdır. Bu rehberde VIP olgularında *S. aureus*, *P. aeruginosa* ve diğer gram-negatif bakterileri kapsayan ampirik antibiyotik tedavisi başlanması önerilmektedir. *S. aureus*'a yönelik tedavi metisilin direnci durumu göz önünde bulundularak düzenlenir. İlgili ünitelerde ÇİD bakteri ile infeksiyon riski veya gram-negatif direnç durumu varsa veya lokal antimikrobiyal duyarlılık oranları bilinmiyorsa farklı gruplardan iki antipseudomonal antibiyotik kullanılması önerilir. Kullanılan antibiyotiklerin gram-negatif aktiviteleri uygunsa aminoglikozid ve kolistinden kaçınılmalıdır. Sadece aminoglikozid veya polimiksinlere (kolistin veya polimiksin B) duyarlı gram-negatif bakterinin neden olduğu VIP olgularında inhale ve sistemik antibiyotiklerin birlikte kullanımı önerilmiştir (8).

#### KAYNAKLAR

1. Özlü T, Bülbül Y, Alataş F ve ark. Türk Toraks Derneği Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2009;10:3-18.
2. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis* 2007;44 (Suppl 2):S27.
3. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al; Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(Suppl 6):E1-59. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x.
4. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pneumonia in adults: diagnosis and management. *Clinical guideline* 2014;191:1-27
5. Kılınc O, Ece T, Arman D ve ark. Türk Toraks Derneği Erişkinlerde Hastanede Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2009;10:3-26

6. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388–416.
7. Masterton RG, Galloway A, French G, et al. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: report of the working party on hospital-acquired pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:5-34.
8. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016;63:1-51.





Türkiye  
Solunum  
Araştırmaları  
Derneği

ISBN: 978-605-4899-58-6  
> [solunum.org.tr](http://solunum.org.tr)