
Solunum Yolu Enfeksiyonları

Patofizyoloji, Yönetim ve Korunma

Editörler

Prof. Dr. Berna Kömürcüoğlu, Doç. Dr. Nigar Dirican

Yardımcı Editör

Doç. Dr. Sibel Doruk



TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi

@ 2025 TÜSAD | Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği

TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi – 36

Solunum Yolu Enfeksiyonları Patofizyoloji, Yönetim ve Korunma

Editörler: Prof. Dr. Berna Kömürcüoğlu, Doç. Dr. Nigar Dirican

Yardımcı Editör: Doç. Dr. Sibel Doruk

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.

Dizgi : İbrahim Yıkılmaz (iyikilmaz@gmail.com)

Yayınevi : Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği

Yayın Tarihi : 2025

ISBN : 978-625-97196-4-1

Pnömoni başta olmak üzere solunum yolu enfeksiyonları sadece göğüs hastaları uzmanlarının değil pek çok bilim dalının klinik uygulamaları arasında önemli bir yere sahiptir ve tüm dünyada morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenleri arasındadır. Toplumda gelişen enfeksiyonlar yanında hastane kaynaklı enfeksiyonlar ve her geçen gün sayısı artan immun suprese hastalarda gelişen enfeksiyöz komplikasyonlar göz önüne alındığında geniş bir hasta profili karşımıza çıkmaktadır. Solunum yolu enfeksiyonlarının klinik yelpazesi hafif seyirli olgulardan yoğun bakım gerektiren ağır tablolara kadar geniş bir aralıkta değişmekte; etkenler, konak özellikleri ve tedavi yaklaşımları hastadan hastaya farklılık göstermektedir.

Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği Enfeksiyon Hastalıkları Çalışma Grubu tarafından hazırlanan bu kitap, solunum yolu enfeksiyonları fizyopatolojisi, mikrobiyolojisi, radyolojisi ve tedavisine ilişkin temel bilgiler, klinik uygulamalar ile güncel yaklaşımların yanı sıra koruyucu önlemlerin geniş bir perspektifle ele alınması amacıyla hazırlanmıştır.

İlk kez Hipokrat tarafından tanımlanan, pnömoninin de içinde yer aldığı solunum yolu enfeksiyonları tıbbın en eski ve aynı zamanda en dinamik konularından biridir. Kitabın akciğer sağlığı alanında çalışan sağlık profesyonelleri için güncel bir başvuru kaynağı olacağı, bilgilerimizin artmasına katkı sağlayacağı ve klinik uygulamalarımıza yön vereceği kanaatindeyiz.

Bu eserin oluşumuna büyük bir özveriyle katkı sağlayan tüm yazarlara en içten teşekkürlerimizi sunarız.

Saygılarımızla,

Nigar Dirican
Berna Kömürcüoğlu

İçindekiler

Önsöz..... iii

BÖLÜM 1

PNÖMONİ PATOFİZYOLOJİSİ 1

Dr. Öğr. Üyesi Mutlu Onur Güçsav

BÖLÜM 2

PNÖMONİDE SEMPTOMATOLOJİ VE TANISAL YAKLAŞIM..... 9

Dr. Öğr. Üyesi Ayşegül Baysak

BÖLÜM 3

PNÖMONİLERDE RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME..... 27

Doç. Dr. Seher Susam

BÖLÜM 4

ÜST SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI..... 42

Uzm. Dr. Bilge Salık

BÖLÜM 5

BRONŞİTLER (AKUT-KRONİK)..... 50

Uzm. Dr. Görkem Vayisoğlu Şahin, Doç. Dr. Filiz Güldaval

BÖLÜM 6

TOPLUMDA GELİŞEN PNÖMONİ 62

Dr. Öğr. Üyesi Damla Serçe Unat, Doç. Dr. Nigar Dirican

BÖLÜM 7

ATİPİK PNÖMONİLER..... 87

Doç. Dr. Özer Özdemir

BÖLÜM 8

VİRAL PNÖMONİLER 107

Uzm. Dr. Günseli Balcı

BÖLÜM 9

HASTANEDE GELİŞEN PNÖMONİ..... 127

Dr. Öğr. Üyesi Kadir Burak Akgün

BÖLÜM 10**VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ 137***Doç. Dr. Pervin Korkmaz***BÖLÜM 11****BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ BASKILANMIŞ HASTALARDA PNÖMONİ TEDAVİSİ..... 151***Dr. Öğr. Üyesi Demet Polat Yuluğ, Uzm. Dr. Emel Cireli***BÖLÜM 12****TRANSPLANTASYON SONRASI AKCİĞER ENFEKSİYONLARI 167***Dr. Öğr. Üyesi Damla Serçe Unat, Doç. Dr. Mine Gayaf***BÖLÜM 13****ASPİRASYON PNÖMONİSİ 181***Doç. Dr. Şule Taş Gülen***BÖLÜM 14****YAŞAMI TEHDİT EDEN PNÖMONİ VE SEPSİS 189***Prof. Dr. Huriye Berk Takır, Uzm. Dr. Duygu Vezir***BÖLÜM 15****COVID-19 PNÖMONİSİ..... 201***Uzm. Dr. Mücahit Fidan, Prof. Dr. Berna Kömürçüoğlu***BÖLÜM 16****ÇOCUKLUK ÇAĞI PNÖMONİLERİ..... 224***Uzm. Dr. Tuğçe Çeltik, Prof. Dr. Ayşe Tana Aslan***BÖLÜM 17****AKCİĞER APSESİ..... 239***Doç. Dr. Burcu Oktay Arslan***BÖLÜM 18****AMPİYEM..... 250***Uzm. Dr. Ayşegül Berk, Prof. Dr. Huriye Berk Takır*

BÖLÜM 19

KİSTİK FİBRÖZİS DIŞI BRONŞEKTAZİ 261

Doç. Dr. Sibel Doruk

BÖLÜM 20

PULMONER FUNGAL ENFEKSİYONLAR 285

Dr. Öğr. Üyesi Merve Ayık Türk

BÖLÜM 21

PARAZİTER AKCİĞER ENFEKSİYONLARI 304

Prof. Dr. Gülistan Karadeniz

BÖLÜM 22

PNÖMONİDE STEROİD TEDAVİSİ 317

Doç. Dr. Özgür Batum

BÖLÜM 23

ANTİMİKROBİYAL İLAÇLARIN KULLANIMINDA GENEL PRENSİPLER.... 323

Uzm. Dr. Tarık Şimşek

BÖLÜM 24

PNÖMONİDE YENİ TEDAVİ AJANLARI 336

Prof. Dr. Emel Ceylan

BÖLÜM 25

ERİŞKİN AŞILAMA..... 360

Uzm. Dr. Çiğdem Yıldırım, Prof. Dr. Meltem Taşbakan

BÖLÜM 26

**SOLUNUM SİSTEMİNİN YAPISI VE KORUNMA ÖZELLİKLERİ
(SOLUNUM YOLLARINDA MİKROBİYOTA)..... 371**

Uzm. Dr. Merve Kadioğlu

PNÖMONİ PATOFİZYOLOJİSİ

Dr. Öğr. Üyesi Mutlu Onur Güçsav

İzmir Bakırçay Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

GİRİŞ

Pnömoni; mikroorganizmaların akciğer parankimine invazyonu ve burada çoğalması sonucu meydana gelen enfektif bir süreçtir (1). Dünya genelinde antibiyotiklerin yaygın kullanımına ve aşılama politikalarına rağmen halen tüm yaş gruplarında yüksek mortalite ve morbiditesi olan bir hastalıktır (2). Ayrıca hekim başvurularının, tedavi giderlerinin ve iş gücü kayıplarının önemli bir kısmından sorumludur. Pnömoninin neden olduğu klinik tablo etkene ve konakçının immun yanıtına göre öksürük, subfebril ateş ve balgam gibi hafif tablolardan, yaşamı tehdit eden solunum yetmezliği gibi ağır formlara değişkenlik gösterebilir (3).

Gelişim mekanizmaları net olmamakla birlikte, mikrobiyal virülans faktörleri ve konakçının immün yanıtı arasındaki dengenin mikrobiyal ajan lehine bozulmasının pnömoni oluşumu ile sonuçlandığı bilinmektedir. Pnömoni patogenezi ile ilgili yapılan çalışmalarla bu mekanizmalar her geçen gün daha da fazla aydınlatılmaktadır. Etkenin türü ve mikrobiyolojik yapısına göre pnömoni oluşum mekanizmaları farklılık göstermektedir (2, 4, 5). Bu durum klinikte pnömoni hastalarının farklı klinik tablolarla karşımıza çıkmasına neden olmaktadır. Bu bölümde literatürler eşliğinde pnömoninin immünopatogenezi üzerinde durulacaktır.

PNÖMONİ İMMUNOPATOGENEZİ

1. Mikroorganizmaların vücuda girişi ve yerleşmesi

Son yıllarda yapılan çalışmalar yaşamın ilk aylarından itibaren ağız ve burundan vücuda giren mikroorganizmaların üst ve alt solunum yollarına yerleştiklerini ve bu bölgelerin mikrobiyotasını oluşturduklarını göstermektedir (6, 7). Bu bilgiler uzun yıllardır akciğerlerin steril olduğunu kabul eden anlayışın yıkılmasına neden olmuştur. Solunum yollarının mikrobiyotasının oluşumu yaşamın ilk aylarıyla birlikte başlamaktadır (4, 8). Mikroorganizmaların çoğu ağız, orofarenks ve nazofarenkste yerleşirken, daha az olmakla birlikte ön burun delikleri ve burun yolları da bakterileri barındırmaktadır. Paranasal sinüsler ise burun yollarına komşu olmasına rağmen sterildir (Fishman's). Normal mikrobiyatayı oluşturan mikroorganizmalar bölgelere göre değişkenlik göstermektedir. Yapılan çalışmalar *Staphylococcus aureus*'un ön burun deliklerinin epitelinde, *Streptococcus pneumoniae*'nin ise sıklıkla nazofarenkste yerleştiğini göstermektedir (4). *Prevotella* ve *veillonella* gibi gram (-) anaeroblar, *coprococcus* ve *dorea* gibi gram (+) anaeroblar ise sıklıkla akciğerlere yerleşmektedir (7).

Pnömoni patogenezinde ilk basamak solunum yolu mikrobiyotasının bozulmasıdır. Buna neden olan mekanizma sıklıkla virülanı yüksek bir patojenin vücuda girişidir. Bu mikroorganizmalar vücuda ağız ya da burun yoluyla girmektedir Kişinin solunum yollarına yerleşen mikroorganizmalar kolonize olan kişiden temas, damlacık veya aerosol iletimi ile direkt ya da indirekt yollarla konağa bulaşmaktadır (4). Bulaşma çevresel koşullar, insanların bir araya gelmesi ve solunum yollarının epitel hücrelerindeki örüntü tanıma reseptörlerinin dağılımı gibi konakçı faktörleri de dahil olmak üzere birçok değişkene bağlıdır (9).

Patojenin üst havayolu epiteline tutunması mikroorganizmanın o bölgeye yerleşme sürecinin ilk ve en önemli basamağıdır. Aksi halde vücuda giriş yapan bakteriler öksürük, hapşuruk ve yutma gibi mukosilyer mekanizmalarla hızla yok edilir (10). Patojenler havayolu epiteline tutunmak için 3 temel strateji geliştirmişlerdir ve birbirinden farklı mekanizmalar kullanarak bu 3 temel stratejiyi kullanmaktadırlar. Bunlar;

- Mukusla geçici ilişki
- Konakçı yüzey karbonhidratları ile zayıf ilişki
- Konakçı yüzey proteinleri ile güçlü ilişki

a) Mukus ile geçici ilişki:

Bazı bakteriler mukus tabakasındaki glikokonjugatlara bağlanabilirken, bir kısmı da negatif yüklü bir polisakkarit kapsül ile mukusu iterek epitel yüzeyine ulaşmaya çalışır. Bununla birlikte, mukustan geçmek için kapsül kullanmak epitele tutunmayı zorlaştırır, çünkü kalın polisakkarit kapsül mukus gibi konakçı hücreleri de iter (11). Örneğin; toplumda gelişen pnömoninin (TGP) en sık etkenlerinden olan *S. pneumonia*, çevresini kaplayan polisakkarit kapsülün negatif yükü sayesinde mukus tabakasını geçip epitel yüzeyine tutunmaya çalışır (Şekil-1). Bu kapsülün altında teikoik asit ve polisakkaritlerden oluşan bir hücre duvarı vardır ve hücre duvarı ile ilişkili yüzey proteinleri için destek görevi görür (4,12). Bununla birlikte, tüm bakteriler mukus ile polisakkarit kapsül aracılığıyla etkileşime girmez. *Enterococcus faecium*, *S.aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Eenterobacter* türleri gibi bakteriler flagella aracılığıyla müsin bileşenlerine bağlanır (13).

b) Konakçı yüzey karbonhidratları ile zayıf ilişki:

Epitele tutunmada ikinci aşamanın bakterilerdeki lektin benzeri proteinlerin konakçı yüzey karbonhidratlarına zayıf bir şekilde bağlanması olduğu düşünülmektedir (14). Chinchilla türü kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalarda *S. pneumonia*'nın solunum yollarındaki kolonizasyonundan yüzeyinde yer alan bakteriyel nöraminidazın (nanA) sorumlu olduğu ve nanA mutant kemirgenlerde kolonizasyonun bozulduğu gösterilmiştir (15).

c) Konakçı yüzey proteinlerle güçlü ilişki:

Daha sağlam bir tutunma için bakteri ile konakçı yüzey proteinleri etkileşime girmelidir (14). *S. pneumonia*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* gibi bakterilerde

konakçı yüzey proteinleri ile ilişkiyi kuran yapı pililerdir (16-18). Pili yapısı yapışma ve kolonizasyon açısından önemlidir; ancak tek yapışkan faktör değildir, adezinler de bu güçlü ilişkinin kurulmasında görev almaktadır (19). Örneğin pnömokoklarda RrgA yapışmada görev alan bir adezindir. Bunun dışında diğer bir pnömokok adezini, polimerik immünoglobulin reseptörü üzerindeki salgı bileşenini bağlayan PspC'dir (CbpA) (19). *S. pneumonia* gibi birçok bakteri solunum yollarında kolonizasyonunu yukarıda bahsedilen pili ve adezinlerin konakçı ile sağladığı güçlü bağ sayesinde gerçekleştirir.

Vücutta üst solunum yollarının mikrobiyatasının devamlılığını sağlayan ve patojenik mikroorganizmaların alt solunum yollarına geçişini önleyerek pnömoni oluşumunu engelleyen birçok savunma mekanizması mevcuttur. Bu savunma mekanizmalarının başlıcaları; anatomik bariyerler, fizikokimyasal ortam ve öksürük/aksırık refleksidir.

Anatomik bariyerler: Solunan hava üst solunum yolundan geçerken nemlendirilir. Bu işlem sırasında mikroorganizmalar solunum yollarında birikip birikmeyecekleri ve nerede birikeceklerini belirleyen aerodinamik karakteristiği oluşturur (Fishman) (8). Boyut mikroorganizmaların solunum yollarının neresinde birikeceğini belirleyen bir diğer faktördür. 10 μ 'dan büyük olanları burun kılları gibi anatomik bariyerlerle üst solunum yollarında tutulurken, 10 μ 'dan küçük olanlar alt solunum yollarına, <5 μ olanlar ise alveollere kadar ulaşabilir (19).

Fizikokimyasal ortam: Mikroorganizmalar yaşamlarını sadece uygun pH, ısı ve besin varlığında sürdürebilir. Mikrobiyatada bulunmayan mikroorganizmaların çoğu üst solunum yolu ortamlarında yaşamaya uyum sağlayamamaktadır.

Öksürük veya aksırık refleksi: Havayollarının çeşitli yerlerinde biriken bu mikroorganizmalar öksürük-aksırık refleksi ile solunum yollarından uzaklaştırılmaya çalışılır (10).

Mukosilyer klirens: Solunum yollarına giren 5 μ 'dan büyük partiküller solunum yolunun yalancı çok katlı silli epitelinin üstünü örten goblet hücreleri ve submukozal bezlerden salgılanan mukus tabakası tarafından tutulur ve silyaların hareketiyle proksimal hava yollarına taşınarak uzaklaştırılmaya çalışılır (10, 20).

Epitel hücreler arasındaki sıkı bağlantılar: Epitel hücreleri arasında bulunan sıkı bağlantılar mikroorganizmaların epitelden vücuda girişini bloke eder.

Solunum yollarındaki lokal savunma mekanizmaları: Yukarıdaki savunma mekanizmalarından kurtulan mikroorganizmalarının doğal ve kazanılmış bağışıklık mekanizmalarıyla vücuttan uzaklaştırmaya çalışılır (21, 22).

Bu mekanizmaların herhangi bir basamağındaki bozukluk pnömoni gelişimi ile sonuçlanabilmektedir.

2. Mikroorganizmaların Alt Solunum Yollarına Mikrobiyal Göçü

Üst solunum yollarında yerleşen ya da havada bulunan patojen mikroorganizmaların yukarıda yer alan savunma mekanizmalarını atlatarak alt solunum yollarına göçü pnömoni oluşumunda ikinci basamaktır. Bu durum orofarengeal veya gastrik sekresyonların

aspirasyonu, inhalasyon veya hematolojik yayılım (bakteriyel translokasyon) ile gerçekleşmektedir:

Orofarengeal ve gastrik sekresyonların aspirasyonu

Pnömoni oluşumunda en sık görülen mekanizma orofarengeal veya gastrik sekresyonların aspirasyonudur ve TGP vakalarının patogeneğinde rol oynamaktadır. Normalde sağlıklı kişiler uykuda mikroorganizmalarla kolonize olan orofarengeal sekresyonları aspire etmektedir. Trakeobronşial ağaca aspire olan bu mikroorganizmalar akciğerlerin güçlü antibakteriyel savunma mekanizmaları ile hızlıca alt solunum yollarından uzaklaştırılmaktadır (9). Bu sayede alt solunum yollarının mikrobiyatası korunmaktadır. Normal şartlarda alt solunum yolları steril değildir. Yapılan çalışmalar alt solunum yollarında 100'den fazla mikroorganizmanın bulunduğunu göstermektedir. Mikrobiyatanın ana *elemanları Prevotella, Streptococcus, Veillonella, Fusobacterium* ve *Haemophilus* türleridir (23). Konakçı savunma mekanizmalarında ortaya çıkan defektler, epitel bütünlüğünün bozulması, uzun süre bakteri yükünün yoğun olduğu ortamda bulunma ya da üst solunum yollarında virülansı yüksek bakterilerin kolonizasyonu gibi durumlarda alt solunum yollarının mikrobiyal dengesi bozulmakta ve bu durum pnömoni ile sonuçlanmaktadır (2, 9, 19).

Inhalasyon

Inhalasyon yolu sıklıkla hastanede gelişen pnömonilerin (HGP) altında yatan mekanizmadır. Ventilator, nebulizator ya da sağlık çalışanı kaynaklı patojenler inhalasyon yoluyla konakçının alt solunum yollarına yerleşmektedir (1).

Hematolojik yayılım (bakteriyel translokasyon)

Bakterilerin bir alandan başka bir alana kan yoluyla yayılımı olarak ifade edilir. Vücuda solunum yolu dışında bir yolla giren ajanın kan yoluyla akciğerlere gelmesi sonucu oluşur. Bakteriyel translokasyon bir hematolojik yayılım çeşididir. Daha sık olarak HGP vakalarının patogeneğinde rol oynar. Bu vakalarda sıklıkla enterik mikroorganizmalar bağırsak lümeninden mezenterik lenf düğümlerine ve ardından sistemik dolaşım yoluyla akciğerlere yayılır (24).

3. Alveollerde mikroorganizmalara immün yanıt ve pnömoni gelişimi

Yukarıda bahsedilen savunma mekanizmalarına rağmen alt solunum yollarına ulaşan patojenik mikroorganizmalar normal şartlarda alveoler makrofajlar tarafından yok edilir. Ancak konakçının immün sistemindeki zayıflık ya da mikroorganizmanın yüksek virülansa sahip olması durumunda mikroorganizmalar alveol içinde çoğalmaya başlar. Bu duruma genellikle mikroorganizmaların salgıladıkları virülans faktörler aracılık eder. Örneğin *S. pneumonia* tarafından salgılanan pnömolizin bunlardan biridir. Çoğalan mikroorganizmalar alveoller arasında bulunan Kohn delikleri aracılığıyla bir alveolden diğerine geçiş yapar ve yayılır (3, 8, 25).

a) Mikroorganizmalara immün yanıt:

Etken türüne göre mikroorganizmalara verilen immün yanıtlar farklılıklar göstermektedir.

i. Bakterilere karşı immün yanıt

Alt solunum yollarının patojene karşı ilk yanıtı doğal immünite ile gerçekleşir. Bu yanıtta görev alan ilk ve en önemli hücre alveoler makrofajlardır. Alveoler makrofajlar; alveoler yüzeye ulaşan mikroorganizmalara karşı savunmanın ilk basamağında görev alan immün sistem hücreleridir. Monositlerden ya da alveoler interstisyumda yer alan makrofaj öncüllerinden farklılaşarak oluşur.

Sinyal tanıma özelliği makrofajların mikroorganizmalara yanıtında ilk basamaktır. Bu bağlantıya makrofajların üzerinde yer alan toll-like reseptörleri (TLR), çöpçü reseptörleri (scavenger reseptör), C-tipi leptin reseptörleri, opsonik reseptörler ve nükleer faktör- κ B aracılık eder. Tanınmanın önemli bileşenlerinden biri de opsoninlerdir. Mikroorganizmanın alveole ulaşması sonrası sistemik dolaşımdan ya da epitelden alveol boşluğuna salınırlar. Sistemik dolaşımda bulunan ancak mikroorganizmaların etkisiyle alveol boşluğuna göç eden ve burada aktifleşen kompleman proteinleri en bilinen opsoninlerdir. C3b tanımda en çok görev alan kompleman proteindir. Komplemanlar dışında immünglobulin G (IgG), tip 2 pnömositlerden salınan sürfaktan ilişkili proteinler, C-reaktif protein ve fibronektin gibi opsoninler de sinyal tanıma süreçlerine yardımcı olur (25-27). Opsoninlerin ortamda olmadığı durumlarda mikroorganizmaların yüzeylerindeki oligosakkaritleri tanıma yeteneği sayesinde mikroorganizmalar tanınabilirler.

Reseptör-ligand etkileşimi ile makrofajların tanınmasından sonra mikroorganizmalar makrofajlar tarafından fagosite edilir. Bu etkileşiminin bozulduğu durumlar pnömoni gelişimi ile sonuçlanabilir. Fagosite edilen mikroorganizmalar oksidatif ve nonoksidatif süreçler ile öldürülmeye çalışılır. Oksidatif süreçler reaktif oksijen ve miyeloperoksidaz yardımı ile, nonoksidatif öldürme ise fagolizozomlardan salınan proteaz, lizozim, katepsin ve defensin gibi lizozomal enzimler aracılığıyla gerçekleşir. Bu yol ile *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *S. pneumonia* gibi birçok gram pozitif bakteri ve *Escherichia coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* gibi birçok gram negatif bakteri öldürülür (8).

Ortamda mikroorganizma yükünün fazla olması ya da virülansı yüksek mikroorganizmaların bulunması durumunda alveoler makrofajlarda IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi sitokinler ve çeşitli kemoatraktan sitokinler (kemokinler) salgılanır. Bakteriyel pnömonilerde sitokin salınımı bakterinin direkt olarak alveoler makrofaj tarafından tanınması sonrası ortaya çıkar. Bu lokal sitokinler aracılığıyla alveollerde tip 1 pnömositlerde ve komşu kapillerler endotelinde hasarlanma ve vazodilatasyon meydana gelir. Tüm bu etkiler vasküler geçirgenlikte artışa neden olur (25, 28). Sistemik dolaşıma geçen kemokinler ve kompleman proteinlerinin temel görevi yeni fagositleri alveoler boşluğa getirmektir. Bakteriyel pnömonide alveoler makrofaja nötrofiller yardımcı olur. Bakteriyel ürünler alveoler makrofajlardan direkt olarak çeşitli kemokinlerin salgılanmasına neden olur. Ayrıca TNF- α ve IL-1 de alveol epiteli, endotel ve fibroblastlardan kemokinlerin salgılanmasını tetikler. Salgılanan C-X-C kemokinler fagositlerin alana göçünden sorumlu temel kemokindir. Kemokinler dışında aktive olan kompleman sistemi sonucu ortaya çıkan C5a ve C3a da

nötrofillerin inflamasyon alanına göçüne aracılık eder (8, 9). Sonuç olarak kapillerlerden alveollere bir miktar sıvı, protein ve nötrofil geçişi başlar, alveollerin içi bu komponentlerle dolar ve ödem gelişir. Alveol içindeki bu birikime eksüda adı verilir. Alveollere dolan eksüdatif sıvı alveoller arasındaki Kohn delikleri aracılığıyla tüm loba yayılabilir. Bu aşama pnömoninin konjesyon evresidir, makroskopik olarak genişlemiş, ağır, siyah-kırmızı renkte, yoğun bir akciğer dokusu göze çarpar, mikroskopik olarak incelendiğinde de dilate kapiller damarlar ve intraalveoler sıvıda az miktarda kırmızı kan hücresi, nötrofil ve bakteri görülür. Bir süre sonra intraalveoler alandaki nötrofil miktarı artar. İnflamasyon alanına gelen nötrofiller bu esnada bakterileri fagosite eder. Fagosite edilen bakteriler elastaz, proteinaz 3, katepsin G, laktoferrin ve LL-37 gibi enzimlerin litik etkisi ile ortadan kaldırılır. Bakterileri fagosite etmiş çok sayıda nötrofilin görüldüğü bu evreye kırmızı hepatizasyon evresi adı verilir. Konjesyon evresinde biriken sıvı yerini fibrin iplikçiklerine bırakmıştır. İnflamasyon alanında nötrofil ve kırmızı kan hücresi miktarı ilk evreye göre belirgin olarak artmıştır. Bu evrede makroskopik olarak kırmızı renkte, sert ve konsolide bir akciğer dokusu izlenir. Fagositlerin fagositoz yeteneklerini başarılı olarak gerçekleştirmesi sonucunda bir süre sonra ortamda bakteri miktarı azalır ve mikroorganizmadan temizlenmiş alanlar ortaya çıkar. Bu evreye gri hepatizasyon evresi adı verilir. Gri hepatizasyon evresinde fibrin iplikçikleri daha yoğun hale gelir, nötrofil miktarı azalır ve eksüda alanı alveoler duvarlarla temiz alanlardan ayrılmaya başlar. Bu evrede akciğer makroskopik olarak gri renkte, kurudur. Nötrofiller görevlerini tamamladıktan sonra alveoler alanı terk etmeye başlar ve alveoler makrofajlar yeniden baskın hücre halini alır. Pnömoninin son evresi olan rezolüsyon evresinde enzimatik sindirim sonucunda ortamda granüler ve parçalanmış fibrin şeritleri görünmeye başlar ve alveoler kapiller damarlar tıkanır, makroskopik olarak doku biraz daha yumuşar ve rengi pembeleşir. Bu evrede havalanma tekrar başlar (9, 29, 30).

ii. Parazitlere karşı immün yanıt

Parazitik enfeksiyonlara karşı savunmada eozinofiller görev alır. Eozinofiller zayıf fagositik özellikleri olan hücrelerdir ve katyonik proteinler içeren spesifik granüller aracılığıyla parazitlere zarar verir. Katyonik proteinler içerisinde majör temel protein, eozinofilik katyonik protein, eozinofil peroksidaz ve eozinofil kökenli nörotosin vardır. Major temel protein parazitlerin ortadan kaldırılmasında görev alan temel katyonik proteindir (31).

iii. Viral, fungal ve mikobakteriyel etkenlere karşı immün yanıt

Virüs, mantar veya mikobakteriler alveoler boşluğa ulaştığında burada alveoler makrofajlar ve epitelden GM-CSF, TNF α , IL-4 ve IL-1 salgılanır. Salgılanan bu sitokinler interstisyum, alveoler septa ve bronş kolumnar epitelinde yer alan ve antijen sunan hücreler olan dentritik hücrelerin farklılaşmasına neden olur. Farklılaşmış dentritik hücreler bu antijenleri alıp yerel lenf düğümlerine taşır ve burada MHC kompleksleri ile naif T lenfositlere sunar. Bunun sonucunda naif T lenfositleri yüzey antijenleri kazanarak farklılaşır ve proliferer olur. Eğer antijen sunan hücre naif T lenfositlere MHC I aracılığıyla sunuluyorsa o naif T lenfositler CD8+, MHC II ile sunulursa CD4+ T lenfositlere farklılaşır. CD8+ T lenfositler sitotoksik T lenfositlere farklılaşırlar ve virüsler başta olmak üzere hücre içi mikroorganizmaları doğrudan lize uğratar. CD4+ T lenfositler IL-12, IL-18 ve IFN- γ

aracılığıyla Th1 lenfositlere, mast hücrelerinden salınan IL-4 aracılığıyla Th2 lenfositlere, IL-6, IL-21, IL-23, IL1 β VE TGF- β aracılığıyla ise Th17 lenfositlere farklılaşır. Bunların dışında Th9, Tfh ve Treg hücrelerine de farklılaşabilir (32). Th1 hücreleri mantar, virüs, mikobakteri ve intrasellüler bakterilerin yok edilmesinde görev alırken, Th2 lenfositler hücre dışı parazitlere karşı immün yanıtta rol alır (33, 34).

KAYNAKLAR

1. Alcón A, Fábregas N, Torres A. Pathophysiology of pneumonia. *Clin Chest Med* 2005; 26: 39-46.
2. Parker D, Ahn D, Cohen T, Prince A. Innate Immune Signaling Activated by MDR Bacteria in the Airway. *Physiol Rev.* 2016; 96(1): 19-53.
3. Ramirez JA. Overview of community-acquired pneumonia in adults. UpToDate (Internet) 2024 Mar-Apr (cited 2024 Apr 19). Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-community-acquired-pneumonia-in-adults>
4. Grousd JA, Rich HE, Alcorn JF. Host-Pathogen Interactions in Gram-Positive Bacterial Pneumonia. *Clin Microbiol Rev* 2019; 32(3): e00107-182019.
5. Kradin RL, Digumarthy S. The pathology of pulmonary bacterial infection. *Semin Diagn Pathol* 2017; 34(6): 498-509.
6. Zhao L, Luo JL, Ali MK, Spiekerkoetter E, Nicolls MR. The Human Respiratory Microbiome Current Understandings and Future Directions. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2023; 68(3): 245-55.
7. Aydemir Y. Alt solunum yolu enfeksiyonları ve mikrobiyota. Ed: Mirici A, Turan MO, Turan PA. *Solunum Sistemi ve Mikrobiyota*. 1st ed. İstanbul: Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği; 2022; p:12-16.
8. Toews GB. Pulmonary clearance of infectious agents. Ed: Fishman AP, Elias AJ, Fishman AJ, Grippi MA, Senior RM, Pack AI. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 4th ed. New York: The McGraw-Hill Companies; 2008; p:1969-81
9. Torres A, Cilloniz C, Niederman MS, Menéndez R, Chalmers JD, Wunderink RG, et al. Pneumonia. *Nat Rev Dis Primers* 2021; 7(1): 25.
10. Fahy J V., Dickey BF. Airway Mucus Function and Dysfunction. *N Engl J Med* 2010; 363(23): 2233-47.
11. Nelson AL, Roche AM, Gould JM, Chim K, Ratner AJ, Weiser JN. Capsule Enhances Pneumococcal Colonization by Limiting Mucus-Mediated Clearance. *Infect Immun* 2007; 75(1): 83-90.
12. Bogaert D, De Groot R, Hermans PWM *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* 2004;4(3): 144-54.
13. Mohamed FB, Garcia-Verdugo I, Medina M, Balloy V, Chignard M, Ramphal R, et al. A crucial role of flagellin in the induction of airway mucus production by *Pseudomonas aeruginosa*. *PLoS One* 2012; 7(7): e39888.
14. Voß S, Gámez G, Hammerschmidt S. Impact of pneumococcal microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules on colonization. *Mol Oral Microbiol* 2012; 27(4): 246-56.
15. Tong HH, Blue LE, James MA, DeMaria TF. Evaluation of the virulence of a *Streptococcus pneumoniae* neuraminidase-deficient mutant in nasopharyngeal colonization and development of otitis media in the chinchilla model. *Infect Immun* 2000; 68(2): 921-4.
16. Luke NR, Jurcisek JA, Bakaletz LO, Campagnari AA. Contribution of *Moraxella catarrhalis* type IV pili to nasopharyngeal colonization and biofilm formation. *Infect Immun* 2007; 75(12): 5559-64.

17. Jurcisek JA, Bookwalter JE, Baker BD, Fernandez S, Novotny LA, Munson RS, et al. The PilA protein of non-typeable *Haemophilus influenzae* plays a role in biofilm formation, adherence to epithelial cells and colonization of the mammalian upper respiratory tract. *Mol Microbiol* 2007; 65(5): 1288-99.
18. Barocchi MA, Ries J, Zogaj X, Hemsley C, Albiger B, Kanth A, et al. A pneumococcal pilus influences virulence and host inflammatory responses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(8): 2857-62.
19. Siegel SJ, Weiser JN. Mechanisms of Bacterial Colonization of the Respiratory Tract. *Annu Rev Microbiol* 2015; 69: 425-44.
20. Hofmann W, Asgharian B. The effect of lung structure on mucociliary clearance and particle retention in human and rat lungs. *Toxicol Sci* 2003; 73(2): 448-56.
21. Cook PC, MacDonald AS. Dendritic cells in lung immunopathology. *Semin Immunopathol* 2016; 38(4): 449-60.
22. Bice DE, Weissman DN, Muggenburg BA. Long-term maintenance of localized antibody responses in the lung. *Immunology* 1991; 74(2): 215-22.
23. Dickson RP, Erb-Downward JR, Huffnagle GB. Towards an ecology of the lung: new conceptual models of pulmonary microbiology and pneumonia pathogenesis. *Lancet Respir Med* 2014; 2(3): 238-46.
24. Mason CM. Bacterial translocation in the pathogenesis of pneumonia. *Clinical Pulmonary Medicine* 1994; 1(4):215-22.
25. File TM. Epidemiology, pathogenesis, and microbiology of community-acquired pneumonia in adults. UpToDate (Internet) 2024 Mar (cited 2024 Apr 21). Available from: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-microbiology-of-community-acquired-pneumonia-in-adults/print?topicRef=117561&source=see_link
26. Sia JK, Georgieva M, Rengarajan J. Innate immune defenses in human tuberculosis: an overview of the interactions between mycobacterium tuberculosis and innate immune cells. *J Immunol Res* 2015; 2015: 747543.
27. Henning LN, Azad AK, Parsa KVL, Crowther JE, Tridandapani S, Schlesinger LS. Pulmonary Surfactant Protein-A regulates Toll-like receptor expression and activity in human macrophages. *J Immunol* 2008; 180(12): 7847.
28. Jain V, Vashisht R, Yilmaz G, Bhardwaj A. Pneumonia Pathology. *StatPearls*. 2023 Jul (cited 2024 Apr 20). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526116/>
29. Liu J, Pang Z, Wang G, Guan X, Fang K, Wang Z, et al. Advanced role of neutrophils in common respiratory diseases. *J Immunol Res* 2017; 2017: 6710278.
30. Dudley DJ. The immune system in health and disease. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1992; 6(3): 393-416.
31. Puxeddu I, Ribatti D, Crivellato E, Levi-Schaffer F. Mast cells and eosinophils: A novel link between inflammation and angiogenesis in allergic diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2005; 116(3): 531-6.
32. Wan YY, Flavell RA. How diverse CD4 Effector T Cells and their functions. *J Mol Cell Biol* 2009; 1(1): 20-36.
33. Sharma J, Mudalagiriappa S, Nanjappa SG. T cell responses to control fungal infection in an immunological memory lens. *Front Immunol* 2022; 13: 905867.
34. McLaughlin TA, Khayumbi J, Ongalo J, Tonui J, Campbell A, Allana S, et al. CD4 T cells in mycobacterium tuberculosis and schistosoma mansoni co-infected individuals maintain functional Th1 responses. *Front Immunol*. 2020; 11: 127.

PNÖMONİDE SEMPTOMATOLOJİ VE TANISAL YAKLAŞIM

Dr. Öğr. Üyesi Ayşegül Baysak

Çamlıca Medipol Üniversitesi Hastanesi

Pnömoni, alveolleri etkileyen, klinik ve/veya radyolojik olarak konsolidasyona ve gaz değişiminin bozulmasına neden olan, akciğer parankiminin inflamatuvar bir hastalığıdır. Tipik olarak bakteri, virüs, fungus ve daha az yaygın olarak parazitlerin neden olduğu enfeksiyonlar veya enfeksiyon dışında bazı durumlar (asit-alkali madde, kimyasal inhalasyonu, radyasyon gibifiziksel nedenler, aşırı duyarlılık reaksiyonları) akciğer parankim inflamasyonuna neden olabilirler. Enfeksiyon dışı etkenlere bağlı olan akciğer parankim inflamasyonu pnömonitis olarak isimlendirilmektedir (1).

Pnömoni, özellikle yaşlılar, bağışıklık sistemi baskılanmış bireyler ve altta yatan komorbiditeleri olanlar gibi savunmasız popülasyonlarda, hafif, kendi kendini sınırlayan bir hastalık olarak ortaya çıkabilir veya ciddi ve yaşamı tehdit eden pnömoniye ilerleyebilir (2).

Pnömoni dünya çapında morbidite ve mortaliteye neden olan önemli bir küresel sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne göre, tüm yaş gruplarında, özellikle de 5 yaş altındaki çocuklar ve 65 yaş üstü yetişkinler arasında enfeksiyona bağlı önde gelen ölüm nedenidir (2). Yıllık pnömoni insidansı %0.28-1.16 arasında değişen oranlarda rapor edilmekte ve özellikle ileri yaşlarda insidansı ve mortalitesi artmaktadır (3). Dünyada yılda yaklaşık 2,56 milyon kişi pnömoniden ölmektedir (4).

Pnömoni, toplum sağlığı açısından önemli bir sorun olmakla beraber; yetişkinler arasında poliklinik başvuruları, hastane ve yoğun bakım ünitesi (YBÜ) yatışları nedeniyle oluşturduğu tedavi maliyetleri, sağlık sistemleri üzerinde ciddi bir yüküdür (5). Diğer majör hastalıklar (diyabetes mellitus, miyokardiyal infarktüs veya inme) ile toplum kökenli pnömoniler kıyaslandığında, hastalık ile ilişkili tıbbi maliyet daha yüksektir (6). Yaşlı yetişkinler daha ciddi toplum kökenli pnömoni (TKP) vakaları, daha yüksek hastaneye yatış oranları, daha yüksek ölüm oranları ve daha yüksek tıbbi maliyetlerden sorumludur. Dünyadaki yaşlı nüfusun artması nedeniyle bu ekonomik hastalık yükü özellikle endişe vericidir (7).

Pnömoniler bakteriyel, viral, fungal ve protozoal patojenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir; ancak tüm tetkiklere rağmen olguların %50'den fazlasında spesifik etken ortaya konamamaktadır (5). TKP, yetişkinler arasında en yaygın görülen pnömoni şeklidir ve *Streptococcus pneumoniae* baskın bakteriyel patojendir (8). Bununla birlikte, Influenza ve SARS-CoV-2 gibi solunum virüsleri de dahil olmak üzere viral pnömoni insidansı, sağlık sistemleri ve küresel sağlık güvenliği üzerindeki etkisi nedeniyle son yıllarda dikkat çekmektedir.

Sınıflama:

Pnömoniler; anatomi, etyoloji, klinik tablo, ampirik tedavi yaklaşımı, hastalığın ağırlık durumu ve bu grupların hiçbirine girmeyen diğerlerine göre sınıflandırılır.

Hasta popülasyonunun yaşlanması, birçok hastada eşlik eden önemli hastalıkların olması, immunsupresyon durumunun artması, etiyolojik etkenlerin dağılımında değişikliklere neden olmuştur (5). Antibiyotik direnç paternlerindeki değişiklikler ve hasta çeşitliliğine bağlı olarak ağır seyirli pnömonilerin artmış olması da uygun ampirik antibiyotik seçimini zorlaştırmaktadır. Tüm bu nedenlerle etiyolojik tanıma gereksinimi de giderek artmaktadır (9).

Birçok mikrobiyolojik patojen TGP'ye neden olabilir. Ampirik tedavi yaklaşımının belirlenmesinde klinik tablo önem taşır. TGP'ler, geleneksel olarak tipik (genellikle *S. pneumoniae*'nin neden olduğu) ve atipik (*Chlamydia pneumoniae*, *Legionella spp.* ve solunum virüslerinin neden olduğu) pnömoniler olarak sınıflandırılırlar. Atipik pnömoniler, hastane dışında gelişen alt solunum yolu enfeksiyonlarının %20-40'ını oluşturmaktadır

Tablo 1. Pnömoni Sınıflandırması (1)

1. Anatamik yerleşimlerine göre	
* Nonsegmental alveoler (lober) pnömoni	
* Bronkopnömoni (lobüler pnömoni)	
* İnterstisyel pnömoni	
2. Etiyolojilerine göre	
* Enfeksiyöz	* Non-enfeksiyöz
- Bakteriyel	- Fiziksel
- Viral	- Kimyasal
- Paraziter	- İmmunolojik
- Fungal	
- Mikobakteriyel	
3. Klinik tabloya göre	
* Tipik pnömoni	
* Atipik pnömoni	
4. Ampirik tedavi yaklaşımına göre	
* Toplumda gelişen pnömoni	
* Hastanede gelişen pnömoni (Sağlık bakımı ile ilişkili pnömoni, Ventilatörle ilişkili pnömoni)	
* İmmünitesi baskılanmış hastalarda gelişmiş pnömoni	
5. Hastalığın ağırlık durumuna göre	
* Hafif pnömoni	
* Ağır pnömoni	
6. Diğerleri	
* Aspirasyon pnömonisi	
* Yaşlılarda gelişen pnömoniler	

(10). Tipik ve atipik pnömoni etkenleri **Tablo 2**'de görülmektedir. Atipik pnömoni etkenleri içinde virüsler, *Mycoplasma*, *Chlamydia* ve *Legionella* türleri ön sırada yer almaktadır.

Tipik bakteriyel etkenlerin neden olduğu pnömonilerde klinik tablo ani başlangıçlıdır. Üşüme ve titremeye ortaya çıkan ateş, öksürük, pürülan balgam çıkarma ve bazen bunlara eşlik eden plöritik tipte göğüs ağrısı bulunmaktadır (8). Hastaların %81'i bu yakınmalardan bir veya birkaçı ile doktora başvurur (**Tablo 3**). Pnömoni yaygın ise, altta yatan akciğer hastalığı veya kalp hastalığı gibi ek hastalıkları varsa veya hasta yaşlı ise, solunum sıkıntısı da yakınmalara eklenebilir. Çoğu hastada halsizlik, güçsüzlük ve iştahsızlık bulunur. Bazen

Tablo 2. Tipik – Atipik Pnömoni Etkenleri (5, 10)

Tipik Pnömoni Etkenleri (%60-80)		Atipik Pnömoni Etkenleri (%20-40)	
Patojen	Sıklık (%)*	Patojen	Sıklık (%)*
<i>S. pneumoniae</i>	30-40	Virus	
<i>Haemophilus influenzae</i>	5	<i>Influenza A ve B</i>	10
<i>Moraxella catarrhalis</i>	5	<i>Parainfluenza</i>	10
Aspirasyon pnömonisi etkenleri	5	<i>Adenovirus</i> (3 ve 7)	10
		<i>Respiratuar sinsityal virüs</i> (RSV)	10
		<i>Cytomegalovirus</i> (CMV)	10
		Standart testler ile spesifik patojen gösterilemeyen	30-40
		A. Non-zoonotik	
		<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	5
		<i>Chlamydia pneumoniae</i>	5
		<i>Legionella pneumoniae</i>	5
		B. Zoonotik	
		<i>Chlamydia psittaci</i>	
		<i>Coxiella burnetti</i>	
		<i>Francisella tularensis</i>	
		C. Fungal	
		*Fırsatçı Funguslar	
		Küf mantarları	
		(<i>Aspergillus spp</i>) vb.	
		*Maya Mantarları	
		<i>Candida spp.</i>	
		<i>Cryptococcus neoformans</i>	
		<i>Pneumocystis jirovecii</i>	
		<i>Trichosporon spp.</i>	
		*Endemik Mikozytler	
		<i>Histoplasma capsulatum</i>	
		<i>Blastomyces dermatitis</i>	
		<i>Coccidioides immitis</i>	
		D. Mikobakteriyel	

*Sıklık oranları kaynaklarda yaklaşık olarak belirtilmiştir.

Tablo 3. Tipik pnömonilerde hastalık belirtileri (5)

Solunum yolu semptomları	Sıklık (%)	Solunum yolu dışı semptomlar	Sıklık (%)
Öksürük	>80	Yorgunluk/Bitkinlik	80-90
Balgam çıkarma	60-80	İştahsızlık	50-70
Göğüs ağrısı	30-46	Terleme	60-70

bulantı, kusma, kas ve eklem ağrıları eklenebilir. Ancak yaşlı hastalarda kliniğin ortaya çıkışı yavaş başlangıçlı ve silik olabilir. Bu hastaların %80'inde klasik semptomlar yerine, sıklıkla güçsüzlük, işlevsellik ve mental durumda gerileme ile kendini gösterebilir (11).

Atipik pnömonilerde halsizlik, vücutta kırıklık, baş ağrısı, kas ağrıları, ateş gibi prodromal belirtiler ile birlikte genellikle subakut bir başlangıç izlenmektedir. Ardından kuru veya mukoid balgamlı öksürük, hırıltılı solunum ile klinik tablo belirginleşir, sistemik semptomlar, solunumsal yakınmalara göre daha ön plandadır (5). Ayrıca atipik TGP hastalarında patojene bağlı çeşitli akciğer dışı bulgular da görülebilir (**Tablo 4** ve **5**).

Bazen TGP hastaları ampiyem gibi komplikasyonlar ile başvurabilirler. Ayrıca pnömoniler, konjestif kalp yetmezliği (KKY), akut miyokard enfarktüsü, böbrek yetmezliği veya akciğer yetmezliğini hızlandırabilir.

Tablo 4. Atipik pnömoni semptomları ve olası nedenler (10)

Semptom	Olası patojen veya neden
Öksürük (non-prodük-tif)	<i>M. pneumoniae</i> , <i>L. pneumoniae</i> , <i>Coxiella burnetti</i> (Q ateşi), <i>C. pneumoniae</i> , Tularemi, Pertussis, Respiratuvar viral pnömoniler, <i>İnfluenza</i> *, HPS
Göğüs ağrısı (plöritik)	Bakteriyel pnömoni, <i>İnfluenza</i> *
Nefes darlığı (ciddi)	Respiratuvar viral pnömoniler, PJP, <i>Adenovirus</i> , <i>İnfluenza</i> , ciddi bakteriyel pnömoniler, CMV, *, SARS, HPS
Karın ağrısı	<i>L. pneumoniae</i> , HPS
Kulak ağrısı	<i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>
Burun akıntısı	Psittakozis, <i>İnfluenza</i> *
Boğaz ağrısı	<i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>İnfluenza</i> *, SARS, Grup A <i>Streptococci</i> , <i>Adenovirus</i>
Akut ses kısıklığı	<i>İnfluenza</i> , <i>C. pneumoniae</i> , Pertussis
Sulu diyare	<i>M. pneumoniae</i> , <i>L. pneumoniae</i> , <i>İnfluenza</i> *, HPS
Baş ağrısı (şiddetli)	Psittakozis, Q ateşi, <i>İnfluenza</i> *
Zihinsel karışıklık	<i>L. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> (sadece meningoensefalit ile), Q ateşi
Kas ağrıları (şiddetli)	HPS, <i>İnfluenza</i> *, SARS
Flebit (post-TKP)	Psittakozis
*HPS: Hantavirus Pulmonary Sendrom; *SARS :Severe acute respiratory syndrome (Kaynak:10)	
*İnfluenza virüs (insan, kuş, domuz) PJP; <i>P. jiroveci</i> pnömonisi	

Tablo 5. TGP'lerde Fiziksel Bulgular (12)

Baş-Göz-KBB	
Yüzde maküler lezyonlar	Psittakozis
Konjonktivit	<i>Adeno virus</i> , Pertussis, <i>C. pneumoniae</i>
Konjonktival yayılım	<i>Influenza*</i> , Leptospirozis, Pertussis
Otitis/ Büllözmirinjitis	<i>M. pneumoniae</i>
Farinjit (eksüdatif olmayan)	<i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , viral enfeksiyonlar, <i>Adeno virus</i> , <i>Grup A streptococcus</i> , <i>Influenza*</i>
Perioral ülserler ve Stevens-Johnson Sendromu	<i>M. pneumoniae</i>
Sinüzit	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i>
Periodontal hastalık	Aspirasyon pnömonisi
Larenjit	<i>C. pneumoniae</i> , solunumsal virüsler, Pertussis
Kalp	
Rölatif bradikardi	<i>L. pneumoniae</i> , Psittakozis, Q ateşi
Göğüs	
Eritema multiforme	<i>M. pneumoniae</i>
Abdomen	
Hipospleni / aspleni	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H.influenzae</i> , <i>Klebsiella pnemoniae</i>
Hepatosplenomegali	Q ateşi, Psittakozis, <i>S.pneumoniae</i> (kronik alkolizm, SLE, KLL, B-hücreli lenfoma)
Ekstremiteler	
Eritema multiforme	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Cilt ülserleri	Tularemi
Flebit	Psittakozis
Skar formasyonu	Tularemi
*Influenza virüs (insan, kuş, domuz)	
SLE: Sistemik Lupus Eritamozus, KLL: Kronik Lenfositik Lösemi	

Hastayı değerlendirirken doğru ve eksiksiz alınan bir anamnez en önemli tanı yöntemlerinden biridir. Fizik muayene ve diğer tanı yöntemleri ile birleştirilmelidir. Kronik alışkanlıkları ve ek hastalık öyküsü, ilaç kullanımı, seyahat öyküsü, yaşadığı ortam, beslenme durumu, hayvan teması, mesleği; semptomların başlangıç şekli ve başvuruya kadar geçen süre, bu süre içinde yakınmaların artıp artmadığı, varsa aldığı medikal tedavi, eşlik eden diğer semptomlar kaydedilmelidir. Hastanın soy geçmişi de sorgulanmalı; özellikle tüberküloz ve astım öyküsü olup olmadığı belirlenmelidir (13). Bu bilgiler ışığında, güncel epidemiyolojik veriler dikkate alınarak etiyolojik ayrıma gidilebilir (**Tablo 6**) (14, 15).

Pnömonilerde Tanısal Yaklaşım

Uygun semptomlar ve fizik muayene bulgularının varlığında, radyolojik ve laboratuvar tetkikleri ile de desteklenerek pnömoni tanısı konulmaktadır.

Tablo 6. Risk faktörleri ile olası etkenler arasındaki ilişki (14, 15)

Risk Faktörü	İlişkili Etken
KOAH/ sigara kullanımı	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Legionella spp</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> veya diğer Gram(-) basiller
Bronşektazi / kistik fibrozis gibi yapısal akciğer hastalıkları	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>Stafilococcus aureus</i>
Alkolizm	<i>K. pneumoniae</i> , oral anaeroblar, <i>S. pneumoniae</i> , <i>Stafilococcus aureus</i> , Gram (-) basiller, <i>M. Tuberculosis</i>
Aspirasyon	Oral anaeroblar
IV madde kullanımı	Anaeroblar, <i>M. tuberculosis</i> , <i>S. aureus</i> (MRSA dahil), <i>S. Pneumoniae</i>
Biyoterörizm	<i>Bacillus anthracis</i> , <i>F. tularensis</i> , <i>Yersinia pestis</i>
Akciğer apsesi	Anaerob ağız florası, <i>M. tuberculosis</i> , Tüberküloz dışı Mikobakteriler, <i>S. aureus</i> (MRSA dahil)
Grip mevsimi/ epidemisi	İnfluenza virusu, <i>S.pneumoniae</i> , <i>S.aureus</i> , <i>H.influenzae</i>
Otel/gemi seyahati (< 2hf)	<i>Legionella spp</i>
Kortikosteroid tedavi	<i>S. aureus</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>P. jirovecii</i> , <i>Legionella spp</i> .
HIV, immunsupresyon	<i>Mycobacterium spp</i> , <i>P. jirovecii</i> , CMV, mantarlar, <i>S. pneumoniae</i> , <i>Salmonella spp</i> , <i>Legionella spp</i> .
Hipospeleni/Aspleni	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>H. influenzae</i>
Hayvan teması	
Kuş	<i>C. psittaci</i>
Kedi	<i>C.burnetti</i> , <i>Pasteurella multocida</i>
At	<i>Pseudomonas mallei</i>
İnek	<i>C.burnetti</i>
Tavşan, geyik	<i>F. tularensis</i>

1.Pnömonide semptomlar ve klinik bulgular

Solunumsal Semptomlar

Öksürük: Hava yollarında bulunan fazla miktardaki sekresyonların veya yabancı materyallerin atılmasını sağlayan en önemli savunma reflekslerinden biri olan öksürük en sık görülen semptomlardan biridir. 3 haftadan kısa süredir devam eden öksürük akut öksürük olarak adlandırılır ve en sık nedeni akut viral ve/veya bakteriyel enfeksiyonlardır (16).

Balgam: Solunum yolları mukus glandlarında yapılan ve mukosilyer savunma mekanizmasında önemli roller üstlenen ve ekspektorasyonla atılan sekresyona balgam denir. Pnömonilerde günlük miktarı artış gösterebilir. Çoğunlukla pürülan nitelikte; sarı ya da yeşil renklidir. Müküs, bakteri ve inflamasyon hücreleri içerir. Paslı balgam eritrositlerin varlığını gösterir ve pnömokoksik pnömonide görülürken; *Klebsiella* pnömonisinde kırmızı kuşüzümü jölesi şeklinde balgam olur. Pembe çizgi şeklinde kanlı balgam Streptokok ya da stafilokok pnömonisini düşünebilir. Kanlı balgam ciddi ve

yaygın pnömonilerde görülebilir. Apse, ananerobik enfeksiyonlar veya ampiyemin bronşiyal ağaca açılmasına bağlı olarak bol miktarda, kötü kokulu, sütlü çikolata renginde balgam olabilir (17).

Nefes darlığı (Dispne): Hastanın solunumunu yetersiz bulması durumudur. Subjektif bir semptomdur. Pnömonide görülen akut dispne dakikalar ve saatler içinde gelişebilir. Alveoler konsolidasyon, ödem ve inflamasyon nedeniyle bozulmuş gaz değişiminden kaynaklanır. Enfeksiyon ilerledikçe alveoler-vasküler membran bütünlüğü bozulur; oksijen difüzyonunun bozulmasına ve ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğuna yol açar. Dispnenin şiddeti akciğer tutulumunun ciddiyetini yansıtır.

Hırıltılı solunum: Solunum zorluğunun bir işaretidir, pnömonide genellikle havayollarını tıkayan sekresyon sonucu olmaktadır.

Göğüs ağrısı: Göğüs duvarı, pariyetal plevra, perikard, myokard, mediastinal yapılar ve abdominal organlardan kaynaklanabilir. Visseral plevra ve akciğer parankiminde duyu sinirleri yoktur, dolayısıyla pnömoni ancak pariyetal plevrayı tutar ise ağrıya neden olabilir (18). Plöritik ağrı, pariyetal plevrada enflamasyon oluşmasına bağlı gelişir; bıçak saplanır tarzda ve keskindir, derin solunum ya da öksürükle artar ve iyi lokalize edilir (13).

Hemoptizi: Alt solunum yollarından kaynaklanan, genellikle öksürük ve balgam ile birlikte olan kanamadır. Çok az miktarda, balgamla karışık çizgi şeklinde olabileceği gibi, yaşamı tehdit eden masif kanamalar da olabilir. Özellikle tüberküloz olmak üzere pnömoni, akciğer apsesi gibi enfeksiyonlar; bronşit, bronşektazi gibi inflamatuvar hastalıklar, akciğer parankiminden kaynaklanan kanamaya yol açarlar (19).

Siyanoz: Hemoglobin düzeyi normal sınırlarda olan bir kişide, kapiller kanda oksijensiz hemoglobinin 5 gr/dl' nin üzerinde olmasıdır. Arteriyel oksijen saturasyonunun (SaO_2) %80'in, PaO_2 'nin de 45 mmHg'nin altına düşmesi durumunda ciltte, dudak, dil ve mukozalarda, tırnak yataklarında mavimsi bir renk değişikliği gelişir. Siyanoz genellikle en çok dudaklarda, dilde, parmak uçlarında ve ayak parmaklarında fark edilir. Pnömoni kötüleştikçe ve solunum fonksiyonu azaldıkça siyanoz gelişebilir. Genellikle şiddetli pnömoninin geç bir belirtisidir ve ciddi solunum yetmezliğine işaret eder.

Sistemik Semptomlar:

Ateş: Pnömoninin en sık ve ilk semptomlarından biridir. Hızla gelişebilir. Vücudun enfeksiyona tepkisidir. İstilacı patojenlerle savaşmak için hipotalamusun vücut ısısını yükseltmesine teşvik eden interlekin-1 (IL-1) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) gibi pirojenik sitokinlerin salınması ile oluşan sistemik bir yanıttır. Ateş, artan metabolik ihtiyaç ve potansiyel doku hasarı pahasına olsa da bağışıklık fonksiyonunu güçlendirmeye ve patojen çoğalmasını engellemeye hizmet eder (20). Sıklıkla ateş, üşüme-titreme hissi ile birlikte gelir. Titremeler, vücut ateşe tepki olarak ısı üretmeye çalışıldığında ortaya çıkar.

Yorgunluk: Pnömonilerde sık görülen, spesifik olmayan bir semptomdur ve genellikle vücudun enfeksiyona karşı bağışıklık tepkisi ile ilişkilidir. Hastanın savunma mekanizmasının artan metabolik talepleri, proinflamatuvar sitokin üretimi ve bozulmuş

uyku düzeni gibi faktörlerin birleşiminden kaynaklanır. Pnömonide yorgunluk derin ve zayıflatıcı olabilir, günlük işleyişi bozabilir ve iyileşme süresinin uzamasına yol açabilir ve diğer semptomlar düzeldikten sonra bile devam edebilir.

Kırgınlık: Genel bir rahatsızlık, hastalık veya huzursuzluk hissini ifade eder. Spesifik olmayan bir semptomdur ve zayıflık, uyuşukluk veya sinirlilik duygularını içerebilir.

İştah kaybı: İştah kaybı, pnömoninin sık görülen bir belirtisidir ve inflamasyon, ateş ve gastrointestinal rahatsızlık gibi faktörlerden kaynaklanabilir. Önlenmezse beslenme yetersizliklerine ve kilo kaybına katkıda bulunabilir.

Konfüzyon: Oryantasyon bozukluğu, bilişsel bozukluk ve konsantrasyon güçlüğü ile karakterize değişen zihinsel durumu ifade eder. Kafa karışıklığı, deliryum, ajitasyon veya azalmış yanıt verme şeklinde ortaya çıkabilir. Hipoksemi, elektrolit dengesizlikleri, sistemik inflamasyon ve sitokin salınımı veya altta yatan tıbbi durumlardan kaynaklanabilir. Yavaş yavaş veya aniden gelişebilir. Genellikle şiddetli pnömoninin geç bir belirtisidir ve önemli sistemik tutulum ve organ fonksiyon bozukluğunun göstergesi olabilir.

2. Pnömonide Öykü Alma ve Fizik Muayene:

Kapsamlı bir öykü alma ve fizik muayene, pnömoni teşhisinde temel adımlardır. Öksürük, ateş, göğüs ağrısı ve nefes darlığı gibi semptomların yanı sıra yakın zamanda geçirilmiş solunum yolu enfeksiyonları, sigara içme öyküsü ve eşlik eden hastalıklar gibi risk faktörleri de değerlendirilir.

Öykü Alma: Pnömoni tanısı için kapsamlı bir tıbbi öykü gereklidir. Semptomların ortaya çıkma zamanı, bu süre içinde artıp artmadığı, tıbbi tedavi alıp almadığı, şiddeti, eşlik eden diğer semptomlar ve birbirleri ile ilişkileri sorgulanmalıdır.

Özgeçmiş bilgileri alınarak, kronik alışkanlıkları (sigara içme geçmişi, ilaç kullanımı, madde kullanımı), yakın zamanda geçirilmiş solunum yolu enfeksiyonu öyküsü, temas öyküsü, daha önceden geçirilmiş akciğer hastalık öyküsü, eşlik eden diğer hastalıklar, varsa geçirilmiş kaza veya operasyonlar, seyahat öyküsü, hayvanlarla temas, yaşadığı ortam, beslenme durumu, meslek öyküsü ve tüm bu bilgiler ile mevcut hastalığın arasındaki ilişki kaydedilmelidir.

Soy geçmişinde özellikle tüberküloz temas öyküsü not edilmelidir.

Fizik Muayene: İnceleme, palpasyon, perküsyon ve oskültasyon olmak üzere dört bileşenden oluşmaktadır. Göğüs incelemesi için hasta üst kısmı tamamen soyunmuş ve oturur pozisyonda olmalıdır. Şiddetli pnömonisi olan hastalarda solunum hız ve derinliğinde artma (takipne), nefes almaya yardımcı olmak için aksesuar solunum kaslarının (boyun, interkostal veya substernal retraksiyonlar) kullanımı, plöritik ağrıya bağlı yüzeysel solunum, ağır hastalarda ortopne ve siyanoz görülebilir. Palpasyonda, pnömonisi olan hastalarda tutulan bölgede solunuma katılımda azalma; vibrasyon torasik pnömoni alanında artmış ve parapnömonik effüzyon olan alanda azalmış olarak hissedilir (17). Perküsyonun tanı koymada tek başına değeri çok azdır, öykü ve diğer fizik muayene bulguları ile birleştirildiğinde anlamlı olabilir. Perküsyonda matite veya submatite,

alveollerde hava içeriğinin azalmasına bağlı olarak duyulur. Pnömoni, akciğer apsesi, plevra efüzyonunda matite alınabilir.

Oskültasyon, pnömoni için yapılan fizik muayenenin temel parçasıdır. Farklı türlerdeki anormal akciğer sesleri enfeksiyonun doğası ve ciddiyeti hakkında ipuçları sağlayabilir. Pnömoninin erken döneminde hava yolunda eksudasyona bağlı olarak hava akımında kısıtlanma ve normal solunum seslerinde kabalaşmaya neden olur. Lober pnömoninin konsolidasyon dönemi, tüberküloz ve akciğer apsesinin neden olduğu büyük kaviteler ve plevral efüzyona bağlı olarak oluşan kompresyon atelektazisi alanlarında bronşial solunum sesleri duyulabilir (13). Pnömonilerde tipik oskültasyon bulgusu ince rallerdir.

3. Pnömonilerde radyolojik görüntüleme yöntemleri:

Akciğer Radyogramı: Göğüs radyografisi ile akciğer görüntülemesi pnömoni tanısında ilk sıradaki standart radyolojik yöntemdir. Bu invaziv olmayan tetkik hem tanıyı desteklemede, hem pnömoniyi taklit eden diğer patolojilerin ayırımında, *P. jirovecii* ve *M.tuberculosis* gibi bazı spesifik etkenlerin neden olduğu durumlarda, komplikasyonların (plevra efüzyonu, atelektazi, pnömatosel, apse, bronş obstrüksiyonu) saptanmasında ve hastalığın şiddetinin belirlenmesinde (lobar, multilobar tutulum, kavitasyon vb) yardımcı olur (18). **Tablo 7**'de solunum hastalığı olan ve akciğer grafisinden fayda görebilecek hastalar tanımlanmaktadır (11).

Göğüs röntgeninde pnömoniyi düşündürülen önemli bulgular şunlardır:

1. Akciğer dokusu içinde yoğun, düzensiz alanlar olarak görünen fokal veya yaygın opasiteler
2. Hava yollarındaki inflamasyonu gösteren hava bronkogramları
3. Komşu akciğerdeki konsolidasyon nedeniyle kalbin veya diyaframın dış hatlarının daha az belirgin hale geldiği siluet işareti
4. Plevral boşlukta sıvı birikmesi olan parapnömonik efüzyonlar

Lobar konsolidasyon, kavitasyon ve plevra efüzyonu öncelikle bakteriyel bir etiyojiji düşündürür. Diffüz parankimal tutulum daha sıklıkla *Legionella* veya viral pnömoniler ile ilişkilidir. Akciğer grafisi klinik kuşkuyu desteklemiyor ise, kalp ve diafragma arkasında

Tablo 7. Göğüs Radyografisinden Yararlanan Akut Solunum Hastalığı Olanlar (11)

Altta anormal vital bulgulardan en az 1'i olan hastalar

- Ateş > 37.8° C
- Kalp hızı > 100/dk
- Solunum sayısı > 20/dk

Altta klinik bulgulardan en az 2'si olan hastalar

- Azalmış solunum sesleri
- Raller
- Astım bulunmaması

kalan akciğer alanlarının net değerlendirilebilmesi amacıyla sol yan grafi de çekilebilir (21).

Bakteriyel pnömoni nedeniyle hastaneye yatırılmış hastaların yaklaşık %20-60'ında parapnömonik pleural sıvı gelişir. Bu sıvıların çoğunluğu reaktiftir ve antibiyotik tedavisi ile iyileşirler. Ancak vakaların %5-10'unda sıvı komplike hale gelir ve ampiyeme ilerler. Bu durumda dekübit film çekilmeli ve pleural sıvı kalınlığı 10 mm'den fazla ise torasentez önerilmelidir.

Göğüs röntgeninde pnömoni görünümünün, etken patojene ve hastanın bağışıklık durumuna bağlı olarak değişebileceğini unutmamak önemlidir. Bazı durumlarda, özellikle bağışıklığı baskılanmış bireylerde veya diyabet ya da alkolizm gibi rahatsızlıkları olan kişilerde infiltratların ortaya çıkması gecikebilir.

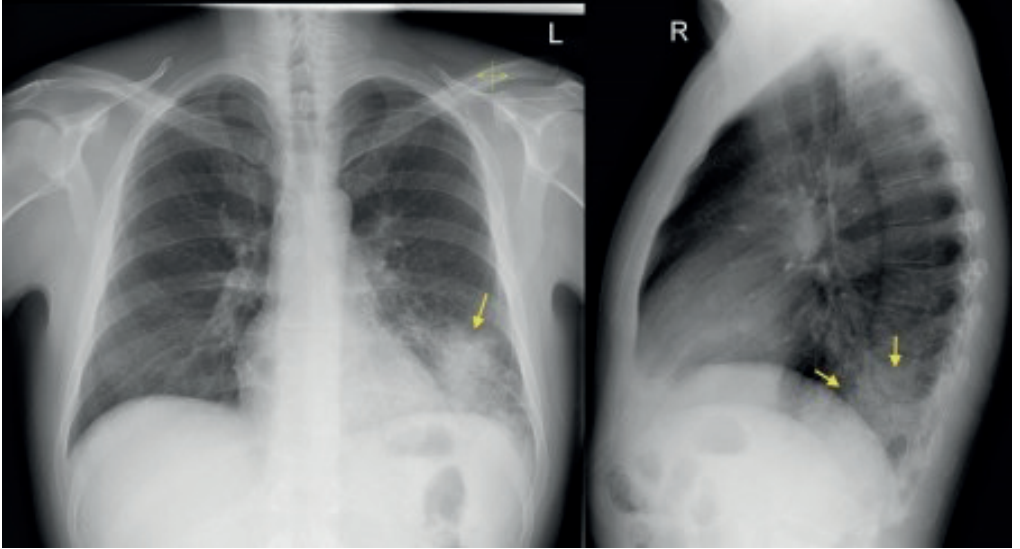
Göğüs radyografisi pnömoni tanısında oldukça faydalı olsa da bazı sınırlamaları vardır. Pnömonili bir hastada akciğer grafisi, pnömoninin ilk 24 saatinde, dehidratasyon durumunda, *P. jirovecii* pnömonisinde (%10-30 oranında) ve ciddi nötropenik hastalarda normal görünümde olabilir (18). İnfiltrasyonlardaki değişiklik her zaman hastalığın klinik ilerlemesi ile ilişkili değildir. Vakaların yaklaşık %10'unda, rezole olmayan bir infiltrasyonu değerlendirmek için tanısal bronkoskopi gerekebilir.



Resim 1. Sağ akciğer orta ve alt zonlarda pnömonik infiltrasyon alanı



Resim 2. Sol hemitoraksta plevral efüzyon



Resim 3. Sol akciğer alt zonda pnömoni alanı ve lateral grafide posteriorda görünüm

Kaynak: <http://www.svuhradiology.ie/case-study/left-lower-lobe-pneumonia-lateral-cxr/>

Ultrasonografi: Pnömonide göğüs ultrasonografisinin (USG) ana rolü plevra efüzyonu veya ampiyemi değerlendirmek ve aspirasyon/drenaj için kılavuz görevi görmektir. Tanısal radyolojideki ilerlemeler, pnömoni teşhisini toraks USG yoluyla daha az invaziv, radyasyonsuz, basit bir şekilde sağlamamıza yardımcı olmaktadır (22). Akciğer USG'sinin kullanımı artık yoğun bakımın çok ötesine uzanarak, kardiyak acil durumlarda ve girişimsel laboratuvarlarda işlev görmektedir. 2024 yılında yayınlanan bir derlemede, göğüs ultrasonunun en çok tavsiye edilen yöntem olduğu, uygun maliyetli olması, doğru sonuç vermesi ve daha az yan etkisi bulunması nedeni ile popülerlik kazandığı bildirilmektedir (23). Film çekilirken yayılan radyasyon nedeniyle akciğer radyografisinin daha tehlikeli olduğu, ayrıca yüksek maliyet ve güvenilirliklerinin şüpheli olduğu rapor edilmektedir. Hasta başı akciğer USG ile hastalığın daha doğru, daha düşük maliyetle ve daha güvenli bir şekilde teşhis edilmesinin mümkün olduğu belirtilmektedir. Ayrıca, pnömoni tanısı için akciğer radyografisinin doğruluğunun, USG'ye göre daha düşük olduğu ve bu durumun hastalığın tespitini geciktirerek iyileşme şansını azalttığı söylenmektedir (24). Son yayınlarda akciğer USG'sinin akciğer grafisi ile karşılaştırıldığında etkinliği de tartışılmaktadır. TGP'de radyografiler ilk kez kullanıldığında vakaların yaklaşık %48'inde doğru tanı konulurken, hastaların %70'inde tanıya yardımcı olduğu; bilgisayarlı tomografinin (BT) tanıda %100 doğruluk oranı sağladığı aktarılmaktadır. Durumu kritik olan ve solunum cihazına bağlı bir hastaya BT çektilmesinin zorluğu ve az gelişmiş ülkelerdeki yüksek maliyet nedeniyle kullanım kısıtlılığına karşın USG'nin uygun maliyetli, taşınabilir ve daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu bildirilmektedir (22). Akciğer USG plevra efüzyonu, pnömotoraks, pulmoner embolizm ve pulmoner kontüzyon birlikteliğinde pnömoniyi daha doğru ve etkili bir şekilde teşhis etme potansiyeline sahiptir.

Toraks BT: BT, pnömoninin ilk değerlendirmesi için kullanılmaz ancak göğüs radyografisinin negatif olduğu veya tanısal olmadığı durumlarda, tedaviye yanıtın alınılmadık derecede yavaş olduğu durumlarda, komplikasyonları araştırmak, akciğerde altta yatan hastalığı tespit etmek, ciddi veya komplike pnömonide, şüpheli akciğer apsesi gibi durumlarda veya akciğer radyografisi sonuçlarının yetersiz olduğu durumlarda endike olabilir (25). Akciğerlerin ayrıntılı kesitsel görüntülerini sağlar ve küçük konsolidasyonları, nekrotizan pnömoniyi, plevral efüzyonları ve diğer komplikasyonları tanımlayabilir. Ancak BT taramaları hastaları daha yüksek radyasyon dozlarına maruz bırakır ve akciğer radyografisinden daha maliyetlidir. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda klinisyenler tüberküloz, aspergilloz ve pnömositoz enfeksiyonu olasılığını sürekli akılda tutmalıdır. **Tablo 8'**de pnömoninin etiyolojik tanısına yönelik klinik ve radyografik ipuçlarının özeti görülmektedir (26).

Manyetik Rezonans Görüntüleme: Son zamanlarda, akciğer enfeksiyonlarının teşhisinde radyasyon içermeyen bir teknik olarak manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) kullanımına ilişkin veriler yayınlanmıştır (27). MRG iyonlaştırıcı radyasyonun kullanımından kaçınılması gereken pediatrik, genç veya hamile hastalarda tercih edilmektedir. Pnömoni dahil pediatrik akciğer hastalıklarında ve ayrıca bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda pulmoner anormalliklerin tespitinde başarıyla kullanılmaktadır (28).

Tablo 8. Pnömoninin etiyolojik tanısına yönelik klinik ve radyografik ipuçları (26)

Radyolojik Bulgular	Klinik Durum	Patojen
Segmental konsolidasyon	TGP	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i>
Lober konsolidasyon	TGP, DM	<i>S. pneumoniae</i> (TGP'lerin 2/3'ü), <i>K. pneumoniae</i> , Gram (-) basiller
Yuvarlak pnömoni	TGP, Alkolizm	<i>S. pneumoniae</i>
Bronkopnömoni	Hastane gelişen	<i>P. aeruginosa</i> , Gram (-) basiller, <i>S. aureus</i> , <i>L. pneumophila</i> , Streptokoklar, <i>M. pneumoniae</i> , Anaeroblar
Interstisyel pnömoni	TGP (kış)	Virus, <i>M. pneumoniae</i>
Kavitasyon/Nekroz	Aspirasyon, KOAH	<i>S. aureus</i> , Gram (-) basiller, anaeroblar, Actinomycosis, <i>M. tuberculosis</i> , Aspergillus
Multipl kaviter nodüller	İlaç/madde bağımlılığı	<i>S. aureus</i>
Pnömatosel	İnfluenza sonrası	<i>S. aureus</i>
Ampiyem	Pnömoni komplikasyonu	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , Gram (-) basiller, <i>M. tuberculosis</i>
Göğüs duvarı invazyonu	Alkolizm	Actinomycosis, <i>M. tuberculosis</i> , Funguslar
Lenfadenopati		<i>M. pneumoniae</i> , <i>M. tuberculosis</i>

4. Pnömonilerde Laboratuvar Testleri:

Mikrobiyolojik inceleme: Ayaktan TGP tanısıyla tedavi verilen hastalarda etiyolojiyi belirlemek için rutin laboratuvar testleri genellikle gereksizdir (11). Ancak hastane yatışı gereken tüm hastalarda balgam veya alt solunum yolundan alınan örneklerin Gram boyaması ve kültürü mutlaka yapılmalıdır. Hastaların yeterli ve uygun balgam örneği vermesi önem taşımaktadır. Balgam örneği bol su ile ağız temizliği yapıldıktan sonra verilmeli ve örnek bekletilmeden incelenmelidir. Kültür için verilen alt solunum yollarından gelen kaliteli bir balgam örneğinin mikroskopisinde, büyük büyütmeli objektif ile (x10) yassı epitel hücre sayısı 10'dan az; polimorfonükleer lökosit (PNL) sayısı ise 25'in üzerinde olmalıdır (29). Gram boyamasında baskın mikroorganizma görülmesi klinik destekleme açısından yol göstericidir. Yeterli ve uygun balgam örneği veremeyen hastalarda, hipertonic tuzlu su ile indüksiyon veya postüral drenaj ile örnek alınmaya çalışılabilir. Hastaya balgamı nasıl vereceği ayrıntılı bir şekilde tarif edilerek, mümkünse sağlık personeli gözetiminde vermesi sağlanmalıdır (5).

Ayaktan tedavi edilen hastalarda ise, ilk tedaviye yanıt alınamayan durumlarda balgam kültürü yapılması önerilmektedir. Ancak antibiyotik kullanmış olması, balgam verememe veya kaliteli balgam örneği alınmaması, örneğin laboratuvara ulaştırılmasında ve sonucun alınmasında gecikme balgam kültürünün tanı ve tedaviyi yönlendirmedeki değerini azaltmaktadır (21).

Doğrudan immünfloresan mikroskopi ve hücre kültürlerinde izolasyon, viral pnömoni için standart tanı yaklaşımı olarak kabul edilmektedir (30).

Antijen tespit testleri klinik örneklerde uygun antijenlerin tespiti amacıyla kullanılmaktadır. Ancak uygun ticari ürünler yalnızca *S. pneumoniae* gibi seçilmiş bakteriyel pnömoni patojenleri, idrarda *L. pneumophila* ve *İnfluenza* ve RSV gibi viral pnömoniler için geliştirilmiştir (30).

Son yıllarda nükleik asit tespiti çok düşük düzeylerde nükleik asit içeren pnömoni tiplerinin tanısında kullanılmaktadır; PCR nükleik asit tespitinde kullanan moleküler bir yöntemdir, kan örneklerinde *Mycobacteria*, influenza virüsleri, *S. pneumoniae* ve *C. pneumoniae* gibi bakteriyel ve viral patojenlerin çoğunun tanısında kullanılmak üzere geliştirilmiş kantitatif (Qpcr) ve ters transkriptaz (RT-PCR)'i içermektedir (30).

Pnömoni tanısında antikor tespitinin kullanımına yönelik geniş ve faydalı bir epidemiyolojik veri de bulunmaktadır. Serolojik testler PCR ve kültür gibi diğer metotlara göre daha duyarlıdır.

Uygun balgam kültürü elde edilemediğinde veya antibiyotik tedavisi kullanılmaya başlanmış olan durumlarda idrar antijen testleri tanıya yardımcıdır. Pnömonokokal idrar antijen testinin %60-80 duyarlılığı ve %90'dan yüksek özgüllüğü bulunmaktadır. İdrar antijen testi yalnızca *Legionella* serogrup-1'i tespit etmede kullanılsa da *Legionella* pnömonilerinin %80-95'i serogrup-1'den kaynaklandığı için test %70-90 duyarlı ve %99 spesifiktir. İdrar antijen testi sonuçları hastalığın ilk gününde pozitifdir ve birkaç hafta boyunca pozitif kalır (20). Negatif idrar antijen testleri patojenin sınırlı duyarlılığı göz önüne alındığında enfeksiyon olasılığını dışlamaz. Bu testler hastada spesifik risk faktörlerinin varlığına göre endike olabilir (**Tablo 9**) (15).

TGP'li hastalar arasında patojen tespit oranı genel olarak %30 ile %40 arasındadır. Son gelişmeler patojene yönelik tedavi için hızlı PCR testleri kullanımı ile bakteriyel ve viral etken tespit oranlarının %86'ya kadar yükseldiğini göstermektedir. Böyle bir tespit potansiyel olarak tedavinin daha erken azaltılmasına ve geniş spektrumlu antimikrobiyal kullanımına olan bağımlılığın azalmasına neden olabilir.

Serolojik testlerin erken tanıda yararı antikorların geç dönemde oluşması nedeniyle sınırlıdır. *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella* ve *Coxiella* enfeksiyonlarında akut dönemde IgM antikorlarının gösterilmesi ya da sınır değer üzerindeki yüksek IgG titresinin saptanması tanıyı destekler. Erken ve iyileşme döneminde alınan serum örneklerinde dört kat titre artışının veya serokonversiyonun gösterilmesi retrospektif tanıda yararlıdır (10). Fakat, hastaları pozitif akut faz titresi sonucuna göre tedavi etmenin güvenilir olmadığı gösterilmiştir (11). Bu nedenle diğer atipik patojenler için seroloji rutin olarak istenmemelidir. *İnfluenza* için hızlı antijen testi veya doğrudan floresan antikor testi antiviral tedavi kararında yardımcı olabilir ve antibakteriyel ajanların kullanımını azaltabilir (20).

Lateral göğüs radyografisinde 5 cm'den fazla olan plevra efüzyonu torasentez ile drene edilmeli ve gram boyama, aerob ve anaerobik kültürler için gönderilmelidir.

Perkütan iğne aspirasyonu ve bronkoskopik incelemeler gibi invaziv girişimler ağır ve/veya yoğun bakım yatışı gerektiren pnömonilerde uygulanmalıdır (5).

Tablo 9. Şüpheli TKP'li Hastalarda Tanısal Testler (15)

Klinik Faktör	Kan kültürü	Balgam kültürü	İdrarda <i>Legionella</i> Antijeni	İdrarda <i>Pnömonok</i> Antijeni	Belirtilen tanı testi
Alkol kullanımı	√	√	√	√	
Aspleni	√			√	
Kaviter infiltrasyon	√	√			Mantar ve <i>Mikobakteri</i> kültürü, MRSA (dikkate alınmalı)
Ciddi kronik karaciğer hastalığı	√			√	
Lökopeni	√			√	
YBÜ yatışı	√	√	√	√	Endotrakeal aspirat / BAL
Ciddi obstrüktif / yapısal akciğer hastalığı		√			
Plevra efüzyonu (lateral grafide 5 cm'den fazla)	√	√	√	√	Plevral sıvı kültürü (Gram boyama- mikobakteri ile / olmaksızın)
Ayaktan antibiyotik tedavisinin başarısızlığı		√	√	√	
Son 2 hafta içinde seyahat öyküsü			√		Mantar ve/veya viral PCR, <i>Mikobakteri</i> testleri
İdrarda <i>Legionella</i> antijen testi pozitif		√			Bronkoskopik/balgam kültür örneği nükleik asit amplifikasyon test
İdrarda <i>Pnömonok</i> antijen testi pozitif	√	√			

Rutin Laboratuvar İncelemeleri: Tam kan sayımı, serum elektrolitleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri gibi laboratuvar tetkiklerinin hastalık tanısındaki katkısı sınırlıdır, enfeksiyonun ciddiyetini değerlendirmede, prognozu belirlemede, yatış endikasyonuna ve tedavi kararlarına rehberlik etmede faydalıdır. Kan testleri enfeksiyona karşı sistemik yanıt hakkında değerli bilgiler sağlarken, özgüllükten yoksundurlar ve klinik bulgular ve diğer tanı testleriyle birlikte yorumlanmalıdır.

Tam Kan Sayımı: Beyaz kan hücresi (WBC) sayısı ve eritrosit sedimentasyon hızının (ESR) değerlendirilmesi enfeksiyonun varlığı ve ciddiyeti hakkında ipuçları sağlayabilir.

Lökositozda sola kayma (artmış immatür nötrofiller) genellikle bakteriyel pnömonide gözlenirken, viral etiyolojiler lökopeni ile ortaya çıkabilir.

İnflamatuvar Belirteçler: C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) enfeksiyona yanıt olarak yükselen akut faz reaktanlarıdır. Yüksek CRP ve PCT seviyeleri bakteriyel pnömoniyi düşündürür ve bakteriyel etiyolojileri viral etiyolojilerden ayırmaya yardımcı olabilir. Özellikle CRP'nin birçok merkezde rahatlıkla ölçülebilir olması önemli bir avantajdır. Ancak enfeksiyon dışı birçok nedene bağlı olarak da yükseldiği akıldan çıkarılmamalıdır. PCT, kalsitonin prekürsörü olan bir proteindir ve normal düzeyi 0.01 ng/ml'nin altıdır. Bakteriyel enfeksiyonlarda endotoksin salımına bağlı olarak tüm parankimal dokulardan salınmaktadır. Genellikle bakteriyel enfeksiyonun ilk 4 saatinde pozitifleşmekte ve 12-48 saat arasında pik yapmaktadır. Sistemik bakteriyel enfeksiyonların, diğer enfeksiyon etkenlerinden (mantar, viral) ayırımında önemlidir, böylece antibiyotik tedavisine rehberlik etme ve gereksiz antibiyotik kullanımını azaltma konusunda umut vaat etmektedir (31).

Arteriyel Kan Gazı (AKG): Solunum yetmezliği olan ciddi pnömoni vakalarında, nabız oksimetre cihazı ile oksijenasyon değerlendirilmelidir. Hastada ciddi dispne, siyanoz, bilinç bulanıklığı, eşlik eden KOAH ve hipotansiyon var ise mutlaka AKG analizi yapılmalıdır. Bu şekilde gereken solunum destek stratejileri yönlendirilebilir (21).

Diğer Biyobelirteçler: sTREM-1 (soluble Triggering Receptor Expressed in Myeloid Cell-1), copeptin, pro-ANP (atrial natriüretik peptit), adrenomedullin, kortizol ve D-dimer gibi biyobelirteçlerin ölçümünün; CURB-65'in yanı sıra, pnömoni şiddet indeksini izlemek, hastaneye yatış ve YBÜ'ndeki tanı, prognoz ve tedavisi için karar verme süreçlerine yardımcı olabileceği belirtilmektedir (30). Çalışmalar başvuru sırasında artmış sTREM-1 düzeyleri olan hastaların, en kötü prognoza sahip olduklarını göstermektedir. Endotoksin, proadrenomedullin, natriüretik peptidler, endotelin-1 öncü peptidleri, kopeptin ve kortizol gibi birçok biyobelirteç pnömoni tanısı ve prognozu ile ilişkilendirilmektedir. Bu biyobelirteçler, kültür örneklemesine, ampirik antibiyotik tedavisine rehberlik etmede, klinik seyri takip etmede ve tedavi yanıtını değerlendirmede faydalıdır. Endotoksin; CRP, PCT ve sTREM-1 gibi tanısal bir belirteç olmasına rağmen, bahsedilen diğer biyobelirteçlerin (yani proadrenomedullin, natriüretik peptitler, endotelin1 öncü peptitleri, kopeptin ve kortizol seviyeleri) şimdiye kadar yalnızca prognostik belirteçler olarak yararlı olduğu ve daha ziyade hastaların risk sınıflandırmasında yardımcı olabileceği belirtilmektedir (30).

Beta-D-Glukan testi mantar hücre duvarlarının bileşenlerini tanımlayarak pnömoniyeye neden olabilecek fungal enfeksiyonların tespit edilmesine yardımcı olabilir.

Bahsedilen tüm bu biyobelirteçler tanı, tedavi ve prognoz belirlenmesinde yararlı oldukları bildirilmesine rağmen, günümüzde rutin kullanımları önerilmemektedir.

TGP olgularının, başvuru yaptıkları yere göre, tanılarında yapılacak radyolojik ve laboratuvar incelemelerinin kısa bir özeti **Tablo 10**'da görülmektedir (21).

Tablo 10. TKP tanısında radyolojik ve laboratuvar incelemelerinin yeri (21)

İstenen Tetkikler	Birinci Basamak	Poliklinik/Acil servis	Yatan Hasta
Akciğer grafisi	±	+	+
Tam Kan sayımı	±	+	+
Biyokimyasal Tetkikler	±	+	+
Balgam Gram Boyama	±	+	+
Balgam Kültürü	-	-	+
Kan Kültürü	-	-	+
Seroloji	-	-	±
İdrarda <i>Pnömonokok</i> Antijeni	-	-	±
İdrarda <i>Legionella</i> Antijeni	-	-	±
Oksijen satürasyon Ölçümü	±	+	+

KAYNAKLAR

1. Özken MH. Pnömoni: Giriş ve Sınıflama. In: TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi; Pnömoni. 2017. s.7-9.
2. World Health Organization (WHO). (2020) Pneumonia. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>.
3. Bülbül Yılmaz. Türkiye’de Toplumda Gelişen Pnömoni Verileri. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2014; 2 (1): 1-10.
4. Lin CJ, Chang YC, Tsou MT, Chan HL, Chen YJ, Hwang LC. Factors associated with hospitalization for community-acquired pneumonia in home healthcare patients in Taiwan. Aging Clin Exp Res 2020; 32: 149-55.
5. Acar A, Öncül O. Toplum kökenli pnömoniler. Klimik Dergisi 2007; 20(1): 3-16.
6. Brown JD, Harnett J, Chambers R, Sato R. The relative burden of community-acquired pneumonia hospitalizations in older adults: a retrospective observational study in the United States. BMC Geriatr 2018; 18(1): 92.
7. Furman CD, Leinenbach A, Usher R, Elikkottil J, Arnold FW. Pneumonia in older adults. Curr Opin Infect Dis 2021; 34(2): 135-41.
8. File TM. Community-acquired pneumonia. Lancet 2003; 362: 1991-2001.
9. Restrepo MI, Anzueto A. Antimicrobial treatment of community-acquired pneumonia. Clin Chest Med 2005; 26: 65-73.
10. Cunha Burke A. Community-acquired pneumonia: a clinical diagnostic approach. Pneumonia. Volume 53, Issue 5, May 2013
11. Watkins RR, Lemonovich TL. Diagnosis and management of community-acquired pneumonia in adults. Am Fam Physician 2011; 83 (11): 1299-1306.
12. Cunha B.A. Historical, Physical, and Laboratory Clues to the Diagnosis of Pneumonia. In: The Pneumonias. Springer, New York, NY, 1993.
13. Görgün D, Yıldız P. Akciğer Hastalıklarında Semptom ve Fizik Muayene Bulgularının Tanıya Katkısı Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi 2016; 8(5): 1-10.

14. 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.
15. Kaysin A, Viera AJ. Community-acquired pneumonia in adults: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 2016; 94(9): 698-706.
16. Morice A, Kardos P. Comprehensive evidence-based review on European antitussives. *BMJ Open Respir Res.* 2016; 3(1): e000137.
17. Taichman DB, Fishman AP: Approach to the patient with respiratory symptoms. In: Fishman AP, ed. *Fishman's pulmonary diseases and disorders*, vol 1. 4th ed. New York: Mc Graw Hill; 2008: 387-425
18. Toraks Derneği Solunum Sistemi İnfeksiyonları Çalışma Grubu. Erişkinlerde toplum kökenli pnömoni tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Dergisi* 2002; 3: 1-15.
19. Cordovilla R, Bollo dr Miguel E, Nuñez Ares A, Cosano Povedano FJ, Herráez Ortega I, Jiménez Merchán R. Diagnosis and Treatment of Hemoptysis. *Arch Broncopneumol.* 2016; 52(7): 368-77.
20. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC et al.; Infectious Diseases Society of America, American Thoracic Society. 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: S27-72
21. Türk Toraks Derneği Erişkinlerde toplumda gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşma raporu. *Türk Toraks Dergisi Haziran* 2009; 10: Suppl 9.
22. Abid I, Qureshi N, Lategan N, Williams S, Shahid S. Point-of-care lung ultrasound in detecting pneumonia: A systematic review. *Canadian Journal of Respiratory Therapy* 2024; 60: 37-48.
23. Ali N, Maguid H, Gamil N, Tawfeek M, Hegab S. Evaluation of the Role of Bedside Lung Ultrasound Versus Chest X-ray in Critically Ill Patients. *Zagazig Univ Med J* 2019; 25(6): 887-97.
24. Amatya Y, Rupp J, Russell FM, Saunders J, Bales B, House DR. Diagnostic use of lung ultrasound compared to chest radiograph for suspected pneumonia in a resource-limited setting. *Int J Emerg Med* 2018;11(1):8.
25. Sharma S, Maycher B, Eschun G. Pnömonide radyolojik görüntüleme: son yenilikler. *Current Opinion in Pulmonary Medicine Turkish Edition* 2007; 1(2): 109-120.
26. Franquet T. Imaging of pneumonia: trends and algorithms *Eur Respir J* 2001; 18: 196-208.
27. Garg M, Prabhakar N, Gulati A, Agarwal R, Dhooria S. Spectrum of imaging findings in pulmonary infections. Part 1: Bacterial and viral *Pol J Radiol* 2019; 84: e205-e213.
28. Syrjala H, Broas M, Ohtonen P, Jartti A, Pääkkö E. Chest magnetic resonance imaging for pneumonia diagnosis in outpatients with lower respiratory tract infection. *Eur Respir J* 2017; 49(1):1601303.
29. Para RA, Fomda BA, Jan RA, Shah S, Koul PA. Microbial etiology in hospitalized North Indian adults with community-acquired pneumonia. *Lung India* 2018; 35(2): 108-15.
30. Bakare OO, Fadaka AO, Klein A, Keysterc M, Pretorius A. Diagnostic approaches of pneumonia for commercial-scale biomedical applications: an overview *All Life* 2020, 13, NO. 1, 532-47.
31. Türk Toraks Derneği Erişkinlerde Hastanede Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşma Raporu 2018.

PNÖMONİLERDE RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME

Doç. Dr. Seher Susam

S.B.Ü İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi S.U.A.M

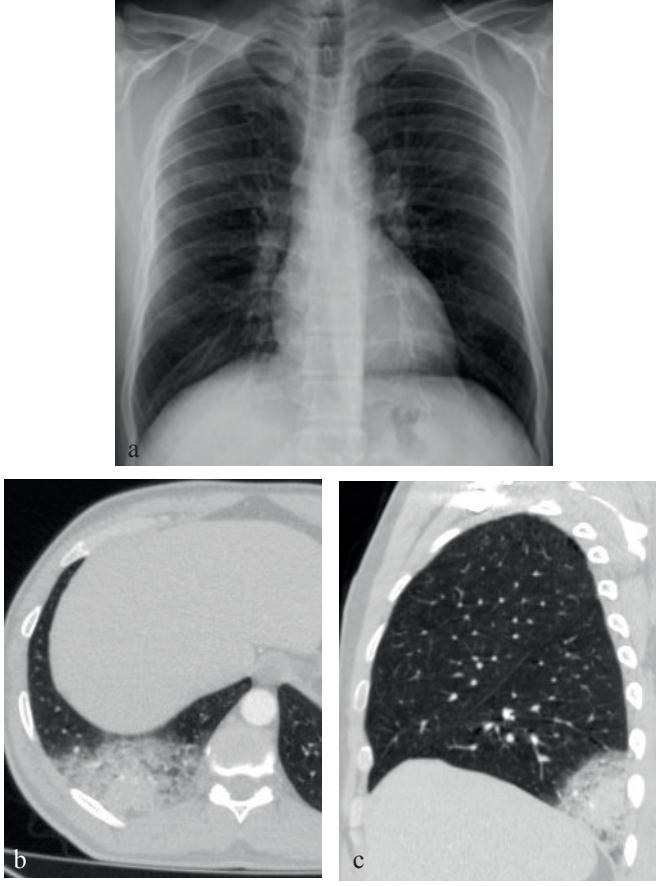
Giriş

Pnömoni, alt solunum yolları ve akciğer parankimini tutan enfeksiyonları ifade eden genel bir tanımdır. Diğer parankim hastalıklarında olduğu gibi, akciğer grafisi ilk tercih edilen ve en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemidir. *American Thoracic Society* (ATS) ve *Infectious Diseases Society of America* ortak kılavuzları, klinik işaretler ve semptomlar pnömoniyi düşündürse de tedaviden önce tanının radyografik olarak da doğrulanmasını önermektedir (1, 2). *British Thoracic Society* (BTS) toplumda edinilmiş pnömoni klavuzunda, klinik olarak hastalık kesin değilse, alternatif bir tanı ve tedavi düşünülürse, tedavi sürecinde progresyon görülürse ve altta akciğer kanseri gibi başka bir hastalık kuşkusu var ise akciğer grafisini önermektedir. Hastaneye başvuran hastalarda ise bu gerekçeler aranmadan görüntülemenin gerekli olduğu kabul edilmektedir (3, 4).

Pnömoni tanısı alan hastada iyileşmenin gecikmesi durumunda ya da komplikasyon şüphesi var ise toraks bilgisayarlı tomografi (BT) tetkikine başvurulmaktadır. Kesitsel görüntüleme, yüksek uzaysal rezolüsyon ve yüksek kontrast rezolüsyonu ile BT, akciğer hastalıklarında altın standarttır. BT ile sekonder pulmoner lobül anatomisi, hava yolları ve interstisyumdaki infiltrasyonlar daha net ve ayrıntılı olarak tanımlanabilir. Pnömonide asinüslerde havanın yerini sıvı, hücre ya da fibrinin alması sonucu X ışını geçişi azalmakta (atenüasyonda artış) ve sentrilobüler nodüler, fokal ya da diffüz dansite artışı oluşmaktadır. Başlangıçta görülen buzlu cam dansitesi, bronş ve vasküler yapıların konturlarının tam silinmediği lokalize ya da diffüz atenüasyon artışıdır, hem alveoler hem de interstisyel hastalıklarda karşımıza çıkan nonspesifik bir bulgudur. Ödem, enfeksiyon, inflamasyon, tümör ve fibroziste görülebilen bronş duvar kalınlaşmaları, interlobüler septal kalınlaşma, mozaik atenüasyon, mikronodüller ve kistik yapılar BT’de akciğer grafisine göre çok daha iyi görüntülenmektedir (5,6).

Ultrasonografi en çok plevral sıvının saptanması, ponksiyon ya da drenaj için işaretleme yapılması ya da yoğun bakım hastalarında yatak başında uygulamalar için kullanılmaktadır. Pratik, taşınabilir ve ulaşılması kolay olmasına rağmen, gerçek zamanlı ve kullanıcıya bağımlı olması dezavantajdır (7).

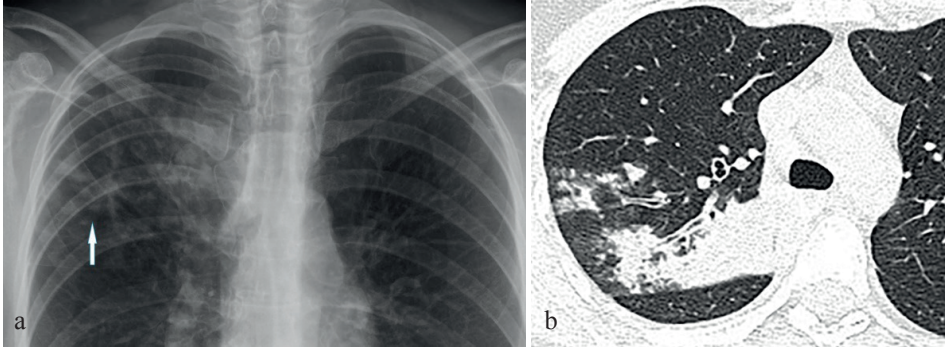
Pnömoniler, konak faktörü, patojen mikroorganizma farklılığı, radyolojik bulgular, klinik seyir ve tedavi yönetim farklılıkları nedeniyle çeşitli şekillerde sınıflandırılmaktadır. Klinikopatolojik olarak toplumda gelişen pnömoni (TGP), hastanede gelişen ve ventilatör



Resim 1. a, b, c: 2 gündür halsizlik, nefes darlığı ve hemoptizi şikayeti ile hastaneye başvuran ve aktif olarak sigara içen 43 yaşında erkek hastanın Posteroanterior (PA) akciğer grafisinde, sağ diafragma dansitesinde hafif artış dışında bulgu izlenmemektedir (a). Ancak laboratuvar testleri ve klinik nedeniyle gerekli görülen toraks BT anjiyografi tetkikinde, sağ akciğer alt lob posterior bazalde lobar pnömoni ile uyumlu konsolidasyon ve çevresinde buzlu cam dansitesi izlenmektedir (b). Sagittal plandaki BT kesitinde lezyonun diafragma ile süperpozisyonu net olarak görülmektedir (c).

ile ilişkili pnömoniler olarak üç gruba ayrılmaktadır. Klinik ve radyolojik bulgularına göre ise “tipik” ve “atipik” olarak da ayrılmaktadır (1, 2).

Radyomorfolojik olarak pnömoniler konsolidasyon ile seyreden “lobar pnömoni”, birleşme eğiliminde sentrlobüler nodüller ile karakterize “bronkopnömoni”, buzlu cam görünümü ve interlobüler septal kalınlaşma gibi bulgular ile karşımıza çıkan “interstisyel pnömoni” olarak üç gruba ayrılmaktadır. Ancak hastalığa neden olan patojenik organizma, eşlik eden diğer akciğer hastalıkları ve hastanın immun sistemine bağlı olarak farklı paternler ve farklı süreç söz konusu olabilmektedir. Radyolojik bulgular



Resim 2. a, b: 37 yaşında, herhangi bir ek hastalık ya da sigara öyküsü olmayan, 2 gündür halsizlik, ateş ve öksürük yakınması olan, hekim olarak çalışan kadın hastanın PA akciğer grafisinde sağ üst loba uyan lokalizasyonda, net sınırlanamayan fokal nodüler tarzda opasiteler izlenmektedir (a). BT tetkikinde sağ üst lob posterior segmentte tipik konsolider infiltrasyon, hava bronkogramı ve çevresinde solid nodüler infiltrasyonlar izlenmektedir (b). 13 gün sonra çekilen akciğer grafisinde lezyonlar tamamen kaybolmuştur. Balgam kültürü sonucu ‘pnömokok pnömonisi’ tanısı almış olup TGP için örnek bir olgudur.

nonspesifiktir ve spesifik etiyolojik ajan her zaman saptanamayabilir (7). Bu bölümde pnömonilerin etiyopatogenezinde ayırıcı tanıya yönelik temel radyolojik bulguların anlatımı hedeflenmiştir (8).

Radyolojik Görüntüleme

Posteroanterior ve lateral akciğer grafisinde pnömoninin varlığı, lokalizasyonu, genişliği tanımlanabildiği gibi, apse, plevra efüzyonu, pnömotoraks gibi komplikasyonlar da saptanabilmekte ve tedaviye yanıt takip edilebilmektedir. Semptomların başlamasından yaklaşık 12 saat sonra akciğer grafisinde en erken bulgular görülebilirken immun suprese hastalarda bu süre uzayabilir (6).

Fleishner Society torasik görüntüleme terimler sözlüğünde konsolidasyon, havanın yerini sıvı ve diğer materyallerin almasına bağlı akciğer parankiminde atenüasyon artışı, yani X ışını geçirgenliğinin azalması olarak tanımlanmaktadır. Akciğer grafisinde lokalize homojen opasite olarak görülür. BT’de bronş ve damarların silindiği parankimal infiltrasyon olarak karşımıza çıkar. Konsolidasyon alanı içinde lümeni açık bronşların görülmesi “hava bronkogramı“ olarak tanımlanır (9).

Lober ya da segmental dağılım gösteren lokalize pulmoner hastalıkların ayırıcı tanısında, pnömoni yanında, hemoraji, ödem ya da tromboemboliye sekonder infarkt da yer almaktadır. Diffüz dağılım gösteren pnömonide ise pulmoner ödem ve ARDS ile ayırıcı tanı yapılmalıdır.

Pnömonide alveoller ve bronşlar sıvı ve hücre ile dolu olduğu için kaslar ve vasküler yapılar ile benzer X ışını geçirgenliğine sahiptir. Bu durum radyolojide önemli işaretlerden biri olan “silüet bulgusu”nun sebebidir, birbirine komşu benzer molekül yapısında olan iki doku akciğer grafisinde birbirinden ayırlamaz. Örneğin; orta lob konsolidasyonlarında kalp sağ ventrikülü konturu silinir ve pnömoninin alt lobta olmadığı rahatlıkla söylenebilir. Sol ventrikül konturu linguler segment infiltrasyonlarında silinir (10, 11).

Bakteriyel Pnömoniler

Tipik ve atipik klinik ve radyolojik bulgular ile karşımıza çıkabilir. Atipik pnömoniye neden olan mikroorganizma grubunun tanımı değişmekle birlikte, medikal ve radyolojik literatürde bu terim yaygın olarak kullanılmaktadır (11).

Streptococcus pneumoniae, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* ve gram-negatif enterik bakteriler TGP’de en sık saptanan etkenlerdir, benzer klinik sendromlara neden olup ‘tipik’ olarak adlandırılan mikroorganizmalardır. Aşıların ve antibiyotiklerin yaygın kullanımı sonucu, TGP’lerde mikrobiyolojik spektrum genişlemiştir. Olguların yaklaşık %60’ında patojen mikroorganizma saptanamamaktadır ve kanıta dayalı epidemiyolojik veri elde etmek son derece zordur (12).

Mycoplasma pneumoniae, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* ve *Cpsittaci* gibi diğer bakterilerin neden olduğu pnömoniler farklı klinik ve radyolojik bulguları ile ‘atipik’ olarak adlandırılmaktadır. ATS’nin 2001 yılı TGP’ler tanı yönetim algoritmasında atipik tanımı spesifik olarak ilk üç mikroorganizma için kullanılmıştır. Zamanla etiyolojik ajanlar arasına virüsler de dahil olmasına rağmen, bu terim yerini korumaktadır. Atipik mikroorganizmaları izole etmedeki zorluklar ve klinik bulgulardaki örtüşme nedeniyle görüntüleme tanıda ve tedavinin takibinde önemli rol üstlenir. (1, 13, 14).

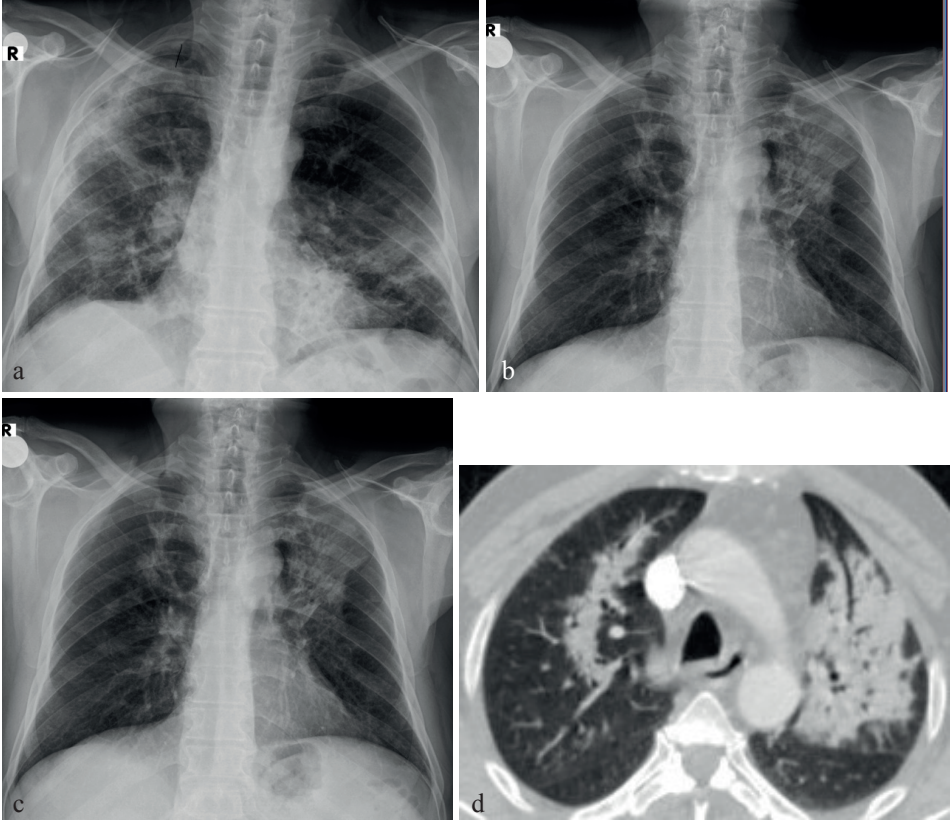
TGP’de tipik olguların oranı yaklaşık %60’dır ve en sık görülen patern %75 oranında konsolidasyondur (Negatif prediktif değeri %96). Atipik bakteriyel pnömonilerde multilober tutulum, retiküler ve nodüler infiltrasyon, segmental ya da lobar kollaps ve perihiler adenopati görülebilir (15).

Bu bölümde radyolojik bulgulardaki farklılıklar, etken bazında tartışılacaktır.

Tipik Bakteriyel Pnömoniler

S. pneumoniae pnömonisi

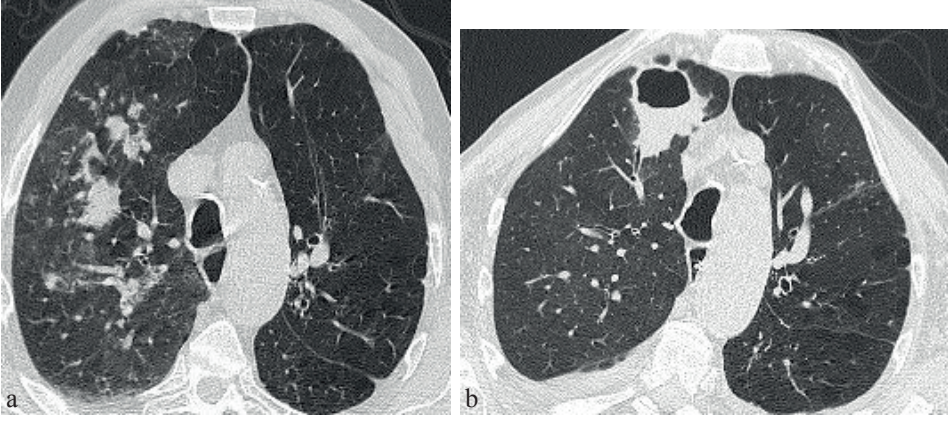
TGP’in %10-50’ sini oluşturur. Genellikle periferik hava boşluklarından başlar, lobar ve segmental patern gösterir, yaşlı hastalarda alt loblarda bronkopnömonik infiltrasyon oluşturabilir. Plevra tutulumu eğilimi göstermektedir ve parapnömonik efüzyon pnömokok pnömonilerinde siktir. Tam rezolüsyon genel olarak 18 haftada görülür, 50 yaşın üstünde alkolik ve KOAH hastalarında 14 haftaya kadar akciğer bulguları devam edebilir, 50 yaş altında komorbiditesi olmayan kişilerin %40’ında 2 hafta pnömonik infiltrasyon görülür. Akciğer grafisinde uygun takip aralığı 6 hafta olarak önerilmektedir (16, 17).



Resim 3. a,b,c,d: Herhangi bir ek hastalığı olmayan, 10 gündür ateş üşüme ve titreme şikayeti ile dış merkezde antibiyotik başlanan, ancak şikayetleri geçmediği için hastanemize başvuran olgunun akciğer grafisinde sağ akciğer üst ve alt zonda, sol akciğer alt zonda konsolider infiltrasyonlar izlenmektedir (a). Balgam kültüründe üreme olmamıştır, tüberküloz ayırıcı tanısında yapılan laboratuvar test sonuçları (mikroskopi, PCR ve kültür) negatif olarak saptandı. Antibiyotik tedavisi sonrası 10. günde tanımlanan lezyonlar tama yakın regresedir (b). 3 ay sonra çekilen PA akciğer grafisinde ise solda daha geniş olmak üzere her iki akciğer üst lobta, hilustan periferde doğru genişleyen, içinde hava bronkogramları olan tipik konsolidasyon izlenmektedir (d). Tekrarlayan pnömoni nedeniyle çekilen toraks BT tetkikinde, bronş ve vasküler yapıları silen konsolider lezyonlar ve hava ile dolu açık bronşlar izlenmektedir (d). Etken saptanamayan TGP olgusu örneğidir.

H. influenzae pnömonisi

Genellikle, yamalı bronkopnömonik patern görülür. Segmental ve lobar konsolidasyon da görülebilir, bu takdirde pnömokok pnömonisinden ayrılması zordur. Plevra efüzyonu siktir. Akciğer grafisinde multilobar infiltrasyon görülme oranı %50'dir. (18).



Resim 4. a,b: *K. pneumoniae* pnömonisi tanılı 83 yaşındaki erkek hastanın toraks BT tetkikinde, sağ akciğerde multilober, multi segmental buzlu cam görünümünde ve solid nodüler formda infiltrasyonlar izlenmektedir (a). Tedaviye rağmen 2 ay sonra bilateral plevral efüzyon ve sağ akciğer üst lob anterior segmentte kaviter lezyon gelişmiştir (b).

***Klebsiella pneumoniae* pnömonisi**

K. pneumoniae'nin neden olduğu pnömoni tipik olarak sağ üst lob posterior segment tutulumu göstermektedir, yamalı bronkopnömonik patern ve dens lobar konsolidasyon görülür, apse nadiren görülebilir ve ampiyem eşlik edebilir. Enfeksiyöz dokunun volüm etkisi ile fissürde bombeleşme görülebilir. Pulmoner infiltrasyonlarda rezolüsyonun gecikmesi durumunda ileri inceleme gerekebilir (19).

***Pseudomonas aeruginosa* pnömonisi**

Karakteristik olarak alt lobları tutar ve yamalı bronkopnömoni ve yaygın konsolidasyon görülür. Unilateral ya da bilateral olabilir, nekroz ve apse görülebilir, masif bilateral konsolidasyon kötü prognozu gösterir.

***S. aureus* pnömonisi**

Epidemi sürecinde influenzanın bir komplikasyonu olarak görülebilir. Bakteriyemi ve kavitasyon gibi invaziv enfeksiyon bulgularına neden olmaktadır ve COVID-19 pandemisinde mortalite üzerine katkısı olmuştur (20).

Periferik hava boşluklarından başlar, bronkopnömonik patern daha yaygındır, hızla bilateral yaygın forma dönüşebilir. Çocuklarda hızlı bir şekilde pnömosel ve/veya ampiyem gelişir. İnce duvarlı, hava dolu kistik yapılar olan pnömoseller ilk hafta oluşup, haftalar ya da aylar içinde kendiliğinden kaybolabilir (10).

Atipik Bakteriyel Pnömoniler

Radyoloji literatüründe “primer atipik pnömoni” terimi ilk olarak 1944 yılında Lewis tarafından pulmoner enfeksiyonun olağandışı görüntüleme bulgularını tanımlamak için

kullanılmıştır (12). Ancak zamanla bu tanım hastanın immünesinden bağımsız olarak pulmoner opasitelerin mantar, virüs enfeksiyonu veya tüberküloz gibi diğer enfeksiyonlara atıfta bulunmak için genişletilmiş ve radyolojik raporlarda sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Bu terminolojinin radyolojik raporlara, ne anlama geldiği konusunda netlik veya anlaşma olmaksızın dahil edilmesi, görüntülemenin bu enfeksiyonların tanı ve tedavisine katkısı konusunda şüphe oluşturmaktadır (13).

Radyolojik literatürde bu terim bazı vakalarda gözlenen olağandışı görüntüleme şekillerini tanımlamak için kullanılmış olsa da ATS kılavuzlarının en son güncellemesinde 'atipik pnömoni terimi klinik veya radyolojik görünümünden ziyade enfeksiyona neden olan organizma grubunu ifade etmektedir'. Bu spesifik mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonları karakterize eden bazı sendromik durumlar tanımlanmış ve ilk tanısalla yaklaşımda yardımcı olduğu öne sürülmüştür (1). Bununla birlikte, hem tipik bakteriyel hem de atipik mikroorganizmaların klinik belirtileri arasında önemli ölçüde örtüşme vardır. Atipik pnömoni tanısının yalnızca klinik tabloya dayanarak konması hedefe yönelik tedavi kararlarının alınmasına izin vermez.

Nonzoonotik atipik bakteriyel pnömoniler

M. pneumoniae pnömonisi

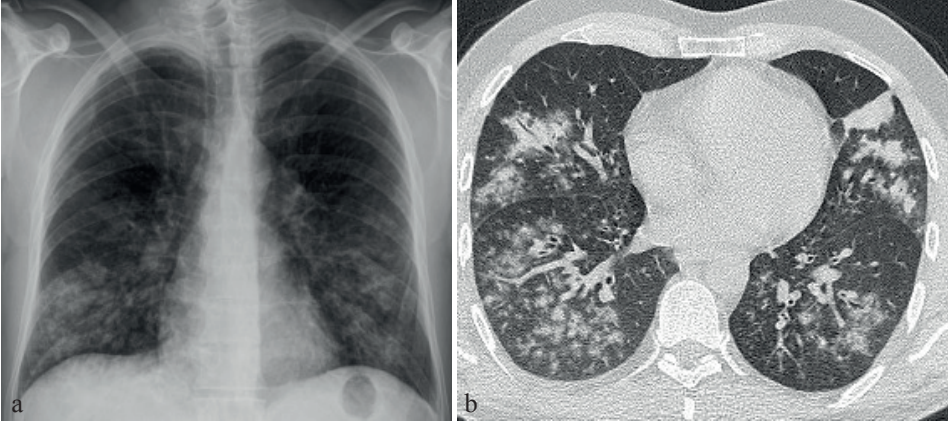
M. pneumoniae'nin neden olduğu pnömoniler çocuklar ve genç yetişkinlerde daha sık görülür. Bu olgularda görüntüleme bulguları değişkendir, akciğer grafisi normal olabilir. Viral enfeksiyonlara benzer şekilde diffüz, bilateral, santral alanlarda baskın retikülodüler infiltrasyonlar veya lobar ya da segmental dağılım gösteren tek taraflı ya da bilateral alveolar patern şeklinde iki ayrı radyolojik patern izlenebilir. BT'de diffüz dağılım gösteren sentrilobüler mikronodüller, perihiler buzlu cam opasiteleri, bronş duvar kalınlaşmaları görülebilir. Lenfadenopati ve plevra efüzyonu nadirdir. Konsolidasyon olguların üçte birinde görülür (13).

L. pneumoniae pnömonisi

Görüntüleme bulguları son derece değişken ve nonspesifik olmakla beraber, başlangıçta ağırlıklı olarak alt loblarda ve tek lobda konsolidasyon sık bir bulgudur. Hızlı progresyon ile multilobar infiltrasyon gelişebilir. Tek taraflı plevra efüzyonu yaygındır. Görüntüleme bulguları, tipik pnömoninin düzelmesi için beklenen 4-8 haftalık sürenin ötesinde de devam edebilir. Legionella pnömonisi çok çeşitli görüntüleme bulguları ile ortaya çıkabilse de kavitasyon, hiler lenfadenopati, hemotoraks veya ampiyem varlığı nadirdir (21, 22).

Pneumocystis jirovecii pnömonisi

Pneumocystis jirovecii pnömonisi (PJP) veya *Pneumocystis carinii* pnömonisi (PCP) olarak da bilinen Pulmoner *P. jirovecii* enfeksiyonu atipik bir pulmoner enfeksiyondur ve edinilmiş immün yetmezlik sendromu olan hastalarda en sık görülen fırsatçı enfeksiyondur. Hastaların %90'ında akciğer grafisi patolojiktir. Diffüz buzlu cam opasitesi oluşturan nadir sebeplerden birisidir. Akciğer grafisi normal olan hastalarda hastalığın



Resim 5. a, b: Bir haftadır, öksürük ve boğaz ağrısı şikayeti olan, balgam çıkaramayan 45 yaşındaki erkek hastanın akciğer grafisinde alt zonlarda asiner nodüler paternde opasiteler izlenmektedir (a). Ek hastalığı, sigara öyküsü ve yakın zamanda seyahat öyküsü olmayan olguda 1 haftalık nonspesifik antibiyotik tedavisine rağmen halsizlik öksürük ve balgamın artması nedeniyle çekilen toraks BT’de her iki akciğerde multipl lob ve segmentte birleşme eğilimi gösteren yaklaşık 1 cm çapında, sınırları belirsiz ve sentrilobüler alveoler nodüler infiltrasyonlar ve yamalı konsolidasyonlar izlenmektedir (b). Tüberküloz tanısı için yapılan laboratuvar test sonuçları (mikroskopi, PCR ve kültür) negatif olan hasta mikoplazma pnömonisi tanısı almıştır.

ekarte edilmesi için daha duyarlı olan yüksek çözünürlüklü BT gereklidir. Üst zonlarda enfeksiyon riski daha fazladır, perihiler veya orta zonda baskın olarak görülen buzlu cam dansitesi temel bulgudur, zamanla pnömosel gelişebilir. İnterlobüler septal kalınlaşma, retiküler patern ya da kaldırım taşı görünümleri de karşımıza çıkmaktadır (23).

Zoonotik atipik bakteriyel pnömoniler

Chlamydia psittaci, *Francisella tularensis* ve *Coxiella burnetii*, immun bağışıklığı normal insanlarda TGP’lerin en sık sebepleridir (14). Son derece nadir görülen bu hastalık grubunda en önemli tanısal hedef zoonotik olmayan atipik pnömoniden ayırmaktır, çevre faktörü, bu mikroorganizmalar karşılaşma riski ve taşıyıcı hayvan ile temasın söz konusu olması gerekir.

Tularemide klinik ve radyolojik bulgular nonspesiftir, lobar ya da multilober konsolidasyon, pulmoner nodüller, plevra sıvısı, hiler ve mediastinal lenfadenomegali görülebilir. Radyolojik iyileşme süreci 14 haftaya kadar uzayabilir (24).

Kuşlara ve kuş dışkısına temas sonucunda görülen, ‘papağan ateşi’ veya ‘ornitoz’ olarak da bilinen *psittakoz* son derece nadirdir, görüntüleme normal olabilir, alt lob hakimiyeti gösteren lobar ya da yamalı infiltrasyonlar görülebilir (25).



Resim 6. a,b,c: Edinilmiş immün yetmezlik (HIV testi pozitif) sendromu ve *P. jirovecii* pnömonisi olan 38 yaşında erkek hastanın BT tetkikinde, hilus düzeyinden geçen kesitte özellikle santral kesimlerde buzlu cam görünümünde alveoler infiltrasyon izlenmektedir (a). Sol akciğer üst lob anterior segmentte subplevral fokal konsolidasyon izlenmektedir (b). Yoğun bakımda solunum cihazına bağlı olarak takip edilen olguda 15 gün sonra bu lokalizasyonda pnömotesel gelişmiş ve hasta kısa süre içinde hasta kaybedilmiştir (c).

C. burnetti, kedi ve köpek gibi evcil hayvanlar ya da yabani hayvanlardan bulaşabilir, TGP'lerin en nadir sebebidir. Lober, segmental ya da nodüler konsolidasyonlar, bilateral interstisyel tutulum ve plevra efüzyonu görülebilir (26).

Bakteriyel Pnömonilerde Komplikasyonlar

Özellikle immün yetmezliği olan olgularda komplikasyonlar ile karşılaşılmaktadır. Kaviteasyon görülmesi viral pnömoni ya da Mikoplazma pnömonisinden çok bakteriyel pnömonileri düşündürmelidir. En sık kaviteasyon sebebi *S. aureus*, gram-negatif bakteriler ve anaerob bakterilerdir (11).

Bakteriel pnömoni nedeniyle hospitalize hastaların %20-60'ında plevra efüzyonu görülür, bunların çoğunluğu reaktif parapnömonik efüzyondur ve antibiyoterapi ile düzelir, ancak onların %5-10'unda ampiyem gelişebilir (13).

Viral Pnömoniler

Üst ve alt solunum yolları enfeksiyonlarına neden olan geniş bir mikroorganizma grubunun neden olduğu, toplumda yaygın olarak görülen enfeksiyonlardır. Ancak virütik ajanın tesbitine yönelik testlerdeki kısıtlılıklar nedeniyle, literatürdeki oran gerçekte olandan daha düşük tahmin edilmektedir. Influenza virus, parainfluenza virus, respiratuar sinsitiyal virus (RSV), Adenovirus, ve Human metapneumovirus (HMPV) en yaygın TGP'e neden olan etkenlerdir. Avian influenza virus (H5, H7 ve H9), ağır akut solunum sendromu koronavirus (severe acute respiratory syndrome coronavirus/ SARS-CoV-1), Orta Doğu solunum sendromu koronavirus (Middle East respiratory syndrome coronavirus/ MERS-CoV), ve en son COVID-19 virüsü gibi virüsler aynı zamanda büyük toplumsal salgınlara da neden olabilmektedir. Tüm bu hastalıklar başlangıç olarak hayvanlarda görülmesine rağmen zoonotik olarak kabul edilmezler. (27, 28).

Klinik seyir hastanın immün sistemi ile ilişkilidir. En sık gelişen komplikasyon eklenen bakteriyel enfeksiyonlardır. Radyolojik bulgular nonspesifiktir, tek başına tanı koydurucu değildir. Patolojik olarak trakeobronşit, bronşiolit ve pnömoniye neden olabilir. Trakeobronşitin genel olarak radyolojik bulgusu yoktur, bronşiolitte ise hava yolu obstrüksiyonuna bağlı fokal hiperaerasyon ve belirsiz sentrilobüler nodüller izlenebilir.

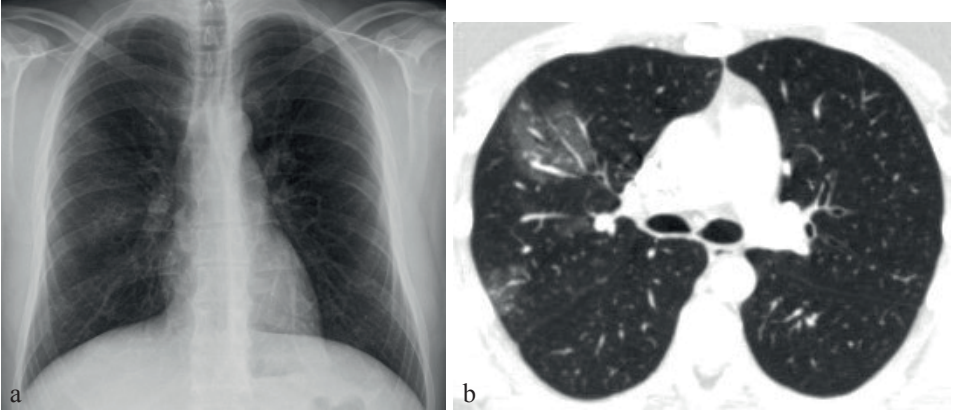
Viral enfeksiyonlarda radyolojik bulgulara dayalı ayırıcı tanı güçtür. Akciğer grafileri normal olabileceği gibi bilateral infiltrasyonlar da görülebilir. BT, buzlu cam dansitesi, interlobüler kalınlaşma gibi bulguların saptanmasında daha duyarlıdır ve hastalığın progresyonunu takip etmede önemlidir (29).

Influenza virüsleri *Influenza A*, *Influenza B*, *Influenza C* olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadır.

Influenza A pnömonisinde akciğer grafisinde genellikle alt loblarda konsolidasyonun eşlik ettiği bilateral retikülodümler opasiteler izlenir. BT'de ise, bilateral alt zonda baskın olarak konsolidasyon, diffüz buzlu cam dansitesi, plevra efüzyonu, kavitasyon, pnömosel ve lenfadenopati görülebilir (30).

Salgınlara neden olabilen ve mortalitesi yüksek H1N1 ve H1N5 virüsü ile gelişen pnömonilerde ise peribronkovasküler ve periferik, tek taraflı ya da bilateral buzlu cam dansitesi ve konsolidasyonlar izlenir. Bu olguların %25'inde ARDS ve %10'unda fibrozis görüldüğü bildirilmiştir, bu nedenle komplikasyon takibi önemlidir (27, 28).

Adenovirüsler ise çocuklarda solunum yolu enfeksiyonlarının %15'inden sorumludur. Bakteriyel pnömonilere benzer şekilde bilateral multifokal lobar ya da segmental buzlu cam dansitesi oluşturur. Herpes virüsleri de benzer görünüm oluşturur fakat efüzyon sıktır. Geç dönemde bronşektazi, bronşiolitis obliterans, tek taraflı hiperlüsent akciğer (Sawyer-James-Macleod sendromu) oluşturabilir. Akciğer grafisinde tek taraflı, hiperlüsent küçük akciğer görülür. Terminal ve respiratuar bronşiolerde hasara bağlı, ekspiryumda hava hapsi oluşur. BT'de hiperlüsent akciğerde azalmış vasküler yapı görülür (27).



Resim 7. a, b: İki gündür hırıltılı solunum, öksürük ve hemoptizi yakınması ile başvuran 35 yaşındaki erkek hastanın akciğer grafisinde, sağ akciğer orta zonda belirsiz hafif opasite mevcuttur (a). Pulmoner tronboemboli kuşkusu ile elde edilen pulmoner BT anjiyografi tetkikinde, sağ akciğer orta lob ve alt lobta yuvarlak formda multisegmenter alveoler paternde fokal buzlu cam atenüasyonu izlenmektedir. Bronşlar ve vasküler yapılar infiltrasyon alanı içine net izlenebilmektedir. Tomurcuklu dal ve rozet görünümleri de mevcut olup bronşiollelerin de etkilendiği görülmektedir (b). Kültürde İnfluenza B virüsü üremesi olmuştur.

Citomegalovirüs enfeksiyonlarında bilateral buzlu cam dansitesi ve konsolidasyonlar izlenir. Alveoler ve interstisyel patern görülebilir. *Epstein- Barr* virüsü enfeksiyonlarında lenfadenopati ve daha az sıklıkla interstisyel tutulum görülebilir.

RSV çocuklarda en fazla hastaneye yatma sebebidir. Tüm yaş gruplarında bronşiolitis pnömoni ve astım sebebidir. Hava yollarının etkilenmesine bağlı, bronş duvar kalınlaşmaları ve tomurcuklu dal görünümleri oluşur (27).

Bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde alt solunum yolu enfeksiyonu etkeni olarak HSV tip1 sıklıkla görülür, HSV tip2 daha nadirdir. Multifokal lobar ya da segmental buzlu cam dansitesi ve konsolidasyon görülür.

SARS-CoV-2

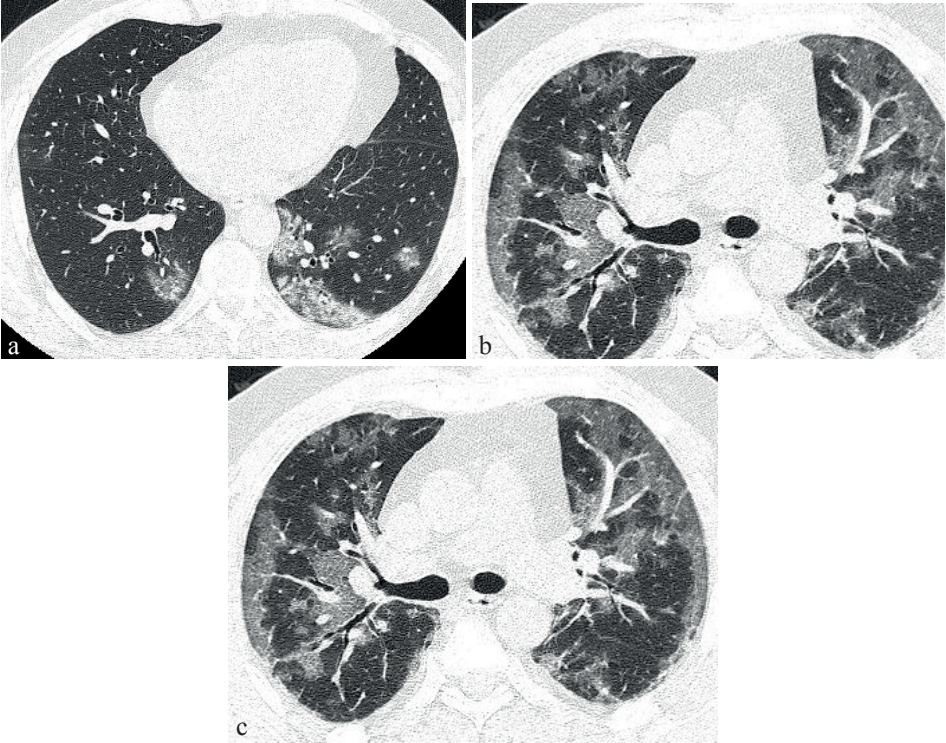
Korona virüsler, dünya genelinde salgınlara neden olan, primer olarak solunum yollarını etkileyen tek sarmallı, pozitif yönelimli RNA virüsleridir. Akut solunum yetmezliğine neden olan SARS-CoV-1 2002 ve 2003 yılında, MERS-CoV 2012 yılında dünya genelinde salgınlara neden olmuştur. 2019 yılında Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan ve COVID-19 olarak adlandırılan hastalığa neden olan SARS-CoV-2 virüsü ise çok daha fazla ülkeyi ve insanı etkilemiştir.

Diğer korona virüs enfeksiyonları gibi BT'de bilateral parankimal infiltrasyonlar izlenir. Literatürde sadece buzlu cam dansitesi en sık, buzlu cam dansitesi ve konsolidasyon ikinci sıklıkta yaklaşık %42 oranında, konsolidasyon ise daha az oranda görülür. Buzlu

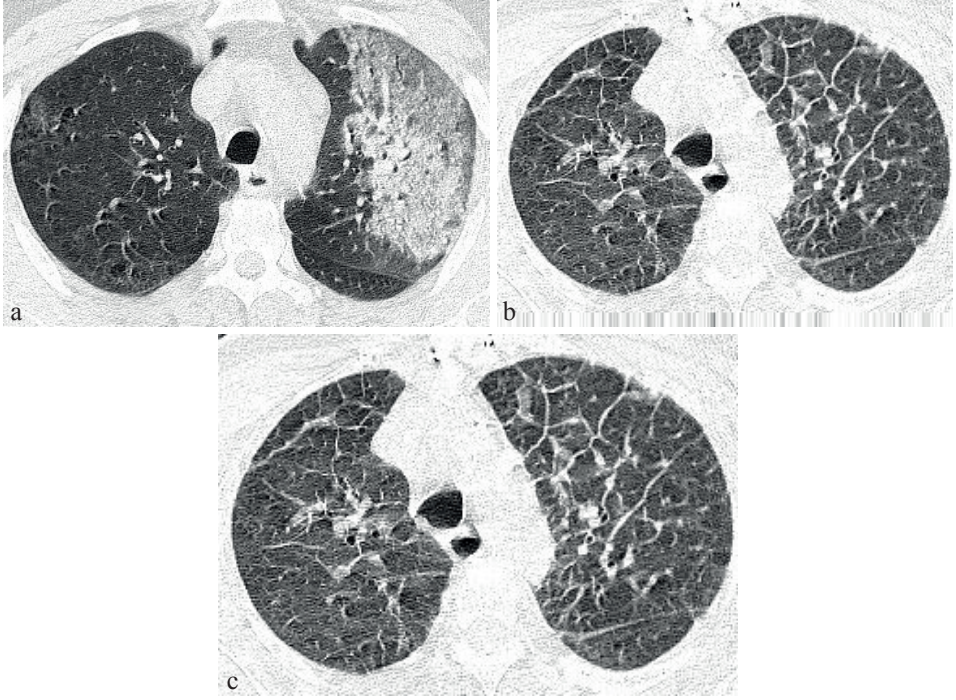
cam dansitesi SARS ve MERS'e göre daha siktir (31). MERS'te unifokal infiltrasyon, periferik alan ve alt lob tutulumu daha siktir (27, 28). SARS ve MERS'de ters halo bulgusu tanımlanmamıştır. Plevra tutulumu kötü prognozu gösterir.

COVID-19 pnömonisinde BT'nin duyarlılığı %60-98'dir (güven aralığı: %95-98) ve ileri evresinde oran yükselmektedir. Radyolojik bulgular 6-11 günden sonra ortaya çıkmaktadır. İlk 4 gün erken dönemdir. 5. ve 8. günler hastalığın ilerlediği dönemdir, buzlu cam dansitesi, kaldırım taşı görünümleri en sık bulgudur. Konsolidasyonlar hastalığın pik evresi olan 9.ve13. günde görülür ve 14. günden sonra da normal şartlarda rezolüsyon başlar.(32)

Radiological Society of North America ve Dutch Radiological Society, COVID-19 BT raporlarına standart getirmek amacıyla, konsensus kararı ile, CO-RADS (*COVID-19 Reporting and Data System*) olarak adlandırılan bir sınıflama geliştirmiştir. Bu sınıflamaya göre, periferik akciğer alanlarında bilateral multifokal buzlu cam dansitesi ve/veya konsolidasyon tipik bulgu olarak kabul edilmektedir. 103 çalışmadan 9907 hastanın dahil edildiği bir meta analizde konsolidasyon ile birlikte ya da izole buzlu cam



Resim 8. a, b, c: COVID 19 pnömonisinde bilateral, yuvarlak ya da üçgen formunda periferik multifokal odaklar şeklinde buzlu cam dansiteleri tipik bulgu olarak kabul edilmektedir (a, b). Yama tarzında santral ve periferik tutulum da sıklıkla görülmektedir. (c)



Resim 9. a,b,c: CO-RADS sınıflamasına göre, COVID-19 pnömonisinde BT tetkikinde, tek taraflı, buzlu cam dansitesi ya da konsolider formda lobar tutulum belirsiz olarak tanımlanmaktadır. (a,b). Nadir görülen, interlobüler septal kalınlaşma ise, radyolojik olarak “atipik” bulgu olarak kabul edilmektedir. (c).

dansitesi görülme oranı %77’dir. Konsolidasyon tek başına yaklaşık %36, buzlu cam dansitesi ile birlikte kaldırım taşı ya da izole retikülasyon %46, hava bronkogramı %42, yuvarlak formda konsolidasyon ya da buzlu cam dansitesi %38 sıklıkla izlenebilir. Halo bulgusu %26, bronş duvar kalınlaşması %15, atipik bulgulardan plevra kalınlaşması %33, pulmoner nodül %13, plevra efüzyonu %7, kavitezyon %1 sıklıkla görülebilir, %8 olguda BT normal olabilir. Olguların %77’sinde alt loblar tutulmuştur. %67 olguda periferik akciğer alanları tutulmuştur ve olguların %76’sında tutulum bilateraldir. Vasküler genişlemede tanımlanan bir bulgudur (32, 33).

Covid-19 pnömonisi ve İnfluenza pnömonisinin radyolojik olarak ayrılması zordur, her 2 grupta 45 hastanın karşılaştırıldığı bir araştırmada, COVID-19 da dağılım periferik subplevral alanlardadır, H1N1 de ise rastlantısaldır. . Mukus tıkaçları İnfluenza pnömonisinde daha sıktır (30).

NOT: Kullanılan radyolojik görüntüler için hastanemizden izin alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, et al. American Thoracic Society Guidelines for the Management of Adults with Community-Acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1730-54.
2. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200(7): e45-e67.
3. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. *Thorax* 2001; 56: 1-64.
4. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* 2009; 64: iii1-iii55.
5. Henshke CI, Yankelevitz DF, Wand A, Davis SD, Shiau M. Accuracy and efficacy of chest radiography in the intensive care unit. *Rad Clin N Am.* 1996; 34: 21-30.
6. Hagaman JT, Rouan GW, Shipley RT, Panos RJ. Admission chest radiograph lacks sensitivity in the diagnosis of community-acquired pneumonia. *Am J Med Sc.* 2009; 337(4): 236-40.
7. Guevarra K, Greenstein Y. Ultrasonography in the Critical Care Unit. *Curr Cardiol Rep* 2020; 22(11): 145.
8. McLoud TC, Boiselle PM. Pulmonary Infections in the Normal Host. *Thoracic Radiology.* 2010:80-120.
9. Bankier AA, MacMahon H, Colby T, Gevenois PA, Goo JM, Leung ANC, et al. Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging. *Radiology* 2024; 310(2): e232558.
10. Vilar J, Domingo ML, Soto C, Cogollos J. Radiology of bacterial pneumonia. *Eur J Radiol* 2004; 51: 102-13.
11. Olson G, Davis AM. Diagnosis and Treatment of Adults With Community-Acquired Pneumonia *JAMA* 2020; 323(9): 885-86.
12. Lewis EK, Lusk FB. Roentgen Diagnosis of Primary Atypical Pneumonia. *Radiology* 1944; 42(5): 425-34.
13. Dueck NP, Epstein S, Franquet T, Moore CC, Bueno J. Atypical Pneumonia: Definition, Causes, and Imaging Features. *Radiographics.* 2021; 41(3):720-741.
14. Jong EC, Stevens DL, eds. *Netter's Infectious Diseases.* Philadelphia, Pa: Elsevier/Saunders, 2012; 146-152.
15. Arnold SR, Jain S, Dansie D, Kan H, Williams DJ, Ampofo K, et al. Association of Radiology Findings with Etiology of Community Acquired Pneumonia Among Children from the Etiology of Pneumonia in the Community (EPIC) Study. *J Pediatr* 2023; 261: 113333.
16. GLIMP investigators. International prevalence and risk factors evaluation for drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *J Infect* 2019; 79(4):300-11.
17. Jay SJ, Johanson WG, Pierce AK. The radiographic resolution of *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *N Engl J Med* 1975; 293(16):798-801.
18. Okada F, Ando Y, Tanoue S, Ishii R, Matsushita S, Ono A, et al. Radiological findings in acute *Haemophilus influenzae* pulmonary infection. *Br J Radiol* 2012; 85(1010): 121-26.
19. Okada F, Ando Y, Honda K, Nakayama T, Ono A, Tanoue S, Maeda T, Mori H. Acute *Klebsiella pneumoniae* pneumonia alone and with concurrent infection: comparison of clinical and thin-section CT findings. *Br J Radiol.* 2010

20. Chandran S, Avari M, Cherian BP, Suarez C. COVID-19-associated Staphylococcus aureus cavitating pneumonia. *BMJ Case Rep* 2021; 14(6): e243726.
21. Tan MJ, Tan JS, Hamor RH, File TM Jr, Breiman RF. The radiologic manifestations of Legionnaire's disease: The Ohio Community-Based Pneumonia Incidence Study Group. *Chest* 2000; 117(2): 398-403.
22. Lanternier F, Ader F, Pilmis B, Catherinot E, Jarraud S, Lortholary O. Legionnaire's Disease in Compromised Hosts. *Infect Dis Clin North Am* 2017; 31(1): 123-35.
23. Hsu J, Hass A, Gingras M, Chong J, Costiniuk C, Ezer N, et al. Radiographic Features in Investigated for Pneumocystis Jirovecii Pneumonia: A Nested Case-Control Study. *BMC Infect Dis* 2020; 20(1): 492.
24. Tärnvik A, Berglund L. Tularaemia. *Eur Respir J* 2003; 21(2): 361-73.
25. Lee N, Qureshi ST. Other viral pneumonias: coronavirus, respiratory syncytial virus, adenovirus, hantavirus. *Crit Care Clin* 2013; 29(4): 1045-68.
26. Voloudaki AE, Kofteridis DP, Tritou IN, Gourtsoyiannis NC, Tselentis YJ, Gikas AI. Q fever pneumonia: CT findings. *Radiology* 2000; 215(3): 880-83.
27. Cozzi D, Bicci E, Bindi A, Cavigli E, Danti G, Galluzzo M, et al. Role of Chest Imaging in Viral Lung Diseases. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18(12): 6434.
28. Das KM, Lee EY, Al Jawder SE, Enani MA, Singh R, Skakni L, et al. Acute Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus: Temporal Lung Changes Observed on the Chest Radiographs of 55 Patients. *Am J Roentgenol* 2015; 205: W267-274.
29. Ajlan AM, Quiney B, Nicolaou S, Müller NL. Swine-Origin Influenza A (H1N1) Viral Infection: Radiographic and CT Findings. *Am J Roentgenol* 2009; 193: 1494-99.
30. Lin L, Fu G, Chen S, Tao J, Qian A, Yang Y, Wang M. CT Manifestations of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia and Influenza Virus Pneumonia: A Comparative Study. *Am J Roentgenol* 2021; 216: 71-9.
31. Wang Y, Dong C, Hu Y, Li C, Ren Q, Zhang X, et al. Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. *Radiology*. 2020; 296(2): E55-E64.
32. Zarifian A, Nour MG, Akhavan R A, Rezayat AA, Oskooei RR, Abbasi B, et al. Chest CT findings of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A comprehensive meta-analysis of 9907 confirmed patients. *Clin Imaging*. 2021; 70: 101-10.
33. Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga T, Quarles van Ufford H, Stöger L, Beenen L, Geurts B, Gietema H, Krdzalic J, Schaefer-Prokop C, van Ginneken B, Brink M; COVID-19 Standardized Reporting Working Group of the Dutch Radiological Society. CO-RADS: A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having COVID-19-Definition and Evaluation. *Radiology*. 2020 Aug;296(2)

ÜST SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI

Uzm. Dr. Bilge Salık

S.B.Ü İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi S.U.A.M

Giriş

Üst solunum yolları burun, paranasal sinüsler, nazofarenks, orofarenks ve larenks başta olmak üzere baş ve boyunda yer alan ve toraksın üzerinde bulunan anatomik oluşumları içerir. Erişkinlerde yılda ortalama 2-4 kez, çocuk yaş grubunda her yıl ortalama 6-10 kez kadar görülebilen üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE) genellikle kendi kendini sınırlar ve nadiren komplikasyonlara yol açar (1). ÜSYE ile ilişkili etiyolojik ajanlar arasında virüsler, bakteriler, mikoplazma ve mantarlar yer alır. Bazen başlangıçta sadece viral bir enfeksiyon varken izlemde bakteriyel özellik kazanır veya birden fazla etyolojik ajan aynı anda izole edilebilir. Solunum yolu enfeksiyonları okulların açıldığı ve kapalı mekanların kalabalık olduğu sonbahar ve kış aylarında daha sık görülür. Solunum yolu enfeksiyonları semptomatolojilerine ve anatomik tutulumlarına göre gruplandırılır. Akut üst solunum yolu enfeksiyonları, soğuk algınlığı, farenjit, epiglottit ve laringotrakeiti içerir. Bu enfeksiyonlar genellikle kendi kendini sınırlayan niteliktedir, ancak epiglottit ve laringotrakeit çocuklarda ve küçük bebeklerde ciddi hastalık tablosuna neden olabilir.

Soğuk Algınlığı

Soğuk algınlığı, tüm solunum yolu enfeksiyonları arasında en yaygın görülen hastalıktır ve hastaların sağlık kuruluşuna başvurması yanında iş ve okul devamsızlıklarının da önde gelen nedenidir. Çoğu soğuk algınlığına virüsler neden olur. Rinovirüs en yaygın etkindir, 100'den fazla serotipi vardır ve yetişkinlerdeki soğuk algınlığının en az %25'inin nedenidir. Koronavirüsler vakaların %10'undan fazlasından sorumlu olabilir. Parainfluenza virüsleri, respiratuar sinsityal virüsü (RSV), adenovirüsler ve influenza virüslerinin tümü soğuk algınlığı sendromu ile ilişkilendirilmiştir. Görülme sıklığının mevsimsel değişkenlik göstermektedir. Soğuk algınlığının %30-%40'ının nedeni belirlenmemiştir.

Virüslerin solunum mukoza epitelini istila ettiği düşünülmektedir, ancak bu hücrelerde gerçek bir tahribat ve/veya dökülmenin varlığı veya siliyer aktivite kaybının olup olmaması organizmaya bağlıdır. Hem lökosit infiltrasyonu hem de protein ve immünooglobulin dahil olmak üzere burun salgılarında bir artış vardır; bu durum soğuk algınlığının bazı belirtilerinden sitokinlerin ve çeşitli bağışıklık mekanizmalarının sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Patojenler genellikle damlacık ve temas yoluyla bulaşır. Küçük partikül çapına sahip virüsler havada bir saat asılı kalabilir. 1 metreden az hareket

eden ve 10 mikrometreden büyük partiküllü virüsler konjunktiva ve nazal mukozaya inokule olabilirler. Hastanın elleri ve kullandığı eşyalar ile virus transferi gerçekleşebilir. İnokulasyon sonrasında patojene karşı fiziksel ve mekanik bariyerler ile humoral ve hücrel immuniteye ait koruyucu mekanizmalar devreye girer. Nazal vestibüldeki silialar, mukus tabakası ve mukosilier aktivite fiziksel ve mekanik bariyerlere örnek olarak verilebilir. Waldeyer halkasına ait lenfoid dokular, mukozada bulunan humoral immuniteye ait immunglobulinler ve hücrel immunité elemanları diğer bir savunma mekanizmalarıdır. Ayrıca normal florada bulunan mikroorganizmalar da bu patojenlerin çoğalmasını engellemektedir. Bu savunma karşısında patojenlerin ürettiği toksinler, proteazlar ve adezyon molekülleri bulunmaktadır. İnokulasyon sonra enfeksiyon bulgularının başlangıcına kadar geçen süreye inkubasyon periyodu denir ve etkene göre değişkenlik gösterir. Örneğin; Rinovirus, İnfluenza ve Parainfluenza virüsler, Streptokok için bu süre 1-5 gün, Epstein-Barr virüs (EBV) için 4-6 haftadır. Bu süreç sonrasında klinik semptomlar görölmeye başlar (2). 48-72 saatlik bir kuluçka döneminin ardından hem yetişkinlerde hem de çocuklarda klasik burun akıntısı ve tıkanıklığı, hapşırma, boğaz ağrısı ve öksürük ortaya çıkar. Semptom ve yayılma süresi patojene ve hastanın yaşına göre değişir. Hastalığın yayılmasında kapalı ve kalabalık ortam etkili olur. Bulaşma enfekte kişinin kullandığı eşyalar (mendil, tabak, çatal vs.) ile temas ya da hapşırık ve öksürük aracılığıyla damlacık enfeksiyonu yoluyla mikroorganizmaların göz, burun ve ağız mukozasına nakli ile gerçekleşir. 24-48 saat süren hafif ateş, kırınglık, iştahsızlık, üşüme ve titremeden oluşan prodrom dönemini takiben şiddetli seröz vasıflı rinore, boğazda yanma ve öksürük ortaya çıkar. Gözlerde kızarıklık gibi konjonktivit bulguları, seste kabalaşma, burun tıkanıklığı, koku ve işitmede geçici kayıplarla baş dönmesi gelişebilir . Nadiren sinüzit ve orta kulak iltihabı gibi komplikasyonlar takip edebilir. Soğuk algınlığı tanısı genellikle semptomlara ve ateş yüksekliğine dayanır. Alerjik rinitin aksine nazal sekresyonlarda eozinofiller yoktur. Kesin tanı için virüsleri izole etmek mümkün olsa da bu nadiren yapılır. Komplike olmayan soğuk algınlığının tedavisi genellikle semptomatiktir. Dekonjestanlar, ateş düşürücüler, oral sıvı alımı ve yatak istirahati genellikle yeterlidir. Bulaşıcılığı önlemenin en iyi yolu faaliyetlerin kısıtlanması ve ellerin iyi yıkanmasıdır (2). Fizik muayenede nazal ve orofarengeal mukozada hiperemi ve sekresyon, servikal lenfadenopati bulunabilir. Sekonder bakteriyel enfeksiyonun eklenmesi, nazal akıntının mukoid, sarı-yeşil renge dönmesi, ateş yüksekliği ve diğer klinik bulguların artması ile anlaşılır. Normalde 7-10 gün içinde kendiliğinden sonlanan hastalıkta %0.5-5 akut sinüzit gelişebilir (4). Çocuklarda %20 oranında bakteriyel akut otitis media'ya yol açabilir (5). Bu tür komplike olgularda enfeksiyon alt solunum yollarına yayılabilir, bronşit ve pnömoniye yol açabilir. Aynı zamanda astım atakları ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) alevlenmesinde rol oynarlar (6).

Influenza

Grip, her yıl dünya nüfusunun %5-20'sini etkileyen, özellikle risk gruplarında ciddi seyirli hastalığa ve ölümlere neden olabilen, geniş halk kitlelerini etkilediği için halk sağlığı açısından da özel önemi olan bir enfeksiyon hastalığıdır. Mevsimsel grip dünya çapında her yıl 3-5 milyon ağır hastalık tablosuna ve yaklaşık 250.000-500.000 ölüme yol

açmaktadır. Aşılama bu hastalıktan korunmak için bilinen en etkili yoldur (7). Ortalama iki günlük (1-4 gün) inkübasyon süresini takiben ve nezleyle göre daha ani başlangıçlı ve daha belirgin ateş yüksekliği, kırgınlık, öksürük, iştahsızlık, baş ağrısı, kas ve eklem ağrıları ile ortaya çıkan bir klinik tablodur. Bulaşıcılığı yüksektir, öksürük veya hapsirik yoluyla damlacık enfeksiyonu ile ya da kullanılan eşyaya temasla bulaşır. Enfekte hasta semptomların ortaya çıkışından bir gün öncesi ile hastalığın seyri sırasında beşinci güne kadar bulaştırıcıdır. Semptomlar 3-7 günde iyileşirken öksürük iki hafta kadar devam edebilir. Pnömoni (viral veya bakteriyel), sinüzit, otitis media, altta yatan pulmoner veya kardiyak hastalıkların alevlenmesi gibi komplikasyonlara yol açabilir. Ayrıca ensefalopati, perikardit, transvers miyelit, miyokardit, miyozit ve Reye sendromu gelişebilir. Özellikle küçük çocuklarında febril nöbetler ve MRSA'ya bağlı ölümler bildirilmektedir. Şiddetli enfeksiyonlarda İnfluenza pnömonisi ortaya çıkabilir, solunum sıkıntısı, hipoksi, hipotansiyon ve interstisyel infiltrasyon izlenebilir. Yüksek risk gruplarında (5 yaş altındaki özellikle 2 yaşın altındaki çocuklar, 65 yaş ve üzerindeki, uzun süre aspirin tedavisi alanlar, 18 yaştan küçük bireyler, gebeler, KOAH ve kardiyovasküler hastalık, malignite, renal yetmezlik, diabetes mellitus, hemoglobinopati ve immunsupresyonu olanlar ve huzurevinde kalanlar) bu komplikasyonlar sık olarak izlenmektedir. Sonbahar ve kış mevsiminde ortaya çıkan enfeksiyon Nisan sonu ve Mayıs ayında pik yapabilir. Ülkemizde her yıl 50 bin hastanın grip ile ilgili komplikasyonlar nedeniyle hastaneye yatırıldığı ve 9 bin kişinin de grip ile ilişkili hastalıklar nedeniyle hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir (8). Dünya çapında mevsimsel epidemilerde nüfusun %10-15'i etkilenirken, 3-5 milyon olguda hastalık ağır seyrederek ve yaklaşık yıllık 500.000'e varan ölümlere yol açar (9). Küçük yaş çocuklarda sık görülürken komplikasyonlara özellikle 65 yaşın üzerindeki yaş grubunda da rastlanır.

Etyolojide Ortomiksovirus ailesine ait olan İnfluenza virusu rol oynamaktadır. A, B ve C olmak üzere üç türü vardır. A ve B tipleri insanlarda epidemiler yaparlar. A tipi virus hemaglutinin (HA) ve nöraminidaz (NA) adı verilen iki önemli yüzey glikoproteinine göre alt gruplara ayrılır (10). İnfluenza A virüsünün bilinen 16 HA alt grubu ve 9 NA alt grubu vardır. A tipi salgınlarda (pandemi) ortaya çıkar. Bu şekilde 20. yüzyılda 1918, 1957, 1968 ve 1977 yıllarında olmak üzere dört pandemi meydana gelmiştir. H1N1 influenza virusu 2009 yılının Mart ve Nisan aylarında Meksika'da başladıktan sonra önce Amerika ve Kanada sonra da tüm dünyaya yayılmıştır (8).

Tedavide istirahat, bol sıvı alınması, solunum yollarının nemlendirilmesi ve semptomatik tedavi yer alır. Semptomların giderilmesinde günde üç kez oral 80 mg pseudoefedrin, günde iki kez her bir burun deliğine iki defa %0.05 topik oksimetazolin ve oral antihistaminik (bromfeniramin, klorfeniramin, klemastin) ajanlar kullanılabilir. Mevsimsel şiddetli ve komplike influenza olgularının tedavisi ve kemoproflaksisinde oseltamivir, zanamivir, amantadin ve rimantadin kullanılabilir. Nöraminidaz inhibitörleri, antiviral tedavinin temelini oluşturur. Tedavi sırasında oseltamivir direnci nadir olsa da görülebilir. Zanamivir, çoğu oseltamivire dirençli varyantlar için etkindir. Oral rimantadin ve amantadin tedavisi komplike olmamış İnfluenza A enfeksiyonlarında ateş ile sistemik ve solunum semptomlarının sürelerini 1-2 gün kısaltır ve iyileşmeyi hızlandırır. Erişkinlerde amantadin ve rimantadin 5 gün oral yolla günde iki kez 100 mg, oseltamivir de 5 gün

günde iki kez oral 75 mg önerilir. Zanamivir inhalasyon yolu ile günde iki kez 10 mg uygulanabilir.

Rinosinüzit

Akut rinosinüzit, insidans ve prevalansı giderek artmaktadır. Sinüzit burun ve paranasal sinüs mukozasının inflamatuvar durumudur. Paranasal sinüsler maksiller, frontal, etimoidal ve sfenoidal olmak üzere dört bölgededir. Rinit ve sinüzit semptomları benzer olduğu ve sinüzit olan bir hastada genellikle rinitte bulunduğu için “sinüzit” yerine “rinosinüzit (RS)” terimi kullanılır (11,13,14). Hastalığın süresine göre akut ve kronik sinüzit olarak sınıflandırılır (15). Sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonlarının komplikasyonu olarak gelişebilir. Rinit burunda iritasyon, akıntı ve günde en az bir saat süren tıkanıklık ile karakterize mukozal inflamatuvar bir hastalıktır. Sinüzitte paranasal sinüslerin mukozal inflamatuvar hastalığıdır (18). *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *S.aureus* ve *Moraxella catarrhalis* akut bakteriyel rinosinüzitte en sık görülen bakterilerdir. Akut viral rinosinüzitte en sık görülen virüsler Rhinovirüs, Adenovirüs, İnfluenza virüsü ve Parainfluenza virüsüdür (19). Akut tonsillofarenjit posterior farinks ve tonsillerin iltihabı ile karakterize, yaygın bir hastalıktır (19). Farenjit olgularının yaklaşık %75’ine virüsler neden olur. Rinovirüs, Koronavirüs, Adenovirüs, İnfluenza virüsü, Parainfluenza virüsü, Cocksackievirüs, Herpes simpleks virüsü, EBV, Sitomegalovirüs ve insan immün yetmezlik virüsü gibi virüsler farenjit ile ilişkilendirilmiştir. Lancefield sınıflandırılmasına göre A grubu β -hemolitik streptokok olarak da bilinen *Streptococcus pyogenes* etiyolojik tanı ve spesifik tedavi gerektiren bir ajandır (19).

Vazomotor ve alerjik rinit sinüzit gelişiminin öncüsü olabilir. Nazal septumun deviasyonu nedeniyle sinüs ostiumunun tıkanması, yabancı cisimlerin, poliplerin veya tümörlerin varlığı sinüzit gelişimine zemin hazırlayabilir. Maksiller sinüslerin enfeksiyonu diş çekimleri veya enfeksiyonun üst dişlerin köklerinden yayılmasını takip edebilir. *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *M. catarrhalis* akut sinüzitten sorumlu en yaygın bakteriyel ajanlardır. *S.aureus*, *S.pyogenes*, gram negatif ve anaeroblar da sorumlu olabilir. Kronik sinüzitte genellikle aerobik ve anaerobik organizmalar bir arada bulunur. Orbital ve/veya yaşamı tehdit edebilecek intrakranial komplikasyonlar tedavi edilmeyen veya bağışıklığı baskılanmış hastalarda tedavi edilemeyen rinosinüzit tablosunda ortaya çıkabilir (12,14). Viral akut sinüzitler 7-10 gün içinde, bakteri kaynaklı sinüzitler daha uzun sürede iyileşme gösterir. Sinüzit için anatomik, immünojenik ve çevresel etkenlerin risk faktörü olduğu bildirilmiştir.

Patogenez

Virüs veya bakteri enfeksiyonları sinüslerdeki siliyer aktivitenin bozulmasıyla mukus salgısının artmasına neden olur. Bu durumda paranasal sinüs ostiumunda tıkanma ve drenajda bozulma meydana gelir. Sinüs boşluklarında bakterilerin çoğalması ile mukus mukopürülan eksudaya dönüşür ve oluşan bu eksuda daha fazla ödem, epitelyal tahribat ve ostiumda tıkanıklığa neden olur. Akut sinüzit kronikleştiğinde mukozal kalınlaşma meydana gelir, mukosel ve polip oluşumu ortaya çıkabilir.

Klinik bulgular

Sinüzitte en sık maksiller ve etmoid sinüsler etkilenir. Frontal sinüsler daha az sıklıkla etkilenir ve sfenoid sinüsler nadiren etkilenir. Etkilenen sinüs üzerinde ağrı, basınç hissi ve hassasiyet mevcuttur. Halsizlik ve düşük dereceli ateş de ortaya çıkabilir. Fizik muayenede nazal mukoza genellikle ödemli ve hiperemik olarak izlenir.

Komplike olmayan kronik sinüzitte pürülan burun akıntısı görülür, bölgesel ağrı veya hassasiyet olmayabilir. Sinüs mukozasındaki kalınlaşma ve sıvı seviyesi genellikle röntgen filmlerinde veya manyetik rezonans görüntüleme de görülür.

Mikrobiyolojik Tanı

Akut sinüzitte tanı klinik bulgularla konulur. Burun sürüntüsünden kültür alınabilir. Kronik sinüzitte sinüs grafisi ve dikkatli bir dış muayenesi gerekebilir. Mikrobiyolojik tanı için antral ponksiyon ile elde edilen sinüs örneklerinden bakteri kültürü yapılabilir.

Önleme ve Tedavi

Bölgesel ağrı için analjezikler ve nemli ısı ile semptomatik tedavi ve sinüs drenajını teşvik etmek için bir dekonjestan yeterli olabilir. Antimikrobiyal tedavi için amoksisilin-klavulanat veya sefalosporin gibi beta-laktamaz dirençli bir antibiyotik kullanılabilir. Spesifik önleyici prosedürler mevcut değildir. Enfeksiyöz ve/veya alerjik rinitin tedavisi ve sinüs ostiyumunun tıkanmasının önlenmesi veya cerrahi tedavi yapılabilir. Maksiller sinüslerin ikincil enfeksiyonunununa neden olabilecek üst dişlerin kök apseleri uygun biçimde tedavi edilmelidir.

Otitis Media

Otitis media timpanik kaviteyi çevreleyen mukozanın ve bazen bu mukozanın altında bulunan periostun enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan bir nedene bağlı olabilen enflamasyonudur. Timpanik kavitedeki bu enflamasyon temporal kemik içindeki havalı boşlukların birbiriyle devamlılık göstermesinin doğal sonucu olarak östaki tüpünü ve mastoid hava hücrelerini de ilgilendirmektedir. Hastalık süresi esas alınarak akut, subakut ve kronik otitis media olarak tanımlanabilir. Klinik semptom ve bulguları 3 haftadan daha az bir süreden beri varsa akut, 4-8 haftadan beri varsa subakut, 9 hafta veya daha uzun süreden beri varsa kronik otitis mediadan söz edilmektedir (20). Akut otitis media her yaşta insanı etkileyebilir ancak, ağırlıklı olarak bebeklerde ve çocuklarda görülür. Akut otitis media için en önemli etiolojik faktör üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Küçük çocuklarda daha sık görülmesinin en önemli nedeni de daha sık geçirilen üst solunum yolu enfeksiyonları ve östaki tüpündeki gelişimsel farklılıklardır. ÜSYE'nin büyük kısmı viral olmasına karşın, AOM bakteriyel bir enfeksiyondur. Östaki tüpü nazofarengeal bölümünde mukoza timpanik kavitedeki mukosilyer sistemin bir devamıdır. Östaki tüpünün mukosilyer aktivitesinin ödem, tümör veya negatif intratimpanik basınçla etkilenmesi enfeksiyonun farenks yoluyla timpanik kaviteye yayılmasına ve AOM gelişmesine neden olur. Ayaktan tedavi alan erişkinlerde *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* otitis medianın en sık görülen nedenleridir (21). Normalde hava ile dolu olan orta kulak

boşluğu enfeksiyon, enflamasyon ya da östaki disfonksiyonu nedeni ile sıvı ile dolabilir. Akut Otitis media tanısında orta kulakta sıvı varlığı söz konusudur. Çocuklarda östaki tüpü erişkinlere göre daha kısa, daha geniş ve daha horizontal seyirlidir ve bu durum orta kulağın yetersiz ventilasyonuna ve nazofarengeal sekresyonların reflüsüne neden olur. (22).

Orta kulak hastalıklarında hasta ve çevre ile ilişkili risk faktörleri söz konusudur. Bir yaşından önce geçirilmiş AOM atağı rekürrens önemli bir göstergesidir. Hasta ile ilişkili diğer risk faktörleri erkek cinsiyet, genetik predispozisyon, yarı damak gibi kraniofasyal anomaliler, immün yetmezlik ve adenoid hipertrofidir. Orta kulak hastalığı riskini arttıran çevresel faktörler arasında düşük sosyoekonomik durum, tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu, sonbahar ve kış mevsimi, sigara dumanı maruziyeti ve pasif içicilik sayılabilir (23).

Larenjit

ÜSYE'nun bir parçası olarak ortaya larenjit boyunda orta hatta, dil kökü ile trakea arasında yer alan, kıkırdak çatı üzerine membranlar, ligamanlar ve kaslardan oluşmuş larinksin inflamasyonudur. Larinks, fonasyon, solunum ve alt solunum yollarının korunması görevini üstlenmiştir. Larinksin enfeksiyöz hastalıkları solunum yolu tıkanıklığına sebep olabilir. Virüsler, bakteriler veya alerjen maruziyeti inflamasyonu tetikleyebilir.

Larenjitte boğaz ağrısı, öksürük, boğuk veya kısık ses, nefes darlığı, yutma güçlüğü ve hırıltı gibi semptomlar ortaya çıkar (24). Akut larenjit birkaç hafta içinde spontan iyileşebilir, kronik larenjitte semptomlar daha uzun sürebilir. Ses istirahati, soğuk buhar inhalasyonları, sigara ve alkolün yasaklanması gibi destekleyici tedaviler uygulanabilir. Mukolitik tedaviler verilebilir ancak bazı hastalarda öksürük kodein kullanmayı gerektirecek kadar şiddetli olabilir. Muayene sırasında pürülan akıntı ve sekresyon görülürse bakteriyel bir ajanın enfeksiyona neden olabileceği düşünülmeli ve antibiyoterapi uygulanmalıdır. Larenjit kronikleşirse geri dönüşümsüz hasara yol açabilir. Larenjitten korunmak için solunum yolları enfeksiyonlarından korunmak, hijyen kurallarını uygulamak, enfekte kişilerle teması önlemek gerekir (24).

Larenksin otoimmün bozuklukları da akut enflamatuar hastalıkları taklit edebilir. Akut enfeksiyonlarda basit larenjit ile daha ciddi seyirli olan krup ve epiglottit açısından kronik enfeksiyonlarda ise malignite açısından dikkatli olmak gerekir. Kronik larenjitlerin etiolojisinde persistan irritasyon sebebi olabilecek nedenler araştırılmalıdır. Sigara, pürülan sinüzit veya diğer solunum yolu enfeksiyonları, gaz ve duman maruziyeti, gastroözefagial reflü, kötü ses kullanımı ve ağızdan solunum irritasyon sebebi olabilir. Alkol gibi vokal kord mukozasında vazodilatasyona sebep olan maddeler submukozal ödem ve hemoraji için predispozisyon yaratabilir. Bunların dışında kısa boy ve şişmanlık gibi yapısal durumlar, diabet, hipotiroidi, A vitamini yetersizliği gibi metabolik durumlar kronik larenjit gelişimini kolaylaştırabilir. Larenks mukozası iki çeşit epitelle döşelidir; subglottik bölge silyalı respiratuar epitel ve kord vokal skuamöz epitel ile döşelidir. Kronik hiperplastik larenjite (KHL) epitelde metaplazi ya da keratinizasyon gelişir. KHL malignite ile ilişkilidir, epitelde malign transformasyon veya karsinom ile birlikte

hiperplastik değişiklikler görülebilir. KHL'de pakidermi, keratozis, lökoplaki gibi antiteler tanımlanmıştır. Pakiderminin prealign olmadığı ancak keratozis ve lökoplakinin maligniteye dönüşebileceği kabul edilir (25).

Krup - Larengeotrakeobronşit

Krup özellikle çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonu esnasında başlar. Öncelikle subglottik bölge etkilense de üst solunum yollarının büyük bir kısmını tutar. En sık etken Parainfluenza virüs 1, 2, 3 ile İnfluenza A'dır. RSV, Rhinovirüs, Adenovirüs ve hatta enterovirüsler de krupa neden olabilirler. Ateş, havlar tarzda öksürük ve solunum güçlüğü ile ortaya çıkar. Genelde kış mevsiminde yılda bir defa atak şeklinde ortaya çıkar. Ayırı tanıda gastroözefageal reflü, laringeal stenoz ve konjenital anomaliler mutlaka düşünülmelidir. Subglottik bölgedeki ödemin derecesine göre krupun ciddiyeti değişkendir. Subglottik mukozada inflamasyonun azalmasını sağlamak ve sekresyonların atılımını kolaylaştırmak için buhar veya nemlendirilmiş hava ile tedavi uygulanabilir. Kardiyovasküler yan etkiler göz önünde bulundurularak nebulizatörle rasemik epinefrin ve solunum sıkıntısının derecesine göre steroid verilebilir. İntramuskuler veya oral yolla 0,6 mg/kg deksametazon ve nebulizatörle 2 mg budezonid tercih edilebilir. Tedaviye yanıtız olgularda entübasyon veya trakeotomi gerekebilir (26).

KAYNAKLAR

1. Proud D. Upper airway viral infections. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21(3): 468-73.
2. Kirkpatrick GL. The common cold. *Prim Care* 1996; 23(4): 657-75.
4. Ramadan HH. Pediatric sinusitis: update. *J Otolaryngol* 2005; 34 Suppl 1: 14-7.
5. Heikkinen T, Ruuskanen O, Ziegler T, Waris M, Puhakka H. Shortterm use of amoxicillin-clavulanate during upper respiratory tract infection for prevention of acute otitis media. *J Pediatr* 1995; 126: 313-6.
6. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO global initiative for chronic obstructive lung disease. (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1256-76.
7. Influenza (Seasonal), Fact sheet [homepage on the Internet]. World Health Organization [updated November 2016; (cited 20 February 2016)]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>
8. Hacımustafaoğlu M. Pandemik 2009 H1N1 influenza enfeksiyonları. *Türk Ped Arş* 2010; 45: 31-6
9. World Health Organization WHO factsheet 211: influenza; 2003. www.kliniktipdergisi.com 43
10. Clem A, Galwankar S. Seasonal influenza: Waiting for the next pandemic. *J Glob Infec Dis* 2009; 1:51-6.
11. Ebell MH, McKay B, Dale A, Guilbault R, Ermias Y. Accuracy of Signs and Symptoms for the Diagnosis of Acute Rhinosinusitis and Acute Bacterial Rhinosinusitis. *Ann Fam Med* 2019; 17(2): 164-72.
12. Karaca, N. Sinüzit Patojenlerinin Uçucu Yağ ve Bileşenlerle İnhibisyonu. Eskişehir Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi. 2015.

13. Dykewicz MS, Hamilos DL. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(2 Suppl 2): 103-15.
14. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012; 50(1): 1-12.
15. Dar AK, Lone AH. Demographic Study of Sinusitis in Patients Visiting Govt. Unani Hospital Srinagar and Ayush Centres in Kashmir. *Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences* 2013; 21:3, 115-8.
16. Hoxworth JM, Glastonbury CM. Orbital and intracranial complications of acute sinusitis. *Neuroimaging Clin N Am* 2010; 20(4): 511-26.
17. Searyoh K, Lubbe D. Complications of rhinosinusitis. *South African Family Practice* 2018; 60(5): 17-20.
18. Aring AM, Chan MM. Acute rhinosinusitis in adults. *American Family Physician* 2011; 83(9): 1057-63.
19. Anjos LM, Marcondes MB, Lima MF, Mondelli AL, Okoshi MP. Streptococcal acute pharyngitis. *Rev Soc Bras Med Trop* 2014; 47(4): 409-13.
20. Schwartz LE, Brown RB. Purulent otitis media in adults. *Archives of Internal Medicine* 1992; 152(11): 2301-304.
21. Celin SE, Bluestone CD, Stephenson J, Yilmaz HM, Collins JJ. Bacteriology of acute otitis media in adults. *JAMA*. 1991; 266(16):2249-52.
22. Rosenfeld RM, Bluestone CD, editors: Evidence-based otitis media, ed2, Hamilton, Ontario, 2003, BC Decker
23. Ramakrishnan K, Sparks RA, Berryhill WE. Diagnosis and treatment of otitis media. *American family physician* 2007; 76(11): 1650-58
24. Reveiz L, Cardona AF. Antibiotics for acute laryngitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(5):CD004783.
25. Farmer TL, Wohl DL. Diagnosis of recurrent intermittent airway obstruction ("recurrent croup") in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001; 110 (7 Pt 1): 600-5.
26. Stroud RH, Friedman NR. An update on inflammatory disorders of the pediatric airway: epiglottitis, croup, and tracheitis. *Am J Otolaryngol* 2001; 22(4): 268-75.

BRONŞİTLER (AKUT-KRONİK)

Uzm. Dr. Görkem Vayısoğlu Şahin¹, Doç. Dr. Filiz Güldaval²

¹Ankara Atatürk Sanatoryum EAH, İş ve Meslek Hastalıkları Kliniği

²SBÜ İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi EAH, Göğüs Hastalıkları Kliniği

AKUT BRONŞİT

Akut bronşit, üst hava yolu enfeksiyonlarından beş günden uzun süren öksürük semptomuyla ayrılan, bronşiyal ağacın geçici ve sınırlı inflamasyonu olarak tanımlanmaktadır. Genellikle viral üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben izlenmekte olup, sonbahar ve kış mevsiminde sıklığı artmaktadır (1).

Etiyoloji

En sık üst solunum yolu enfeksiyonuna neden olan viral ajanlar tarafından meydana gelmektedir. İnfluenza A ve B, Parainfluenza, Respiratuar Sinsityal Virüs (RSV), Adenovirüs, Corona virüs, Rinovirüs ve insan Metapnömovirüs sıklıkla izlenen etkenlerdir. Akut bronşit vakalarının yaklaşık %10 veya daha azında bakteriyel patojenler rol oynar. *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* ve *Bordetella pertusis* sık tanımlanan bakterilerdir (2) (**Tablo 1**). Alerjenler, hava kirliliği, küflü ortam ve kimyasal maddeler gibi ek faktörler de akut bronşiti tetikleyebilir (3). Sonbahar ve kış aylarında özellikle influenza virüslerinin prevalansının artışı ve kapalı ortamların daha kalabalık oluşu solunum yolu enfeksiyonlarının hızla yayılmasına yol açar. Ayrıca sigara içme öyküsü, kirli bölgelerde yaşama, kalabalık yaşam koşulları ve önceden astım öyküsü gibi risk faktörleri de akut bronşit gelişimine katkıda bulunur (4).

Klinik ve Tanı

Hastaların başvurmasına neden olan en önemli semptom öksürüktür ve genellikle bir ile üç hafta arasında devam eder. Medyan sürenin ise 18 gün olduğu belirtilmektedir

Tablo 1. Akut bronşitte sık görülen etkenler

Virüsler	Bakteriler
İnfluenza A ve B	<i>B. pertusis</i>
Parainfluenza	<i>M. pneumoniae</i>
Coronavirüsler	<i>C. pneumoniae</i>
Rinovirüs	
Adenovirüs	
RSV	
Human metapnömovirüs	

(5). Halsizlik, öksürüğe eşlik eden beyaz veya sarı renkli balgam, nefes darlığı, hırıltılı solunum ise diğer sık görülen şikayetlerdendir. Başlangıçta üst solunum yolu enfeksiyonu şeklinde başlayan durum öksürüğün uzaması, şiddetini artırması ile akut bronşiti düşündürmelidir. Uzun süreli veya kuvvetli öksürme, genellikle kendi kendini sınırlayan göğüs duvarı veya substernal kas-iskelet sistemi ağrısına yol açabilir (4).

Fizik muayenede wheezing ve oskültasyonla öksürük sonrası kaybolabilen ronküsler tespit edilebilir. Bronş hiperreaktivasyonu ve bronkospazm nedeni ile solunum fonksiyon testinde (SFT) FEV₁ kaybıyla obstrüksiyon saptanabilir (5).

Tanı tipik olarak detaylı bir anamnez ve fizik muayene sonrası kapsamlı değerlendirmeyle klinik olarak konulur. Pnömoniye düşündüren klinik bulguları veya Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olmayan hastalarda akut bronşitten şüphelenilmelidir. Vital bulguları normal olan tipik olgularda ileri tetkik ve inceleme önerilmez. Ancak 38°C ve üstü ateş yüksekliği, taşikardi (100/dk ve üstü), taşipne (solunum sayısı >24/dk), solunumsal muayenede pnömoni düşündüren raller gibi bulgular, 75 yaş üzeri veya nörobilişsel bozukluğu olan hastalarda ayırıcı tanıda pnömoni düşünülmeli gerekli ileri incelemeler yapılmalıdır (6). Akciğer grafisi, akut öksürüğü olan hastaların çoğunda tedaviyi değiştirmemektedir, istenmesindeki en önemli neden pnömoniye dışlamaktır. Akut bronşitte akciğer grafisinde spesifik patoloji görülmemekle birlikte bazen bronşiyal duvar kalınlaşmasını gösteren interstisyel işaretlerin artışı izlenebilir (7).

Hastaların çoğunda tedaviyi değiştirmeyeceği için mikrobiyolojik testlerle spesifik patojen araştırılması rutin olarak önerilmemektedir. Özellikle influenzanın artış gösterdiği aylarda ateş yüksekliği, öksürük, miyalji, halsizlik şikayetleri ile başvuran hastalarda influenza testi pozitifliği saptanabilir. İnfluenza döneminde semptom başlangıcından sonraki 48 saat içinde hem öksürük hem de ateşin varlığı, influenza enfeksiyonunun güçlü bir göstergesidir. Komorbiditesi olan komplikasyon riski yüksek hastalarda antiviral tedavi başlanıp yakın takip etme olanağı sağladığı ve sonuçların lokal sürveyans verilerini elde etme veya enfeksiyon kontrol önlemlerini uygulamada yardımcı olacağı durumlar için test istenebilir (8).

Veterinerlik çalışanları gibi hasta hayvanlara maruz kalan hastalarda veya immün yetmezliği olan hastalarda; uzun süreli öksürüğün nadir bir nedeni olan *Bordetella bronchiseptica*'nın test edilmesi gerekli olabilir. Tanı için altın standar torganizmanın kültürüdür. *B. bronchiseptica* için test yapılırken bulaş riski açısından özel taşıma ve kültür ortamlarının kullanılması tercih edilmeli ve bu organizmadan şüphelenildiğinde laboratuvarlar önceden bilgilendirilmelidir (8).

Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda akut bronşitin en sık görülen semptomu olan öksürükle seyredilen pnömoni, KOAH alevlenmeleri, astım, öksürük varyant astım, postnazal drip sendromu, gastroözefagial reflü, Anjiotensin-konverting enzim (ACE) inhibitörü kullanımı, akciğer kanseri, kalp yetmezliği ve çevresel etkenlere maruziyet düşünülmelidir (1).

Pnömoni: Ateş, takipne, taşikardi, fizik muayenede işitilen ral, özellikle ileri yaş hastalarda görülebilen mental durum değişiklikleri pnömoni tanısını akla getirmelidir. Akut bronşitten ayrımı öncelikli olarak akciğer grafisi ile yapılır (4).

Postnazal drip sendromu (PNDS): En sık izlenen semptomları sık boğaz temizleme ihtiyacı, öksürük ve burun akıntısıdır. Soğuk algınlığı, alerjik rinit, enfeksiyon sonrası rinit, rinosinüzit ve çevresel iritan maddeler PNDS'ye neden olabilir. Orofarenks muayenesinde sekresyon ve kaldırım taşı görüntüsü olabilir. Paranazal bilgisayarlı tomografi sinüs doluluğunu, mukozal kalınlaşmayı ve hava-sıvı seviyesini gösterebilir. Mevsimsel alerjik rinit tanısında ise deri prick testleri yardımcı olabilir (9).

Astım: Nefes darlığı, hırıltılı solunum, gece artan öksürük, göğüste sıkışma hissi gibi semptomların belirgin olduğu, zaman içinde semptomların şiddetinde değişkenlik görülen ve değişken ekspiratuar hava akımı kısıtlaması ile karakterize hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Yakın zamanda alerjen veya iritan maddeye maruziyet, viral enfeksiyon veya egzersizin tetiklemesi astımı düşündürmelidir. Önceden astım tanısı olmayan hastalarda özellikle yakın zamanda viral enfeksiyon öyküsü varlığında akut bronşitle ayrımı zor olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada, beş yıl içinde iki veya daha fazla bronşit atağı geçiren hastaların %65'inin hafif astım olduğu gösterilmiştir (10). Bilinen astım tanısı olan hastalarda, tepe ekspiratuar akım hızının kullanılması, astım alevlenmesi ve akut bronşit ayırımında yardımcı olur. Astım tanısı yoksa anamnez ve aile öyküsünü detaylıca sorgulamak, hastayı takip etmek, kontrolde SFT'ni tekrarlamak tanı ayırımında fayda sağlayabilmektedir (8).

Öksürük varyant astım: Nefes darlığı ve hırıltı olmaksızın görülen tek semptom öksürüktür. SFT'nin normal ve bronş provakasyon testinin pozitif olması, toz, koku, kimyasal maddelere maruziyetin öksürüğü artırması "öksürük varyant astım" tanısını akla getirmelidir (11).

Gastroözofageal Reflü (GÖR): En sık izlenen belirtileri midede yanma, regürjitasyon ve disfaji olmakla beraber öksürük, hastaların bir kısmında tek semptom olarak görülebilir (5).

ACE inhibitörü kullanımına bağlı öksürük: ACE inhibitörleri hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliği tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Yan etki olarak kuru, persistan öksürük sık görülmektedir. Tedavi öncesi öksürük anamnezi olmayan, tedaviye başladıktan sonra 6 hafta içerisinde ortaya çıkan öksürük şikayetinde akla gelmelidir. Öksürük ilacın ilk dozundan sonra saatler içinde ortaya çıkabileceği gibi ilaca başladıktan haftalar veya aylar sonra da ortaya çıkabilir. Genellikle ilaç kesildikten sonra 1-4 hafta içinde geriler fakat bazı hastalarda 3 aya kadar uzayabilir. İlacın kesilmesi ile öksürük şikayetinin düzelmesi tanıyı kesinleştirir ve en etkili tedavi yöntemidir (10).

Akciğer kanseri: Diğer nedenler göz önüne alındığında öksürüğün nadir görülen bir sebebidir. Hastanın sigara ve ailede akciğer kanseri öyküsü, hemoptizi, göğüs ağrısı, ses kısıklığı, hava yolunda darlık düşündüren wheezing, solunum seslerinde azalma öksürük semptomuna eşlik ediyorsa malignite açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (5).

Bronşiyal hiperreaktivite: Hava yollarının egzersiz, toz, duman, kimyasal iritan ve alerjen maddeler gibi fiziksel, kimyasal ve farmakolojik uyarılara karşı verdiği anormal yanıtıdır. Hava yolu aşırı duyarlılığı olan kişilerin bronkokonstrüktör yanıtı minimal uyarı karşısında bile olmakta ve sıklıkla uzamış öksürükle seyretmektedir. Astımın temel patolojisinde yer almakla birlikte alerjik rinit, KOAH, alt ve üst solunum yolu enfeksiyonları sonrası da görülebilmektedir (12). Atopi başta olmak üzere hava yolunun inflamasyonu, çapındaki azalma, duvar kalınlığı ve geçirgenliğindeki artışa neden olan humoral ve nöral değişiklikler patofizyolojide rol almaktadır (13).

Tedavi

Akut bronşit genellikle kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır ve tedavisi semptomatiktir. Bol sıvı alımı, istirahat, sigaranın bırakılması, nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar, nazal dekonjestanlar gibi destek tedaviler de öneriler arasındadır. Dekstrometorfan gibi antitussif ajanlar (kodeinli veya kodeinsiz), kronik bronşit semptomlarını yönetmedeki etkinliklerine ve soğuk algınlığıyla ilişkili öksürük üzerine yapılan çalışmalardan elde edilen verilere dayanarak öksürüğü baskılamak için sıklıkla kullanılır. Bağımlılık geliştirme potansiyeli açısından kodein tedavisinde dikkatli olunmalıdır (4). Etkinlik veya güvenlik kaygıları nedeniyle akut bronşitle ilişkili öksürük için ibuprofen, oral kortikosteroidler veya bitkisel ilaçların rutin olarak kullanılması önerilmemektedir. Mukolitik kullanımı da akut bronşitte önerilmemektedir. Uzamış öksürük ve hırıltılı solunum nedeni ile tedaviye eklenen beta-2 agonistlerin etkinliği ise tartışmalı olup yapılan çalışmalarda özellikle yapısal akciğer hastalığı olmayan hastalarda belirgin bir katkısı görülememiştir (15, 16). Ancak enfeksiyon ortadan kalkmış durumda iken bronş hiperreaktivasyonuna bağlı uzamış öksürükte inhaler glukokortikoid kullanımı önerilmektedir (17).

Akut bronşitte ampirik antibiyotik kullanımı rehberlerde önerilmemektedir (6, 18, 19). Hastanın kronik akciğer veya kalp hastalığı gibi komorbiditeleri, immün yetmezlik durumu, ileri yaş, sekonder pnömoni gibi risk faktörleri komplike akut bronşit açısından göz önünde bulundurulmalıdır. Akut bronşite bağlı gelişebilen en sık komplikasyonlar **Tablo 2**'de belirtilmiştir.

B. pertusis'in neden olduğu bakteriyel bronşitte (boğmaca hastalığı) ise iki haftadan uzun süren, nöbetler halinde gelen öksürük ve sonrasında kusma görülebilmekte, özellikle okul ve kışla gibi yerlerde salgınlara yol açabilmektedir. Böyle bir durumda kültür ve PCR çalışılmalı, makrolid grubu antibiyotikler tedaviye eklenmelidir. Uzun süreli öksürüğü olan olgularda bildirilen boğmaca hastalığı oranı %1-12 arasında değişkenlik

Tablo 2. Akut Bronşite Bağlı Gelişebilecek Komplikasyonlar

Sekonder Pnömoni
ARDS
Semptomların Kronikleşmesi
Spontan Pnömotoraks
Spontan Pnömomediastinum

göstermektedir (20-22). Sonuç olarak, komplikasyonsuz akut bronşit vakalarında antibiyotiklerin maliyeti, direnç gelişimi riski ve oluşabilecek yan etkiler nedeniyle akılcı antibiyotik kullanımına yönelim göz önünde bulundurularak gereksiz kullanımdan kaçınılmalıdır.

Takip

Genellikle hastaların çoğunluğu 1-3 hafta içerisinde komplikasyonsuz olarak iyileşirler. Yeni başlayan ateş yüksekliği, nefes darlığı, pürülan balgam, hemoptizi, 4 haftayı aşan sürede devam eden semptomlar mevcutsa gelişen komplikasyonlar veya yanlış teşhis açısından hasta tekrardan değerlendirilmelidir.

Korunma

Çocukların boğmacaya karşı aşılınması, riskli grupların yıllık influenza aşılarını yaptırmaları, sigara kullanımının önlenmesi, çevresel kirletici ajan ve alerjenlere maruziyetin azaltılması akut bronşite yakalanma riskinin azaltılması açısından önem taşımaktadır.

KRONİK BRONŞİT

Kronik bronşitin klasik tanımı; birbirini takip eden iki yıl boyunca en az 3 ay süren kronik öksürük ve balgam üretimidir. Aktif veya pasif sigara içicilik önemli nedenlerin başında gelmekte ve sıklıkla kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tanılı bireylerde izlenmektedir (24).

Etiyoloji

En önemli risk faktörü sigara içimidir. Endüstriyel kirleticiler, sis, duman, kimyasal madde maruziyeti de kronik bronşit gelişimini tetikleyebilir. Özellikle genç yetişkinlerde kullanımı yaygınlaşan e-sigara, kronik bronşit gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (23). Bakteriyel ve viral enfeksiyonların genellikle akut bronşite neden olduğu görülse de bu ajanlara tekrarlayan maruziyetler kronik bronşite neden olabilir. Viral etkenlerden İnfluenza A ve B, bakteriyel ajanlardan ise *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Mycoplasma pneumoniae* sıklıkla tespit edilmiştir (24). Kronik bronşit için başka bir risk faktörü olan gastroözefajial reflü, asit kaynaklı mukozal hasara sekonder nöral refleksiyle bronkokonstrüksiyona ve mide içeriği aspirasyonu ile enfeksiyonlara yol açabilmektedir (25, 26).

Epidemiyoloji

Yetişkinlerde görülme sıklığı %3,4 ile %22 arasında değişkenlik göstermektedir. Bu geniş aralıktaki prevalansın, kronik bronşitin değişen tanımları veya bronşektazili hastaların da dahil edilmesinden kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Son çalışmalara göre görülme sıklığı yaşla birlikte artar. KOAH hastalarında prevalans daha yüksek olup %74'ü bulabilmektedir (27). Obstrüktif olmayan, sigara öyküsü mevcut 4900 hastanın dahil edildiği bir çalışmada kronik bronşit oranı %12,2 olarak bildirilmiştir (28). Amerika Birleşik Devletleri'nde 18 yaş üstünde kronik bronşit yaklaşık 9 milyon kişide tespit

edilmiştir (29). Kronik bronşitin artan prevalansının artan yaş, tütün kullanımı, mesleki maruziyet ve sosyoekonomik durumla ilişkili olduğu düşünülmektedir (30).

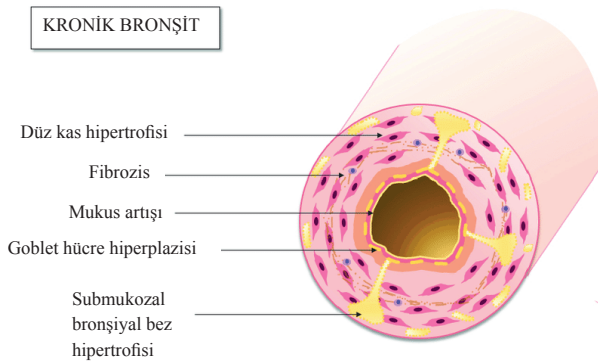
Patofizyoloji

Patofizyolojide enfeksiyöz ve toksik süreçlere yanıt olarak gelişen; goblet hücrelerindeki artmış mukus üretimi, CD8+ T hücre, makrofaj ve nötrofil aktivasyonu, interlökin-8, koloni stimüle edici faktör ve diğer pro-inflamatuar sitokinlerin serbest kalması ve epitelyal yeniden yapılanma rol oynamaktadır. Tüm bu süreç ve kollapsa neden olabilen yüzey geriliminin değişmesi nedeniyle öncelikle küçük hava yollarından başlamak üzere hava yolu obstrüksiyonu gelişir (31, 32).

Kronik bronşitli hastalarda astım olanların aksine süreçte eozinofiller yer almaz. Çevresel iritanların solunum epitelinden aşırı mukus sekresyonuna yol açmak gibi pek çok etkisinin lokal salınan IL-13 gibi T hücre sitokinleri tarafından yönlendirildiği düşünülmektedir. Sigara dumanına maruziyet sonucu artış gösteren nötrofil elastaz MUC5AC ve müsin geninin transkripsiyonu epidermal büyüme faktör reseptör yollarının sinyali ile aktive olmaktadır. Bronş mukozasında genellikle mononükleer hücrelerden oluşan, bazen nötrofillerin de yer aldığı inflamasyon bulunur. Bronşitin alevlenmesinde dokudaki nötrofil yoğunluğunda artış izlenir. Bazı çalışmalarda bu yoğunluk miktarının hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğunu tespit edilmiştir (33). Kronik bronşitin akut alevlenmesinde bronşiyal mukozada hiperemi ve ödem izlenir, mukosilyer aktivite azalır. Bu durum da yine küçük hava yollarındaki obstrüksiyon nedeniyle hava yolu akımının azalmasına yol açar (24).

Klinik ve Tanı

Kronik bronşitte en sık izlenen semptom öksürük olup hastaların yarısında produktifdir. Balgamın rengi enfeksiyon açısından yol gösterici olabileceği gibi tek başına anlamlı veya kesin bir gösterge değildir. Ateş sık görülmemekle birlikte varlığı akut enfektif



Resim ?. (Scarlata S, Finamore P, Meszaros M, Dragonieri S, Bikov A. The Role of Electronic Noses in Phenotyping Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Biosensors (Basel). 2020 Nov 11;10(11):171.)

Tablo 3. KOAH gibi alt hava yolu patolojileri

Ayrırcı Tanı
Akut Sinüzit
Kronik Sinüzit
Bakteriyel Farenjit
Gribal enfeksiyon
Akut Bronşit
Bronşiyolit
Bronşektazi
Astım
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

bir durumu düşündürür. Halsizlik, uzun süren öksürüklere bağlı kas ağrıları hastalarda görülebilir (24, 27).

Tanı klinik bulgular, detaylı anamnez ve diğer olası hastalıkları dışlayarak konulur. Ayrırcı tanıda en sık akla gelmesi gereken patolojiler sinüzit, farenjit, influenza gibi üst hava yolu hastalıkları ile bronşit, bronşiyolit, bronşektazi, astım, KOAH gibi alt hava yolu patolojileridir (**Tablo 3**). Özellikle pnömoniye dışlamak için istenen akciğer grafisi ve SFT yol gösterici olabilir. Kronik bronşitteki hava yolu obstrüksiyonu FEF_{25-75} ve FEV_1 'de azalma olarak kendini gösterebilir. Yaklaşık 4.000 kişiyi 12 yıl boyunca takip eden bir çalışmada, hırıltılı solunum, öksürük, nefes darlığı ve balgam gibi kronik bronşit semptomu olan olgularda FEV_1 'de düşüş daha fazla izlenmiştir (34). Uluslararası bir kohortta, başlangıçta akciğer fonksiyon değerleri normal olan ve 12 yıl boyunca takip edilen 5002 hastadan kronik öksürüğü veya balgamı olanlarda hava akımı obstrüksiyonu gelişme riskinin neredeyse iki kat arttığı gösterilmiştir (35).

Mortalite artışı ile kronik bronşitin ilişkisine pek çok çalışmada değinilmiştir. Otuz yılda hastaneye yatan hastaların incelendiği bir çalışmada; kronik bronşit semptomları olan olguların ortalama yıllık hastanede yatış gününün, kronik bronşit olmayanlara göre neredeyse iki kat daha yüksek olduğu tespit edilmiş ve kronik bronşitin tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarının artmasıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir (36).

KOAH ve Kronik Bronşit

Kronik bronşit yalnızca solunum fonksiyonlarındaki kayıpla değil aynı zamanda KOAH riskinde artış ile de ilişkilidir. GOLD 2024'te de KOAH ve kronik bronşit arasındaki ilişkinin üzerinde özellikle durulmuştur. KOAH hastalarında yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda kronik bronşit prevalansının %27-35 arasında olduğu belirtilmiştir (37).

KOAH tanılı hastalarda artmış kronik bronşit prevalansı ile ilişkili faktörler; erkek cinsiyet, genç yaş, daha fazla sigara kullanım öyküsü, daha ağır hava yolu obstrüksiyonu, kırsal bölgede ikamet, mesleksi maruziyet, toz, kimyasal ve biyomas yakıtlar, ev içi ısınma ve pişirme araçları olarak tanımlanmıştır (37-39).

Bir çalışmada KOAH GOLD Evre II-IV hastaları kronik bronşiti olan (n= 290) ve kronik bronşiti olmayan (n= 771) olarak iki gruba ayrılmış, kronik bronşiti olanların daha genç yaşta, daha fazla paket-yıl sigara öyküsüne sahip ve alevlenme oranlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (38). İlerlemiş amfizemli hastalarda kronik bronşit varlığının artmış hospitalizasyon ve mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (40).

KOAH'da kronik bronşitin mevcut olması hali; akciğer fonksiyonlarının kötüleşmesi, sağlık durumunun bozulması, egzersiz kapasitesinde azalma, alevlenme sıklığının artması gibi önemli sonuçlarla ilişkilendirilmektedir (39).

Tedavi

Tedavideki asıl amaç hastanın semptomlarını azaltmak, yaşam kalitesini arttırmak, alevlenmelerin önüne geçmek ve solunum fonksiyon kaybını azaltıp hastalığın progresyonunu yavaşlatmaktır. Farmakolojik ve nonfarmakolojik olarak düzenlenmesi önerilen tedavinin başlıca hedefleri aşırı mukus salgısını azaltmak ve inflamasyonu kontrol altına almaktır.

Farmakolojik tedaviler

1. Bronkodilatör tedavi: Kısa ve uzun etkili beta adrenerjik reseptör agonistleri (kısa ve uzun etkili bronkodilatör ajanlar- SABA ve LABA), hava yolu lümen çapını ve siliyer fonksiyonu artırarak mukus drenajını destekler (32). İpratropium bromür gibi kısa etkili ve tiotropium gibi uzun etkili muskarinik antagonistler (kısa ve uzun etkili antimuskarinik ajanlar- SAMA ve LAMA), siklik guanozin monofosfatın (cGMP) hücre içi konsantrasyonunu azaltır, bu da akciğerdeki düz kas kontraktilesini azaltarak, bronkokonstriksiyon ve mukus sekresyonunun önüne geçer. Hem LABA' lar hem de LAMA' lar akciğer fonksiyonunu, dispneyi ve yaşam kalitesini olumlu yönde etkiler. Yapılan çalışmalar, LABA' larla siliyer atım hızının ve dolayısıyla mukosiliyer klirensin arttığını, LAMA 'larla ise alevlenmelerin ve öksürüğün azaldığını göstermiştir (27).
2. Glukokortikoidler: İnflamasyonu azalttığı, goblet hücresi ve müsin gen ekspresyonunu azaltarak mukus üretimini baskıladığı, mukosiliyer klirensi arttırdığı gösterilmiştir. İnhaler ve sistemik olarak kullanılabilen glukokortikoidler alevlenmeleri azaltır, hayat kalitesini iyileştirir. Fakat özellikle uzun süreli ve sistemik kullanımında osteoporoz, peptik ülser, diyabet ve hipertansiyonun regülasyonunun bozulması, miyopati gibi önemli yan etkileri nedeni ile yakın takip, lüzum halinde ve dikkatli kullanım gerektirmektedir.
3. Antibiyotikler: Kronik bronşit tedavisinde rutin olarak önerilmemektedir. Ancak belirli hasta grubunda, makrolid grubu antibiyotiklerin immünmodülatör, antiinflamatuvar ve antibakteriyel özelliklerinden dolayı etkili olabileceği gösterilmiştir. Sık alevlenen, sigarayı bırakmış, kronik bronşit fenotipindeki KOAH hastalarında azitromisin kullanımıyla yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Ancak bakteriyel direnç artışı, QT aralığının uzaması, işitme testinde azalma izlenebilen yan etkilerindedir.

4. Mukoaktif ajanlar: Ekspektoranlar, mukolitikler, mukokinetikler ve mukoregülatuar ilaçları kapsamaktadır. Bu ajanların amaçları aşırı mukus salgısını azaltmak ve mukus klirensini arttırmaktır (41). İçlerinde en yaygın kullanılan ve en bilinen olan N-asetilsistein (NAC), glutatyonun sentezini artırarak ve müsin disülfür bağlarının bölünmesi yoluyla mukus viskozitesini azaltan antioksidan ve antiinflamatuvar bir ajandır. Bir diğer sık kullanılan ajan olan erdostein, bakteri fimbriyasındaki disülfid bağını kırarak bakterinin mukozaya adezyonunu önleyen, antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklere sahip, daha yakın zamanda geliştirilmiş bir mukoaktif ilaçtır (42). Erdostein, NAC, karbosteine'in alevlenmeleri azaltabileceği ve sağlık durumunda iyileşme sağladığı bildirilmiştir (43).

Nonfarmakolojik Tedaviler

En önemli farmakolojik olmayan müdahale sigarayı bırakmaktır. Sigarayı bırakmak goblet hücresi hiperplazisini azaltır, mukosilyer fonksiyonu iyileştirir ve hava yolu hasarının azalmasına neden olur. Hastalığın progresyonunun yavaşlamasına yardımcı olur (24).

Diğer önemli etkenlerin başında hastanın eğitimi, sağlıklı beslenme alışkanlığı, özbakım ve düzenli fiziksel aktivite gelmektedir. Pulmoner rehabilitasyon da kronik bronşit tedavisinde üzerinde durulması gereken, hastaların semptomlarını azaltıp, egzersiz kapasitesini ve yaşam kalitesini arttırmayı hedefleyen hastaya özel düzenlenmiş uygulamalardır (44).

Girişimsel Tedaviler

Rutinde çok sık kullanılmamakla ve sınırlı merkezlerde yapılabilmeyle birlikte kronik bronşit tedavisinde kullanılan bazı girişimsel işlemler bulunmaktadır. Bunlardan biri olan ölçülü sıvı nitrojen kriyosprey, bronkoskop kanalından kriyosprey kateteri ile santral hava yollarına gönderilen sıvı nitrojen ile epitelde 0,1-0,5 mm derinlikte kriyo ablasyon yapılan bir yöntemdir. Bu tedavi ile sayıca artmış goblet hücreleri ve hipertrofik submukozal bezlerde tahribat sağlanır, rejenerasyon ile normal bronş epitel dokusunun oluşmasına yardımcı olunur (45).

Akciğer denervasyonu yönteminde de bronkoskopi ile parasempatik sinir iletimini bozmak için yüksek radyofrekans enerjili su soğutmalı bir kateter kullanılır ve atikolinerjik etki ile mukus üretimi ve bronş düz kaslarındaki tonus azalır. Bu düşünce ile düzenlenen tedavi yönteminde kalıcı bir antikolinerjik etki oluşturmak için ana bronşların etrafındaki parasempatik sinir liflerinin denervasyonu yapılır (46).

Balon tedavisi hava yollarından mukusun temizlenmesini, epitelin yenilenmesini ve bronşlarda dilatasyon sağlanmasını hedefleyen ve bronkoskopi ile yapılan bir tedavi yöntemidir. Balonun bronş lümenine yerleştirilip belirli bir basınç ve frekans altında şişirilip indirilmesi ile hiperplastik goblet hücrelerinin nekrotize edilerek aşırı mukusun drene edilmesi prensibine dayanır (47).

Yeni yöntemlerden faz 3 çalışmaları devam etmekte olan reoplasti bronş epiteline kısa süreli ve yüksek frekanslı elektrik enerjisi gönderilerek submukozal doku ve goblet hücrelerindeki patolojik yapının düzelmesini amaçlamaktadır (37).

Takip

Kronik bronşitin günümüzde kesin kür sağlayan bir tedavisi bulunmamaktadır. Sigara kullanımının azaltılmasını hedefleyen girişimler, hastaların yaşam tarzının değişimi, influenza ve pnömokok aşılması önem taşımaktadır.

Hastaların takibinde gelişebilecek progresyon, komplikasyon ve eklenebilecek komorbiditeler nedeni ile süreç birinci basamak hekimi, göğüs hastalıkları uzmanı, enfeksiyon hastalıkları uzmanı, radyoloji uzmanı, hemşireler ve solunum fizyoterapistlerinden oluşan multidisipliner bir ekiple yönetilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Wenzel RP, Fowler AA III. Clinical practice. Acute bronchitis. *N Eng J Med* 2006; 355: 2125-30.
2. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, Gilligan PH, et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis*. 2018;67:e1-e94.
3. Fisk WJ, Eliseeva EA, Mendell MJ. Association of residential dampness and mold with respiratory tract infections and bronchitis: a meta-analysis. *Environ Health*. 2010; 9: 72.
4. Singh A, Avula A, Zahn E. Acute Bronchitis. 2024 Mar 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 28846312.
5. Thomas MF Jr. Acute bronchitis in adults. In: Sexton DJ, editor. UpToDate [Internet]. 2019 Nov
6. Braman SS. Chronic cough due to acute bronchitis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129 (1 Suppl): 95S-103S.
7. Bushyhead JB, Wood RW, Tompkins RK, Wolcott BW, Diehr P. Theeffectofchestradiographs on the management and clinical course of patients with acute cough. *MedCare* 1983; 21: 661-73.
8. Polat G. Akut Bronşit. In: Sevinç C, Uzun O, editors. Solunum Acilleri. 1st ed. İstanbul: Türk Toraks Derneği; 2020.p.26-30.
9. Pratter MR. Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as post nasal drip syndrome): ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129(1 Suppl): 63S-71S.
10. Hallett JS, Jacobs RL. Recurrent acute bronchitis: the association with undiagnosed bronchial asthma. *Ann Allergy*1985; 55: 568-70.
11. Morice AH, McGarvey L, Pavord I; British Thoracic Society Cough Guideline Group. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax* 2006; 61 Suppl 1(Suppl 1): i1-24.
12. Cockcroft DW, Davis BE. Mechanisms of airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118(3): 551-9; quiz 560-1.
13. Opazo Saez AM, Seow CY, Pare PD. Peripheral airway smooth muscle mechanics in obstructive airways disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(3 Pt 1): 910-7.

14. Maden E, Özer F. Chronic Cough Due to Use of ACE Inhibitors. *Turkiye Klinikleri J Allergy-Special Topics* 2009; 2(1): 35-8
15. Smucny J, Becker L, Glazier R. Beta2-agonists for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD001726.
16. Becker LA, Hom J, Villasis-Keever M, van der Wouden JC. Beta2-agonists for acute cough or a clinical diagnosis of acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015(9): CD001726.
17. Gillissen A, Richter A, Oster H. Clinical efficacy of short-term treatment with extra-fine HFA beclomethasone dipropionate in patients with post-infectious persistent cough. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58(05): 223-32.
18. Smith MP, Lown M, Singh S, Ireland B, Hill AT, Linder JA, Irwin RS; CHEST Expert Cough Panel. Acute Cough Due to Acute Bronchitis in Immuno competent Adult Outpatients: CHEST Expert Panel Report. *Chest*. 2020 May;157(5):1256-1265.
19. Smith SM, Fahey T, Smucny J, Becker LA. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6(6): CD000245.
20. Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, Cooper RJ, Hickner JM, Hoffman JR, et al; American Academy of Family Physicians; American College of Physicians-American Society of Internal Medicine; Centers for Disease Control; Infectious Diseases Society of America. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of uncomplicated acute bronchitis: background. *Ann Intern Med* 2001; 134(6): 521-9.
21. Sayiner A, Polatlı M, Çöplü L. Türk Toraks Derneği Akut Bronşit ve KOAH ve Bronşektazi Alevlenmelerinde Antibiyotik Tedavisi Uzlaş Raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2009; 10: 1-7
22. Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, et al. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med* 2005; 353: 1555-63.
23. Balte PP, Chaves PHM, Couper DJ, Enright P, Jacobs DR Jr, Kalhan R, et al. Association of Non obstructive Chronic Bronchitis With Respiratory Health Outcomes in Adults. *JAMA Intern Med* 2020; 180(5): 676-86.
24. Widysanto A, Mathew G. Chronic Bronchitis. 2022 Nov 28. In: *Stat Pearls* [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 29494044.
25. Matheson MC, Benke G, Raven J, Sim MR, Kromhout H, Vermeulen R, et al. Biological dust exposure in the work place is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60(8): 645-51.
26. Barish CF, Wu WC, Castell DO. Respiratory complications of gastroesophageal reflux. *Arch Intern Med* 1985; 145(10): 1882-88.
27. Dotan Y, So JY, Kim V. Chronic Bronchitis: Where Are We Now? *Chronic Obstr Pulm Dis* 2019; 6(2): 178-92.
28. Martinez CH, Kim V, Chen Y, Kazerooni EA, Murray S, Criner GJ, et al; COPD Gene Investigators. The clinical impact of non-obstructive chronic bronchitis in current and former smokers. *Respir Med* 2014; 108(3): 491-9.
29. American Lung Association. COPD Trends Brief: Prevalence. *Trends in Lung Disease* (serial online) 2018. Available from: URL: <https://www.lung.org/research/trends-in-lung-disease/copd-trends-brief/copd-prevalence>
30. Ferré A, Fuhrman C, Zureik M, Chouaid C, Vergnenègre A, Huchon G, et al. Chronic bronchitis in the general population: influence of age, gender and socio-economic conditions. *Respir Med* 2012; 106(3): 467-71.
31. Burgel PR, Nadel JA. Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium. *Thorax* 2004; 59(11): 992-6.

32. Kim V, Criner GJ. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(3): 228-37.
33. Maitra A, Kumar V. Lung. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN, editors. *Robbins Basic Pathology*. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2007.p.479-539.
34. Sherman CB, Xu X, Speizer FE, Ferris BG, Weiss ST, Dockery DW. Longitudinal lung function decline in subjects with respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 855-59.
35. deMarcoR, AccordiniS, CerveriI, et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. *AmJRespir Crit Care Med* 2007; 175(1): 32-9.
36. Pelkonen MK, Notkola IK, Laatikainen TK, Jousilahti P. Chronic bronchitis in relation to hospitalization and mortality over three decades. *Respir Med* 2017; 123: 87-93.
37. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2024 Report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). <http://www.goldcopd.org>
38. Kim V, Han MLK, Vance GB, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: An analysis of the COPD Gene study. *Chest* 2011; 140(3): 626-33.
39. de Oca MM, Halbert RJ, Lopez MV, Perez-Padilla R, Tálamo C, Moreno D, et al. The chronic bronchitis phenotype in subjects with and without COPD: the PLATINO study. *Eur Respir J* 2012; 40(1): 28-36.
40. Kim V, Sternberg AL, Washko G, et al. Severe chronic bronchitis in advanced emphysema increases mortality and hospitalizations. *COPD* 2013; 10(6): 667-78
41. Rubin BK. The pharmacologic approach to airway clearance: mucoactive agents. *Respir Care*. 2002; 47(7): 818-22.
42. Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, Fontana G, Page C, Cicero AF, et al; RESTORE group; RESTORE study. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J* 2017; 50(4): 1700711.
43. Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database SystRev* 2015; (7): CD001287.
44. Arkhipov V, Arkhipova D, Miravittles M, Lazarev A, Stukalina E. Characteristics of COPD patients according to GOLD classification and clinical phenotypes in the Russian Federation: the SUPPORT trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 3255-62.
45. Godwin BL, Coad JE. Healing responses following cryothermic and hyperthermic tissue ablation. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng* 2009; 7181: 718103.
46. Slebos DJ, Shah PL, Herth FJF, et al; AIRFLOW-2 Study Group. Safety and Adverse Events after Targeted Lung Denervation for Symptomatic Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (AIRFLOW). A Multicenter Randomized Controlled Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 200(12): 1477-86.
47. Turan D, Çetinkaya E. Bronkoskopik Girişimsel Tedavi. In: Karadağ M, Erbaycu A, Akkoyunlu ME, editors. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA)*. Ankara: Dünya Tıp Kitabevi; 2022.p.108-23.

TOPLUMDA GELİŞEN PNÖMONİ

Dr. Öğr. Üyesi Damla Serçe Unat¹, Doç. Dr. Nigar Dirican²

¹İzmir Bakırçay Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

²S.B.Ü İzmir Şehir Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği

Giriş

Toplumda gelişen pnömoni (TGP), dünya çapında mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenidir. TGP'nin kliniği balgamlı öksürük ve ateşle seyreden hafif pnömoniden, sepsis ve solunum sıkıntısı ile karakterize ciddi pnömoniye kadar değişmektedir. Klinik özelliklerin geniş spektrumu nedeniyle TGP neredeyse tüm solunum yolu hastalıklarının ayırıcı tanısının bir parçasıdır. Bu bölümde immün sistemi yeterli olan yetişkinlerde TGP'nin epidemiyolojisi, patogenezi, mikrobiyolojisi, klinik özellikleri, tanısı ve yönetimine ilişkin bilgi verilecektir.

Tanımlar

TGP; Bilinen immün yetmezliği ve hastanede yatış öyküsü olmayan kişilerde toplumdan edinilmiş mikroorganizmalarla gelişen akciğer parankiminin enfeksiyonudur.

Nozokomiyal pnömoni, hastane ortamında edinilen akciğer parankiminin enfeksiyonudur, hem **hastanede gelişen pnömoniye (HGP)** hem de **ventilatörle ilişkili pnömoniye (VİP)** kapsar. **HGP,** hastaneye yatıştan ≥ 48 saat sonra edinilen pnömoniye, **VİP** endotrakeal entübasyondan ≥ 48 saat sonra edinilen pnömoniye ifade eder.

Sağlık hizmetiyle ilişkili pnömoni (SBİP), bakımevlerinde yaşayan, uzun dönem bakıma ihtiyacı olan, evde veya hastanede intravenöz tedavi alan ve diyalize giren hastalarda ortaya çıkan pnömonileri tanımlanmaktadır. SHİP tanımı, çoklu ilaca dirençli patojenlerle enfeksiyon riski taşıyan hastaları tanımlamak için kullanılmıştı. Ancak bu sınıflama ile uygun olmayan şekilde yaygın antibiyotik kullanımının arttığı gözlenmesi nedeniyle artık kullanılmamaktadır. Genel olarak, daha önce SHİP'li olarak sınıflandırılan hastalar, TGP'li hastalara benzer şekilde tedavi edilmelidir.

Epidemiyoloji

TGP, klinik pratikte sık görülen, özellikle yaşlı hastalar, sigara içenler ve eşlik eden hastalıkları olan kişiler için önemli morbidite ve mortalite nedenidir (1-3). Amerika Birleşik Devletleri'nde TGP, yılda 4,5 milyondan fazla ayaktan tedavi ve acil servis ziyaretine neden olmaktadır. Bu da tüm başvurular ile kıyaslandığında yaklaşık %0,4'üne karşılık gelmektedir (4). TGP, hastaneye yatışın ikinci en sık nedeni ve ölüm sebepleri arasında en sık görülen bulaşıcı hastalıktır (5). Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 100.000 nüfus başına yaklaşık olarak 650 yetişkin TGP nedeniyle hastaneye kaldırılmaktadır. Bu da her yıl 1,5 milyon TGP nedeni hastane yatışına karşılık gelmektedir (6).

Risk Faktörleri

İleri yaş, eşlik eden kronik hastalıklar, viral solunum yolu enfeksiyonu, hava yolu korumasının bozulması, sigara ve aşırı alkol kullanımı, kötü sosyal şartlar risk faktörleri arasında sayılabilir.

TGP riski yaşla birlikte artar (6,7). Amerika Birleşik Devletleri'nde 65 yaş ve üzeri erişkinlerde TGP nedeniyle yıllık hastaneye yatış insidansı yaklaşık 100.000'de 2000'dir (6,8). Bu rakam genel nüfustan yaklaşık üç kat daha fazla olup yaşlı yetişkin nüfusun %2'sinin her yıl TGP nedeniyle hastaneye yatırılacağını göstermektedir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık insidansı 100.000'de 5832 olan Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA), TGP ile hastaneye yatırılma açısından en yüksek riskli komorbiditedir (6). Diğer komorbiditeler arasında kronik akciğer hastalığının diğer formları (örn., bronşektazi, astım), kronik kalp hastalığı (özellikle konjestif kalp yetmezliği), inme, diyabet, malnütrisyon ve immün sistemi baskılayan durumlar yer alır (6,9,10).

Viral solunum yolu enfeksiyonları primer viral pnömonilere yol açabilir ve ayrıca sekonder bakteriyel pnömoniye zemin hazırlayabilir. Bu durum en fazla influenza virüsü enfeksiyonunda görülür.

Mide içeriğinin makrospirasyonu ve/veya üst solunum yolu sekresyonlarının mikrospirasyonu riskini artıran durumlar olan bilinç değişikliği (örn. felç, nöbet, anestezi, ilaç veya alkol kullanımı nedeniyle), özofagus lezyonları veya hareket bozukluğu nedeniyle disfaji gibi nedenler TGP'ye zemin hazırlar.

Sigara içmek, aşırı alkol kullanımı (örn. >80 g/gün) ve opioid kullanımı TGP için değiştirilebilir davranışsal risk faktörleridir (6,9,11,12).

Ayrıca, kalabalık yaşam koşulları (örneğin hapsedeler, evsiz barınakları), düşük gelirli ortamlar yaşamak ve çevresel toksinlere (örneğin solventler, boyalar veya benzin) maruz kalmak da risk faktörleri arasında yer alır (6,9,10,13).

Mikrobiyoloji

Streptococcus pneumoniae (*S. pneumoniae*) ve solunum virüsleri TGP hastalarında en sık tespit edilen patojenlerdir (7,14). Ancak vakaların büyük bir kısmında (hastane ortamında yapılan bazı çalışmalarda %62'ye kadar), kapsamlı mikrobiyolojik değerlendirmeye rağmen herhangi bir patojen saptanmamaktadır (7,15,16).

TGP'de en sık saptanan etkenler üç sınıfa ayrılabilir; tipik bakteriler, atipik bakteriler ve solunum yolu virüsleri

Tipik bakteriler;

- *S. pneumoniae* (en yaygın bakteriyel neden)
- *Haemophilus influenzae*
- *Moraxella catarrhalis*

SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI Patofizyoloji, Yönetim ve Korunma

- *Staphylococcus aureus*
- A Grubu *streptokoklar*
- Aerobik gram (-) bakteriler (örneğin, *Klebsiella spp.* veya *Escherichia coli* gibi Enterobacteriaceae)
- Mikroaerofilik bakteriler ve anaeroblar (aspirasyonla ilişkili)

Atipik bakteriler; “atipik” terimi, bu organizmaların beta-laktamlara karşı direncini, gram boyamada görüntülenemediğini veya geleneksel teknikler kullanılarak kültürde üretilmemesini ifade eder.

- *Legionella türleri*
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Chlamydia pneumoniae*
- *Chlamydia psittaci*
- *Coxiella burnetii*

Solunum yolu virüsleri

- Influenza A ve B virüsleri
- Koronavirüs 2 (SARS-CoV-2)
- Diğer koronavirüsler (örneğin, CoV-229E, CoV-NL63, CoV-OC43, CoV-HKU1)
- Rinovirüsler
- Parainfluenza virüsleri
- Adenovirüsler
- Solunum sinsityal virüs (RSV)
- İnsan metapnömovirüsü
- İnsan boca virüsleri

Bu patojenlerin göreceli prevalansı, konakçı risk faktörleri (örneğin sigara içme), coğrafya, pnömokok aşılama oranları, mevsime ve pnömone şiddetine göre değişir. Belirli epidemiyolojik maruziyetler aynı zamanda belirli bir patojenle enfeksiyon olasılığını da artırır. Kirli suya maruz kalma ve yakın zamanda konaklamalı seyahat *Legionella* enfeksiyonu, kuşlara maruz kalma *C. psittaci* enfeksiyonu, güneybatı Amerika Birleşik Devletleri'nde seyahat veya ikamet etme koksidioidomikoz, kötü dış hijyeni anaerobların neden olduğu pnömone riskini artırır. Bağışıklık sistemi zayıflamış hastalarda, olası patojenlerin yelpazesi mantar ve parazitlerin yanı sıra, daha az yaygın bakteriyel ve viral patojenleri de içerebilir.

Yukarıdaki liste TGP'nin en yaygın nedenlerinden bazılarını detaylarsa da 100'den fazla bakteriyel, viral, fungal ve paraziter neden rapor edilmiştir.

Mikrobiyoloji ile ilgili önemli gelişmeler

Hem TGP'ye neden olan patojenlerin dağılımı, hem de bu patojenlere ilişkin bilgilerimiz gelişmektedir. TGP anlayışımızı değiştiren ve yönetim yaklaşımları etkileyen temel gözlemler şunları içermektedir:

1. *S. pneumoniae* görülme sıklığında azalma

Çoğu çalışmada *S. pneumoniae*, TGP'nin en sık saptanan bakteriyel etkeni olmasına rağmen, pnömokokkal pnömoninin genel insidansı azalmaktadır. Bu kısmen pnömokok aşısının yaygın kullanımından kaynaklanmaktadır; bu hem bireysel pnömokok pnömonisi hem de toplumda sürü bağışıklığı ile oranlarda düşüşe yol açmaktadır.

Pnömokok aşılama oranları bölgesel olarak değiştiği için pnömokok enfeksiyonunun prevalansı da farklılık göstermektedir. Örneğin, *S. pneumoniae* Avrupa'da TGP vakalarının yaklaşık %30'una neden olduğu, pnömokok aşılama oranının daha yüksek olduğu Amerika Birleşik Devletleri'nde yalnızca %10-15'ine neden olduğu tahmin edilmektedir (7).

2. Diğer solunum yolu virüslerinin daha fazla tanınması

Yetişkinlerde TGP vakalarının yaklaşık üçte birinde moleküler yöntemler kullanıldığında solunum virüsleri tespit edilmiştir (7). Ne ölçüde tek patojen ya da bakteriyel TGP gelişiminde kofaktör veya düzensiz konakçı immün yanıt tetikleyicisi olarak görev yaptığı henüz belirlenmemiştir.

3. Genel olarak düşük patojen tespit oranı

Moleküler ve diğer mikrobiyolojik test yöntemleri kullanılarak yapılan kapsamlı değerlendirmelere rağmen, TGP vakalarının yalnızca yarısında etken patojen belirlenebilmektedir. Bu bulgu, TGP patogeneziyle ilişkin anlayışımızın eksik olduğunu vurgulamaktadır. Moleküler teşhis yöntemleri geliştikçe ve kullanımı genişledikçe bilgimizin artması beklenmektedir.

4. Akciğer mikrobiyomunun keşfi

Tarihsel olarak akciğerin steril olduğu düşünülmüştür. Bununla birlikte, kültürden bağımsız teknikler (yüksek verimli 16S ribozomal ribonükleik asit [rRNA] gen dizilimi), alveollerde bulunan karmaşık ve çeşitli mikrobiyal topluluklarını tanımlamıştır (17-19). Bu bulgu, yerleşik alveolar mikroorganizmaların, ya enfekte edici patojenlere karşı konakçının bağışıklık tepkisini modüle ederek ya da alveolar mikrobiyom içindeki spesifik patojenlerin doğrudan aşırı büyümesi yoluyla pnömoni gelişiminde rol oynadığını göstermektedir.

5. Antimikrobiyal direnç

Antimikrobiyal direnç ve antimikrobiyal dirençli patojenlerle enfeksiyona ilişkin risk faktörleri bilgisi, ampirik TGP tedavisi için antibiyotik seçiminde bilgi sağlamaya yardımcı olur. Örneğin;

S. Pneumoniae, TGP'nin ampirik tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir veya daha fazla antibiyotige dirençli olabilir.

Makrolid direnç oranları bölgesel olarak değişiklik gösterir ancak Amerika Birleşik Devletleri, Asya ve Güney Avrupa'da genellikle yüksektir (>%25). Kuzey Avrupa'da direnç oranları daha düşük olma eğilimindedir. Doksisisiklin direncine ilişkin tahminler dünya çapında önemli ölçüde farklılık gösterir. Beta-laktam direnç oranları da bölgesel olarak değişiklik göstermektedir, ancak makrolid ve doksisisiklin direncine göre daha az orandadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde izolatların %20'sinden azı penisiline, %1'den azı sefalosporinlere dirençlidir. Florokinolon direnci Amerika Birleşik Devletleri'nde %2'nin altında olma eğilimindedir, ancak bölgesel olarak ve yakın zamanda antibiyotik kullanımı veya hastaneye kaldırılma gibi belirli risk faktörlerine göre değişiklik gösterir.

Metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA), TGP'nin nadir bir nedenidir. MRSA pnömonisi için en güçlü risk faktörleri, bilinen MRSA kolonizasyonu veya önceki MRSA enfeksiyonunu içerir. Diğer risk faktörleri arasında yakın zamanda antibiyotik kullanımı (özellikle son üç ay içinde intravenöz antibiyotik kullanımı), yakın zamanda geçirilmiş grip benzeri hastalık, ampiyem varlığı, nekrotizan/kaviter pnömoni ve immünsüpresyon yer alır.

Sağlık hizmetiyle ilişkili MRSA'nın aksine, toplumdaki edinilen MRSA (TE-MRSA) enfeksiyonları daha genç sağlıklı kişilerde ortaya çıkma eğilimindedir (20). TE-MRSA enfeksiyonu için risk faktörleri arasında deri lezyonu öyküsü, enjeksiyonla ilaç kullanımı, kalabalık yaşam koşulları ve erkeklerle seks yapan erkekler yer alır. TE-MRSA'nın neden olduğu TGP ciddi olabilir ve nekrotizan ve/veya kaviter pnömoni, ampiyem, masif hemoptizi, septik şok ve solunum yetmezliği ile ilişkilidir. Bu özellikler toksin üreten TE-MRSA suşlarının neden olduğu enfeksiyona atfedilebilir.

Pseudomonas türleri TGP'nin nadir bir nedenidir, kolonizasyonu olduğu bilinen veya önceden enfeksiyonu olan, yakın zamanda hastaneye yatırılan ve antibiyotik kullanan, altta yatan yapısal akciğer hastalığı (örn. kistik fibrozis, bronşektazi veya ilerlemiş kronik obstrüktif akciğer hastalığı) olan hastalarda daha sık ortaya çıkma eğilimindedir. *Pseudomonas* suşları arasında antibiyotik direnci yaygındır.

Patogenez

Solunum yolu patojenleri kişiden kişiye damlacıklar yoluyla bulaşır. Solunumun ardından patojen nazofarinkste kolonize olur ve ardından mikroaspirasyon yoluyla alveollere ulaşır. Patojenin çoğalması, virülans faktörlerinin üretimi ve konakçının bağışıklık tepkisi, akciğer parankiminde iltihaplanma ve hasara yol açarak pnömoniyeye neden olur. Akciğer mikrobiyomunun tanımlanmasıyla bu hipotez kısmen değişti (17-19). Yerleşik mikroorganizmalar enfeksiyona neden olan patojene karşı konakçının bağışıklık tepkisini modüle edebilir. Eğer bu doğrudur, değişmiş alveolar mikrobiyom (alveolar disbiyoz) pnömoni gelişimine zemin hazırlayan bir faktör olabilir. Alveolar mikrobiyom, ağız florasına benzer ve temel olarak anaerobik bakterilerden (örneğin, *Prevotella* ve *Veillonella*) ve mikroaerofilik streptokoklardan oluşur (17-19). Varsayım olarak, viral bir enfeksiyon veya dumana maruz kalma gibi eksojen etkiler alveolar mikrobiyomun bileşimini değiştire-

bilir ve bazı mikroorganizmaların aşırı çoğalmasını tetikleyebilir. Alveolar mikrobiyomu oluşturan organizmalar tipik olarak standart kültürler kullanılarak üretilmediğinden, bu hipotez, TGP'li hastalar arasında düşük patojen tespit oranını açıklayabilir.

Alveollerdeki mikrobiyal replikasyona karşı konakçının immün tepkisi, hastalığın ciddiyetinin belirlenmesinde önemli rol oynar. Bazı hastalarda akciğerdeki lokal inflamatuvar yanıt baskındır ve enfeksiyonun kontrol altına alınması için yeterli olabilir. Diğerlerinde enfeksiyonu kontrol etmek ve bakteriyemi gibi yayılmayı veya komplikasyonları önlemek için sistemik bir yanıt gereklidir. Azınlıkta sistemik yanıt düzensizleşebilir ve doku hasarına, sepsise, akut solunum sıkıntısı sendromuna ve/veya çoklu organ fonksiyon bozukluğuna yol açabilir.

Klinik

Ateş, öksürük ve nefes darlığı ile karakterize olarak hafif pnömoniden, sepsis ve solunum sıkıntısı ile karakterize edilen ciddi pnömoniye kadar geniş bir yelpazede değişmektedir. Semptomun şiddeti, her hastadaki lokal ve sistemik immün yanıt ile doğrudan ilişkilidir.

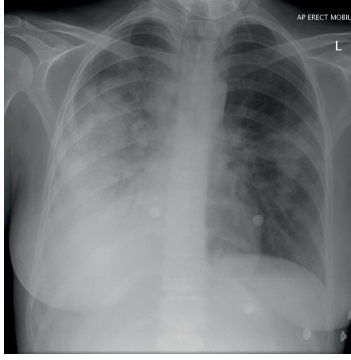
Öksürük (balgamlı ve/veya balgamsız), dispne, titreme, yorgunluk, halsizlik, göğüs ağrısı (plöritik) ve anoreksi TGP ile ilişkili en sık görülen semptomlar arasındadır. Fizik muayenede takipne, oskültasyonda ral ve ronküs dahil ek sesler yer alır. Taktit fremitusta artış, egofoni ve perküsyondaki matite alınabilir. Bu bulgular alveolar boşlukta beyaz kan hücreleri, sıvı ve proteinlerin birikmesinden kaynaklanır. Alveolar gaz değişiminin bozulması ile hipoksemi gelişebilir. Laboratuvar bulguları arasında hemogramda sola kayma ile birlikte lökositoz veya lökopeni, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin gibi inflamatuvar belirteçler yükselebilir, ancak prokalsitonin büyük ölçüde bakteriyel enfeksiyonlara özgüdür. TGP sepsisin de önde gelen nedenidir; dolayısıyla ile hipotansiyon, bilinç değişikliği, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu, trombositopeni gibi diğer organ fonksiyon bozukluğu belirtileri görülebilir (21). Akciğer grafisi olmadan sadece semptomlar tanı için yeterli değildir. Alt solunum yolu enfeksiyonu ile başvuran yetişkinlerde, ilk değerlendirmeden sonraki 7 gün içinde grafi ile pnömoni doğrulaması nadiren yapılmaktadır. Bu durum, 28.883 hastanın yalnızca 115'inde (%0,4) görülmüştür. Bir hafta içinde akciğer grafisi çekilen hastalarda, pnömoninin önemli bağımsız öngörücüleri arasında ateş ($>37,8^{\circ}\text{C}$), oskültasyonda raller, oksijen saturasyonu <95 ve nabız >100 /dakika yer almaktadır. Pnömonisi olan hastaların çoğu (99/115, %86,1) bu dört klinik bulgudan en az birini göstermektedir. En az bir belirtiyeye sahip olmanın pozitif öngörü değeri ise %20,2 olarak bulunmuştur (22).

İleri yaşta veya bağışıklık sistemi zayıf olan hastalarda pnömoninin belirti ve semptomları hafif olabilir ve tanı koymak için şüphelenmek gerekir. Yaşlı hastalarda bilinç değişiklikleri görülebilir, ancak ateş veya lökositoz görülmeyebilir (23). Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda akciğer infiltrasyonları akciğer grafisinde tespit edilemeyebilir.

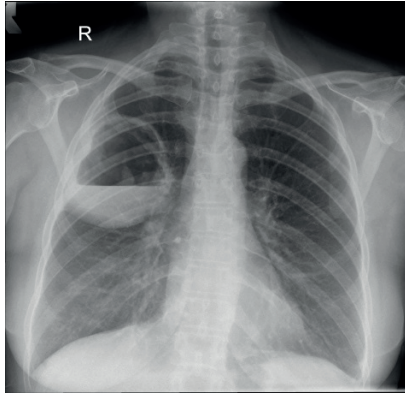
Tanı

TGP tanısı, uyumlu semptomları olan bir hastada akciğer grafisinde infiltrasyonun gösterilmesine dayanır (24). Radyografik bulgular arasında lobar konsolidasyonlar (**Resim 1**), interstisyel infiltrasyonlar ve/veya kavitasyonlar (**Resim 2**) yer almaktadır. Lobar konsolidasyonlar tipik bakteriyel patojenlerle enfeksiyonu düşündürse de, radyografik görünüm tek başına etkenler arasında güvenilir bir ayırım yapamaz. Akciğer grafisi negatif olmasına rağmen klinik özelliklerine göre TGP'den şüphelenilen seçilmiş hastalara, toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) çekilmesi gerekmektedir.

Bu hastalar arasında güçlü inflamatuvar tepkiler vermeyebilen ve dolayısıyla radyografileri negatif olan bağışıklık sistemi baskılanmış hastaların yanı sıra, pnömونيye neden olan salgın patojenlere (örn. *Legionella*) maruz kaldığı bilinen hastalar da yer alır. BT taramasının çoğu hasta için sonuçları iyileştirdiğini gösteren doğrudan bir kanıt bulunmadığı ve maliyetin yüksek olduğu için, hastaları TGP açısından değerlendirirken



Resim 1. Sağ hemitoraks orta-alt zonda, sol hemitoraks orta zonda içinde hava bronkogramlarının olduğu konsolidasyon



Resim 2. Sağ hemitoraks üst-orta zonda ince cidarlı kaviter lezyon

rutin olarak BT taraması önerilmez. Uyumlu klinik ve pnömoni ile uyumlu görüntüleme bulgularının kombinasyonu, TGP'nin tanısını koymak için genellikle yeterlidir.

Mikrobiyolojik Testler

Ayaktan tedavi gören hafif TGP'li çoğu hasta için; mikrobiyolojik teste gerek yoktur. Ampirik antibiyotik tedavisi genellikle başarılıdır ve enfeksiyona neden olan patojenin bilgisi genellikle sonuçları iyileştirmez.

Servis yatışı yapılan orta derecede TGP'li hastalar için; kan kültürü, balgam gram boyama ve kültür, *S. pneumoniae* için idrar antijen testi, *Legionella spp* testi (polimeraz zincir reaksiyonu [PCR] veya idrar antijen testi) önerilir. Ayrıca mevsimsel olarak viral etkenler açısından da test önerilir. İnfluenza için hızlı antijen testine göre PCR tercih edilir. Bu hastalar için mikrobiyolojik tanı koymak, antibiyotik aşırı kullanımını sınırlandırmaya, antimikrobiyal direnci önlemeye ve *Clostridioides difficile* enfeksiyonları gibi gereksiz komplikasyonları azaltmaya yardımcı olan yönlendirilmiş tedaviye olanak tanır.

Şiddetli TGP'li hastalar (YBÜ'ne kabul dahil) hastalar için; kan kültürleri, balgam kültürleri, idrar streptokok antijeni ve *Legionella* testi gönderilmesi gerekir. Ek olarak, mümkünse mikrobiyolojik testler için bronkoskopik örnekler alınmalıdır. Örnekler aerobik kültür, *Legionella* kültürü, mantar boyaması ve kültürü ve solunum yolu virüsleri açısından tetkik edilmelidir.

Kullanılan viral testlerin türü (örn. PCR, seroloji, kültür) kurumlar arasında farklılık göstermektedir. Bazı durumlarda, çok çeşitli viral ve bakteriyel patojenleri saptayan multipleks PCR testleri kullanılır. Bu testlerin alt solunum yolu örneklerinde kullanımı henüz onaylanmadığı için sonuçları dikkatli yorumlanmalıdır. Özellikle tek viral patojenin saptanması viral pnömoni tanısını doğrulamaz çünkü virüsler bakteriyel TGP patogenezinde kofaktör görevi görebilir veya asemptomatik seyredebilir. Tüm vakalarda, TGP şiddetine bakılmaksızın epidemiyolojik maruziyetlere, risk faktörlerine ve klinik özelliklere dayalı olarak yaklaşım değişebilir.

Örnek olarak:

- *Legionella* için risk faktörleri veya klinik ve radyolojik olarak koronavirüs şüphesi varsa bu patojenlere yönelik tetkiklerin genişletilmesi gerekir.
- Kaviter pnömonisi olan hastalar için tüberküloz, mantar ve *Nocardia* testleri dahil edebilir.
- Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar için tetkikler, *Pneumocystis jirovecii* gibi fırsatçı patojenleri, mantar, parazit ve *sitomegalovirüs* gibi daha az yaygın viral patojenleri içerecek şekilde genişletilmelidir.

Tanısal testlere yaklaşım, immünsüpresyonun tipine ve derecesine ve hastaya özgü diğer faktörlere bağlı olarak değişebilir.

Mikrobiyolojik değerlendirmenin kapsamını belirlerken TGP tanısının kesinliği de dikkate alınmalıdır. Başlangıçta klinik olarak TGP tanısıyla hastaneye yatırılan hastaların önemli

bir kısmının sonuçta alternatif tanılara sahip olduğu tespit edildiğinden (16), kapsamlı bir mikrobiyolojik değerlendirmenin yapılması, nihai tanıya ulaşmaya yardımcı olabilir; örneğin, TGP değerlendirmesinin bir parçası olarak alınan kan kültürleri, endokarditin kesin tanısı için önemlidir.

Ayırıcı Tanı

TGP'yi taklit eden, öksürük ve akciğer grafisinde infiltrasyonlar ile karakterize hastalıkları şu şekilde sıralayabiliriz;

- Konjestif kalp yetmezliği
- Pulmoner emboli
- Alveolar hemoraji
- Atelektazi
- Aspirasyon pnömonisi
- İlaç reaksiyonları
- Akciğer kanseri
- Bağ dokusu hastalıkları
- Vaskülit
- İnterstisyel akciğer hastalıkları (örn. sarkoidoz, asbestoz, hipersensitivite pnömonisi, kriptojenik organize pnömoni)

Başlangıçta klinik tanısı TGP olan ve hızla düzelen pulmoner infiltrasyonları olan hastalar için alternatif tanıları araştırılmalıdır. TGP'deki pulmoner infiltrasyonlar öncelikle alveolar boşlukta eksuda birikmesinden kaynaklanır ve çözülmesi genellikle haftalar alır. Bir-iki gün içinde düzelen pulmoner infiltrasyonlar, alveollerde sıvı birikmesinden (yani pulmoner ödem) veya alveollerin kollapsından (yani atelektazi) kaynaklanabilir.

Risk ve Prognoz İlişkili Faktörler

Kötü prognoz ile ilişkili faktörler arasında ileri yaş, kronik böbrek ve karaciğer hastalıkları, malignite, immün yetmezlik, alkol kullanımı ve sigara içimi yer almaktadır. Bu risk faktörleri **Tablo 1**'de özetlenmiştir (25).

İleri yaşlanma ile pnömoni sıklığı ve ağırlığı artmaktadır (26). Örneğin 65-69 yaş arasında pnömoni insidansı 8,4/1000, 90 yaş üstünde 48/1000'e çıkmaktadır (27).

Komorbidite varlığı, pnömonide yoğun bakım ihtiyacının artmasına yol açan önemli bir faktördür. Kortikosteroid kullanımı, HIV gibi immün yetmezlik durumları ve malignite bağışıklık yanıtını baskılayarak daha ciddi hastalık için zemin hazırlar. Ayrıca, organ yetmezlikleri hem pnömoni tedavisinde uygun antibiyotik seçimini zorlaştırmakta hem de hastalığın ciddiyetini artırmaktadır (28). Hangi komorbiditelerin ya da durumların pnömoni ciddiyetinin artışında daha önemli olduğuna dair pek çok araştırma

Tablo 1. Orta ve Şiddetli TGP İle İlişkili Risk Faktörleri

Yaş
Erkek cinsiyet
Kronik alkolizm
Sigara kullanımı
Kronik böbrek yetmezliği
Kronik karaciğer yetmezliği
Konjestif kalp yetmezliği
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)
Diyabetes mellitus (DM)
Serebrovasküler hastalık
Kortikosteroid kullanımı
Malignite
İmmün yetmezlik

yapılmıştır. *Hespanhol* ve ark.1 tarafından yapılan retrospektif kohort çalışmada pnömoni mortalitesinde komorbiditelerin etkisini değerlendirmek üzere 2015 yılı boyunca Portekiz’de hastaneye yatırılan 36,366 pnömoni hastasının verileri incelenmiştir. 75 yaş üstü hastalar, huzurevinde yaşayanlar, kronik böbrek hastalığı, akciğer kanseri, metastatik malignite, mobilite kısıtlılığı, kaşeksi, demans, serebrovasküler hastalık ve iskemik kalp hastalığı gibi komorbiditelere sahip bireylerde ölüm riski anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Metastatik kanserin pnömoni kaynaklı ölüm riskini 4,15 kat, kaşeksinin ise 3,69 kat artırdığı belirlenmiştir. Ayrıca, aspirasyon pnömonisi, septik şok ve hastane yeniden yatışları da mortalite ile ilişkili bulunmuştur (29). Öte yandan sigara kullanımı DM, obezite ve KOAH varlığının mortaliteyi anlamlı şekilde artırmadığı gösterilmiştir (30). Ancak, obezite ve Tip 2 DM’nin pnömonide kötü prognoz ve mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren yayınlar da bulunmaktadır (31). Komorbiditelerin yanı sıra, huzurevinde yaşayan bireyler, sosyal bakım ihtiyacı olan veya özbakım zorluğu çeken hastalar, serebrovasküler hastalık veya demans nedeniyle mikroaspirasyona yatkın ve beslenme güçlüğü yaşayan kişilerde pnömoninin daha kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiştir (29).

Kötü prognoz özellikleri yalnızca komorbiditeler ve demografik faktörlerle sınırlı kalmamaktadır. Çeşitli biyokimyasal belirteçler ve klinik durumlar da pnömonide kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. İnflamasyon belirteçlerinden biri olan CRP, tanı koymada spesifik olmamakla birlikte, başlangıç seviyesinin yüksek olması ve izlemde belirgin bir azalma görülmemesi kötü prognoz ile ilişkilidir (31). Hastaneye yatışın 4. veya 7. günündeki CRP değerinin 9 mg/dL’nin üzerinde olmasının mortalite artışıyla ilişkili olduğu, buna karşılık CRP seviyesinde %50’den fazla düşüş gözlenmesinin ise azalmış mortalite ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (32).

Prokalsitonin (PCT) düzeylerinin pnömoni prognozu hakkındaki rolü üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Ancak PCT için evrensel olarak kabul edilmiş kesin bir eşik değer bulunmamaktadır. Farklı çalışmalarda değişen eşik değerler önerilmiş olup, bu değerler hasta popülasyonu, enfeksiyonun tipi ve ciddiyeti gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Örneğin, bir meta-analizde PCT düzeyinin 0,5 ng/ml'nin üzerinde olmasının TGP hastalarında mortalite riskini artırdığı belirtilmiştir. Bu nedenle, PCT seviyelerinin yalnızca mutlak değerleriyle değerlendirilmemesi, hastanın genel klinik durumu ve diğer laboratuvar bulguları ile yorumlanması gerekmektedir. Ayrıca, PCT düzeylerinin klinik skorlarla birlikte kullanılması prognoz tahmininde daha güvenilir sonuçlar verebilir (33,34).

Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLR) ve Trombosit-Lenfosit Oranı (PLR), inflamatuvar yanıtın belirteçleri olarak pnömoni prognozunu öngörmeye kullanılan biyobelirteçlerdir. Yüksek NLR, şiddetli inflamasyonu ve immün supresyonu göstererek ağır pnömoni ve mortalite riskinin artışıyla ilişkilidir. Benzer şekilde, PLR'nin yüksek olması trombosit aracılı inflamasyonun belirgin olduğunu düşündürmektedir ve kötü prognoz ile ilişkili olabilir. Çalışmalar, NLR >6,54 ve PLR >180 gibi eşik değerlerin, pnömoni hastalarında yoğun bakım yatışı ve mortalite ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (35,36).

Bu biyobelirteçler dışında D-Dimer ve fibrinojen seviyelerindeki artışlar özellikle ağır pnömonili hastalarda koagülopati gelişme riskini öngörmeye yardımcı olabilir. Laktat seviyesi, hipoksi ve doku perfüzyon bozukluğunun bir göstergesi olup, artmış laktat düzeyleri sepsis ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Acil servise başvuran pnömoni hastalarında laktat klirensinin düşük olması, mortalite riskini artıran bir faktör olarak değerlendirilmiştir. Serum albümin seviyelerinin düşük olması, hastalığın şiddetini ve beslenme yetersizliğini gösteren ve kötü prognoz açısından önemli olabilecek bir belirteçtir. TGP hastalarında serum albümin düzeyinin ≤ 30 g/L olması, 30 günlük mortalite riskinin artışıyla ilişkilendirilmiştir (37).

Tedavi

Pnömoni tedavisinin planlanmasında en önemli unsurlardan biri, hastanın prognozunu doğru tahmin etmek ve uygun ampirik antibiyotik seçimidir. Doğru prognoz tahmini, gereksiz hastane yatışlarını önlerken, klinik olarak kötüleşme riski taşıyan hastaların zamanında servise veya yoğun bakıma yatırılmasına olanak sağlar. Klinik kararların yalnızca biyobelirteçlere dayandırılmaması, klinik skorlama sistemleri ve diğer laboratuvar parametreleri ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir.

Hangi hastaların ayaktan takip edileceği, hangi hastaların servise yatırılacağı ya da YB ihtiyacı olan hastaların nasıl tespit edileceği ile ilgili çeşitli skorlar kullanılmaktadır. Bunlar arasında en sık kullanılan iki skor CURB-65 ve Pnömoni Ciddiyet İndeksidir (Pneumonia Severity Index, PSI). Ayrıca bu iki skorlama sistemi ile 30 günlük mortalite de tahmin edilmektedir. CURB-65, beş parametreden oluşan ve klinik pratikte rahatlıkla kullanılabilen bir yöntemdir. Konfüzyon, üre yüksekliği, taşipne, hipotansiyon ve 65 yaşından büyük olma kullanılan parametrelerdir. CURB-65 skorlaması **Tablo 2**'de, CURB-65'e göre ciddiyet puanlaması ise **Tablo 3**'te gösterilmiştir (38). PSI 40.000'den

Tablo 2. CURB-65 Skorlaması

Değişken	Değer
Konfüzyon	Mental Test Skoru ≤ 8 , kişi, yer veya zamanda yeni yönelim bozukluğu
Üre	>42 mg/dL
Solunum sayısı	≥ 30 /dakika
Kan basıncı	Sistolik < 90 mmHg ve/veya diyastolik ≤ 60 mmHg
Yaş	≥ 65 yaş

(Yukarıdaki ölçütlerden her birinin varlığı 1 puan olarak hesaplanır)

Tablo 3. CURB-65 skoruna göre mortalite riski ve hastaneye yatış için değerlendirme

Skor	30 Günlük Mortalite Riski	Tedavi Yeri
0	$< \%1$	Ayaktan
1	$\%3$	Ayaktan ama bireysel değerlendirme gerekli*
2	$\%13$	Hastane
3	$\%17$	
4	$\%42$	Hastane/YB ünitesine yatış açısından değerlendirme gerekli
5	$\%57$	

*Evde bakım desteği yetersiz, ilaç kullanımı ve beslenme konusunda şüphe olan hastalar, ayrıca CURB-65 skorlamasında yaş dışında başka bir kriteri olanlar hastaneye yatırılabilir.

fazla yatan hastadan elde edilen klinik, laboratuvar ve radyografik olmak üzere toplam 20 farklı parametreyi içermektedir. PSI'nin parametreleri **Tablo 4**'te, PSI skoruna göre mortalite ve hospitalizasyon analizi ise **Tablo 5**'te verilmiştir (39). PSI, TGP'li hastaları 30 gün içinde ölüm risklerine göre beş sınıfa ayırır (41). Hızlı bir değerlendirme istendiğinde CURB-65 ancak daha detaylı bir değerlendirme istendiğinde ise PSI skoru kullanılmaktadır (40).

CRB-65 skoru, pnömoni hastalarında hastalığın ciddiyetini değerlendirmek için kullanılan ve CURB-65 skorundan ürenin çıkarılması ile elde edilmiş klinik bir skorlama sistemidir. Her bir ölçüt 1 puana eş değerdir. Üre düzeyini içermediği için laboratuvar testlerine erişimin sınırlı olduğu durumlarda kullanılabilir. CRB-65 skorunda 2 ve üzeri puan alan hastaların yüksek mortalite riski nedeni ile hastaneye yatırılması kesinlikle önerilir. Eozinofil-Monosit oranı ile CRB-65skorunun kombine edilmesinin CURB-65'ten daha iyi bir ciddiyet indikatörü olduğu gösterilmiştir. CRB skoru, CURB-65'e göre daha az hassas olsa da ayaktan hasta takibi veya ilk değerlendirme sürecinde kullanışlı bir risk belirleme aracıdır (41).

TGP'ye neden olma olasılığı en yüksek patojenler hastalığın şiddetine, yerel epidemiyolojiye ve ilaca dirençli organizmalarla enfeksiyon için hastaya ait risk faktörlerine göre değişir. Tedavi kararında, hastalığın şiddeti kadar pnömoniye yol açan

Tablo 4. Pnömoni Ciddiyet İndeksi

Değişken	Puan
Demografik faktörler	
Yaş	Erkek: Yaş puan olarak eklenir Kadın: (Yaş - 10)
Huzurevinde yaşayan	+10
Komorbiditeler	
Neoplazi	+30
Karaciğer hastalığı	+20
Konjestif kalp yetmezliği	+10
Serebrovasküler hastalık	+10
Kronik böbrek hastalığı	+10
Fizik Muayene Bulguları	
Mental durum bozukluğu	+20
Solunum sayısı ≥ 30 /dakika	+20
Sistolik kan basıncı < 90 mmHg	+20
Vücut sıcaklığı $< 35^{\circ}\text{C}$ veya $\geq 40^{\circ}\text{C}$	+15
Nabız ≥ 125 /dakika	+10
Laboratuvar ve Radyolojik Bulgular	
Arteriyel pH < 7.35	+30
BUN > 30 mg/dL	+20
Sodyum < 130 mEq/L	+20
Glikoz ≥ 250 mg/dL	+10
Hematokrit $< \%30$	+10
Parsiyel oksijen basıncı (PaO ₂) < 60 mmHg veya oksijen saturasyonu $< \%90$	+10
Plevral efüzyon	+10

Tablo 5. PSI skoruna göre mortalite risk düzeyi ve hastaneye yatış için değerlendirme

Risk Grubu	PSI Skoru	30 Günlük Mortalite Riski (%)	Tedavi Yeri
I-II	< 70	< 1	Ayaktan
III	71-90	1-3	Ayaktan ama bireysel değerlendirme gerekli*
IV	91-130	8-12	Hastane
V	> 130	27-31	Hastane-yoğun bakım ünitesine yatış açısından değerlendirme gerekli

* Evde bakım desteği yeterli olmayan, ilaçlarını düzenli kullanması ve yeterli beslenme konusunda şüphe olan olgular PSI skorlamasında bireysel olarak değerlendirilmelidir.

etkenin dirençli olma riski de göz önünde bulundurulmalıdır. Direnç riski, yakın geçmişte hastaneye yatma, evde yara bakımı veya bakımevinde kalma gibi faktörlerle ilişkili olup, bu durum “sağlık bakımı/hizmeti ile ilişkili pnömoni (SBİP)” olarak tanımlanmıştır. Yapılan birçok çalışmada, dirençli etkenlerin risk faktörlerinin ülkeden ülkeye değişebileceği ve sağlık bakımı ile ilişkili olmayabileceği görülmüştür. Ayrıca, SBİP kriterlerine göre antibiyotik seçimi yapıldığında klinik sonuçların daha kötü olabileceği tespit edilmiştir. Bu nedenle, uluslararası rehberlerle uyumlu olarak, bu raporda SBİP terimi ve kriterleri kullanılmamış, ülkemizdeki sınırlı çalışmaları göz önünde bulundurularak dirençli enfeksiyon için risk faktörlerinin değerlendirilmesi önerilmiştir (24).

Hastanın prognozunu tahmin edip, nerede tedavi edileceğine karar verdikten sonra, hangi antibiyotikle tedavi edileceği kararı ikinci soruyu oluşturmaktadır. İlk olarak klinik olarak tipik mi, atipik mi, yoksa viral etkenlerin mi olası olduğuna karar vermek gerekmektedir. Ateş, pürülan öksürük, akciğer grafisinde lobar pnömoni gibi özellikleri olan hastalarda tipik pnömoni düşünülürken, atipik pnömonilerde subfebril ateş, atipik göğüs ağrısı ve kuru öksürük olmaktadır. Bu durum tedavi kararını değiştirmektedir. Tedavi seçeneğini değiştiren ikinci durum ise pnömoniye hangi etkenin daha olasılıklı olarak neden olduğudur.

Olgular risk sınıflaması, klinik sınıflama, radyolojik değerlendirme sonrası ayaktan, serviste ya da YB’da tedavi edilecek olan olgular olarak ayrılır. ATS/IDSA önerileri doğrultusunda tedavi gözden geçirilecektir (24).

Ayaktan Tedavi Edilecek Hastalar

Ayaktan tedavi edilen pnömoni hastalarında tedavi, eşlik eden komorbiditelerin varlığına göre değişmektedir. Etken olarak en sık *S. pneumoniae* saptanmaktadır. Gram (+) diplokok şeklinde kültürde üreyen bu bakteri, antibiyotik öncesi dönemde lobar pnömonilerin %95’inden, bronkopnömonilerin ise %85’inden fazlasından sorumluydu. Ancak, antibiyotiklerin kullanıma girmesiyle bu durum değişmiş ve penisilin tedavisi sonrası, özellikle daha önce antibiyotik kullanmış hastalarda *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus türleri* ile *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* gibi gram-negatif basillerin daha sık etken olduğu görülmüştür. Bu bakteriler özellikle komorbiditesi bulunan hastalarda daha yaygın olarak saptanmaktadır (42,43). Antibiyotik kullanımı ve çocuklarda başlanan sınırlı *S. pneumoniae* suşlarına yönelik konjugat aşılara bağlı olarak yıllar içinde pnömokok suşlarının dağılımı değişmiş ve makrolid ve penisilin direnci görülmeye başlamıştır (44,45). Türkiye’de penisilin direnci çeşitli çalışmalarda farklılık göstermekle birlikte %1 ile %8 arasında değişmektedir (46). Bu nedenlerle pnömoni tablosunda olan ve kronik eşlik eden hastalığı olmayan hastalarda *S. pneumoniae*’ye yönelik amoksisilin tedavisi verilmesi yeterlidir. Türkiye’de %30’lara yaklaşan makrolid direnci nedeniyle monoterapi uygulanmamalıdır (42). Ancak akciğer grafisinde konsolidasyon yerine yaygın retiküler infiltrasyonlar varsa yüksek ateş yerine subfebril ateş, subakut kronik bir hastalık süreci varsa atipik pnömoni etkenleri düşünülerek amoksisilin yanına makrolid grubu antibiyotik eklenmelidir.

Tablo 6. TGP’de Hastalardaki Risk Faktörlerine Göre Etkenler

Risk Faktörü	Olası Etken (<i>S. pneumoniae</i> ek olarak)
Komorbiditeler	
KOAH	<i>H. influenza</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>K. pneumoniae</i> , nadiren <i>P. aeruginosa</i>
Astım	Özellikle <i>S. pneumoniae</i>
KKY	Gram (-) enterik basiller, <i>H. influenza</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Legionella</i>
KBY	
DM	
Serebrovasküler Hastalıklar	Gram (-) enterik basiller, oral flora kaynaklı basille
Demans	
Yaşam Tarzı Kaynaklı Risk Faktörleri	
Düşük vücut kitle indeksi	<i>H. influenza</i> , <i>M. catarrhalis</i> , gram (-) enterik basiller
Beslenme bozukluğu	
Düşük sosyoekonomik durum	
Kronik alkolizm	<i>K. pneumoniae</i> , gram (-) enterik basiller, <i>S. viridans</i>
Obezite	Gram negatif enterik basiller, viral etkenler
Huzurevinde kalma	<i>Mycoplasma</i> , <i>Klamidya</i> gibi atipik etkenler, viral etkenler, gram (-) enterik basiller, <i>Legionella</i>
Asker, çocuk yurdu gibi toplu ortamlarda kalma	Viral etkenler, <i>Mycoplasma</i> , <i>Klamidya</i> gibi atipik etkenler, <i>Legionella</i>

Ek hastalığı bulunmayan hastalar için bu durum geçerli olmakla birlikte, pnömoni için kötü prognoz özellikleri taşıyan komorbid hastalarda tedavi şeması değişmektedir. Risk faktörleri, komorbiditeler ve yaşam tarzına bağlı risk faktörleri olarak iki kategoriye ayrılabilir. Risk faktörleri ve bunlarla ilişkili olabilecek etkenler **Tablo 6**’da sunulmuştur. (29, 47-49).

Risk faktörü bulunan hastalarda, bu faktörlere uygun kombinasyon tedavisinin uygulanması gerekmektedir. Risk faktörü taşıyan hasta grubunda *S. pneumoniae* sıklığı %45’e kadar düşmektedir (30). Diğer sık karşılaşılan patojenlerden *H. influenzae* ve *M. catarrhalis*, beta-laktamaz üreten bakteriler olduğundan, bu hastalarda oral 2. veya 3. kuşak sefalosporinler ya da amoksisilin-klavulanik asit tercih edilmelidir. Eğer hastada atipik pnömoni düşünülüyorsa makrolid grubu antibiyotikler, aspirasyon pnömonisi şüphesi varsa klindamisin veya metronidazol gibi anaeroblara etkili ajanlar kullanılmalıdır. Makrolid tedavisine alternatif olarak doksisisiklinin de kullanılabilceği unutulmamalıdır. Ayrıca, son üç ay içinde oral antibiyotik kullanmış ve yeniden pnömoni gelişmiş hastalarda oral solunum yolu kinolonu önerilmektedir (42).

Ayaktan tedavi kararı verilen hastalarda, eğer ciddi pnömoniye ilerleme riski yoksa balgam veya kan kültürü alınmasına gerek yoktur. Klinik şüphe yüksek olmadığı sürece

idrarda *S. pneumoniae* veya *Legionella* antijen testleri de önerilmez. Ancak, hastanın klinik durumu kötüleşirse bu testlerin uygulanması düşünülebilir (24).

Ayaktan pnömoni tanısı konulan hastalarda 72 saat içinde ateş düşmesi, öksürükte azalma, halsizliğin gerilemesi gibi klinik iyileşme bulguları gerçekleşmesi beklenir. Bu durum olmazsa hastanın dirençli etkenler, hastaneye yatış endikasyonu hatta pnömoni dışı tanılar (malignite, organize pnömoni gibi) açısından incelenmesi gerekmektedir (43). Ancak şikayeti olmayan hastalarda rutin akciğer grafisi kontrolü lehine bir yayın bulunmamaktadır (24). Klinisyen hastanın risk durumuna ve klinik bakış açısına göre 10-15 gün içinde akciğer grafisi çekebilir. Pnömoni tedavi süresinin son yıllarda yapılan yayınlarda 5 güne indirebileceği ortaya konulmuştur. Özel bir durum olmadıkça pnömoni tedavi süresi 5-7 gündür (24,50). Ayaktan tedavi edilecek hastalarda antibiyotik seçimi **Tablo 7**'de verilmiştir.

Pnömoni tedavisinde önemli bir sorun da beta-laktam alerjisidir. Ciddi beta-laktam alerjisi ve anafilaksi öyküsü olan hastalarda sefalosporin kullanımı da riskli olabilir. Bu durumda MRSA ya da PSA risk faktörü olup olmamasına bakılır. Dirençli enfeksiyon risk faktörü olmadığında solunum kinolonu ile monoterapi başlanır. MRSA risk faktörleri varsa solunum yolu kinolonuna ek olarak vankomisin/linezolid gibi anti-MRSA bir ajan eklenebilir. PSA risk faktörleri olanlarda ise oral aztrenoam ya da aminoglikozid eklenebilir.

Hastanede Takip Edilen Hastada Pnömoni

Hastaneye yatırılarak tedavi edilen TGP'de antibiyotik başlamadan önce mikrobiyolojik değerlendirme için, alt solunum yolu örnekleri (balgam, ETA, bronkoskopik ör-

Tablo 7. Ayaktan Tedavi Edilecek Hastalarda Antibiyotik Seçimi

	Önerilen Tedavi
<i>MRSA</i> ve <i>PSA</i> için risk faktörleri [§] veya komorbiditesi olmayan	Amoksisilin* veya Doksisiklin veya Makrolid (makrolidlere pnömokokkal direnç <%25 olan bölgelerde)
Komorbiditeleri olanlar*	Amoksisilin-klavulanik asit veya sefalosporin ve Makrolid veya Doksisiklin veya Solunumsal kinolon ile monoterapi

(MRSA: Metisilin Dirençli *S. aureus*; PSA: *P. aeruginosa*)

[§]Bu bakterilerin son bir yıl içinde solunum örneklerinden izole edilmiş olması, son 3 ayda antibiyotik kullanımı ve hastaneye yatış öyküsü varlığı

*Komorbiditeler arasında kronik kalp, akciğer, karaciğer veya böbrek hastalığı; diabetes mellitus; alkolizm; malignite veya aspleni yer alır.

*Tipik pnömoni ile uyumlu olmayan özellik olması durumunda hem tipik, hem atipik bakterilerin kapsanması için amoksisilin tedavisine makrolid eklenmesi uygun olur.

nekler vb), ateşi saptanırsa yüksek ateş olduğunda iki set kan kültürü alınmalı ve eşlik ediyorsa plevra sıvısı örneklenmelidir (24). Son dönemde multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile pnömokok, atipik pnömoni etkenleri ve viral etkenler tespit edilebilmektedir. Nazofarengeal sürüntü şeklinde alınan bu örnekler özellikle viral pnömoni ya da *Legionella* pnömonisi düşünülen hastalarda klinik fayda sağlayabilir. Ancak 2024 yılında yayımlanan bir randomize kontrollü çalışmada multipleks PCR kullanımının hem antibiyotik gününü azaltmada hem de mortaliteyi iyileştirmede etkisi olmadığı görülmüştür (51).

Hastaneye yatırılan bu grupta antibiyoterapinin intravenöz (IV) kullanımı önceliklidir. Tedavide mümkün olduğunca geniş spektrumlu antibiyotikler yerine daha az direnç gelişimine ve normal bakteri florası üzerinde daha az etkiye yol açan dar spektrumlu antibiyotikler kullanılmalıdır (52). Öte yandan olası etkenleri kapsayan antibiyoterapinin kültür sonuçları beklenmeden başlanması gerekmektedir.

Hastaneye yatan hastalarda hangi antibiyotiğin başlanacağı konusunda en önemli konu metisilin-dirençli *S. aureus* (MRSA), *P. aureginosa* ya da diğer dirençli gram (-) bakteriler (örneğin *Acinetobacter*) açısından yüksek riskli olup olmamasıdır (24). *P. aureginosa*, MRSA açısından risk faktörü olmayan hastalarla, ayaktan tedavi edilen ancak değiştirici risk faktörü olan hastaların etken profili hemen hemen aynıdır. Bu nedenle yatan hastalarda IV sefalosporin ya da beta-laktam/beta-laktamaz ve makrolid kombinasyonu ya da kinolon kombinasyonu önerilmektedir. Sefalosporin ve makrolid kombinasyonunun hastanede yatış süresini azalttığını gösteren yayınlara karşın solunum yolu kinolonun daha iyi tedavi yanıtına sahip olduğunu belirten yayınlar da bulunmaktadır. İki grup arasında mortalite yönünden bir fark olmadığı için burada karar klinisyene ya da hastanın klinik özelliklerine kalmaktadır (53).

P. aureginosa, MRSA gibi dirençli enfeksiyonlar açısından en önemli risk faktörü son 6 ay içinde dirençli patojen üremesidir. Bunun dışında son 3 ay içinde hastaneye yatış ve son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı diğer risk faktörlerindedir. KOAH, bronşektazi gibi yapısal akciğer hastalıkları ile KOAH ilişkisi oldukça iyi bilinirken, katater varlığı, IV ilaç kullanımı gibi durumların MRSA ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Ülkemizde *Acinetobacter* ve *P. aureginosa* daha önemli klinik yere sahipken dünyada MRSA'nın çok yaygın olduğu ülkeler vardır (24,45). Bu nedenle ülkemiz koşullarında *P. aureginosa* risk faktörü olan hastaya antipsödomonal antibiyotik ile makrolid ya da kinolon içeren kombine bir tedavi başlamanın daha uygun olduğu düşünülmektedir (43). MRSA ve *P. aureginosa* için risk faktörleri aşağıda özetlenmiştir.

Ampirik tedavi ihtiyacını gösteren güçlü risk faktörleri

- MRSA kolonizasyonu veya daha önce enfeksiyon geçirilmesi (pozitif hızlı nazal PCR veya daha önce izolasyon)
- Kaliteli balgam gram boyamasında kümeler halinde gram (+) koklar

MRSA şüphesini artıran ve ampirik tedavi ihtiyacını belirleyebilecek diğer faktörler

- Son 3 ay içinde hastanede yatış sırasında IV antibiyotik alımı

- Son zamanlarda geçirilmiş grip benzeri hastalık
- Nekrotizan veya kaviteli pnömoni
- Ampiyem varlığı

MRSA kolonizasyonu için risk faktörleri:

- Son evre böbrek hastalığı
- Homoseksüelite
- Kalabalık yaşam koşulları
- Hapishanede bulunma
- Enjeksiyon yoluyla uyuşturucu kullanımı
- Temas sporlarıyla uğraşma

Pseudomonas için ampirik tedavi ihtiyacını gösteren güçlü risk faktörleri

- Kaliteli balgam gram boyamasında gram (-) basillerin görülmesi
- Pseudomonas kolonizasyonu veya daha önce enfeksiyon geçirilmesi
- Son 3 ay içinde hastanede yatış sırasında IV antibiyotik alımı

Pseudomonas şüphesini artıran ve ampirik tedavi ihtiyacını belirleyebilecek diğer faktörler

- Yapısal akciğer anormallikleri (örn. bronşektazi)
- Sık glukokortikoid veya antibiyotik kullanımını gerektiren KOAH alevlenmeleri

Tedavi süresi ve takibi aslında ayaktan takip edilen hastalarla yatan hastalarda benzerdir, ilk 72 saatte kötüleşme ve oksijen ihtiyacında artış olması, ARDS'ye gidiş gibi klinik durumlara dikkat edilmelidir. Bazı araştırmacılar PCT seviyelerinin ≤ 0.1 $\mu\text{g/L}$ olması durumunda viral enfeksiyon, ≥ 0.25 $\mu\text{g/L}$ olduğunda bakteriyel pnömoni olasılığının yüksek olduğunu öne sürmektedir. Ancak yine de PCT'nin tanıdaki yeri halen tartışmalıdır, ancak takipte ve oral antibiyotiğe geçiş kararı vermede önemlidir (24). PCT düzeyinde en az %50 düşüş, ateşin gerilemesi, akut faz reaktanlarında azalma, oksijen ihtiyacında azalma gibi durumlar oral antibiyotiğe geçmek için önemli parametrelerdir. Antibiyotik tedavi süresi ayaktan hastalarda olduğu gibi 5-7 gün arasındadır. Ancak sepsise gidiş ve kötüleşen klinik tabloda bu durum değişebilir. Serviste yatan hastalarda antibiyotik seçimi **Tablo 8**'de gösterilmiştir (25).

İnfluenza virüsünün toplumda yaygın olarak görüldüğü dönemlerde hastalardan hızlı moleküler test (nükleik asit amplifikasyon testi) istenmesi ve test sonucu pozitif olan ve hastanede takip edilen TGP'li hastalarda tanı öncesindeki hastalığın süresinden bağımsız olarak antiviral tedavi (oseltamavir) başlanması önerilmektedir (24).

Tablo 8. Şiddet Düzeyine ve İlaç Direnci Riskine Göre TGP'de Yatan Hastalar İçin Başlangıç Antibiyotik Tedavisi

Önerilen Tedavi	MRSA Solunum Öyküsü	PSA Solunum izolasyonu öyküsü	Yakın zamanda hastaneye yatış ve parenteral antibiyotikler ve MRSA için yerel olarak doğrulanmış risk faktörleri	Yakın zamanda hastaneye yatış ve parenteral antibiyotikler ve MRSA için yerel olarak doğrulanmış risk faktörleri
Ağır pnömonisi olmayan*	Beta-laktam + Makrolid [†] veya Solunum florokinolonu [‡]	MRSA'ya yönelik tedavi ekleyin [¶] Kan ve balgam kültürü/ nazal PCR olarak tedavi ihtiyacını belirleyin veya azaltın	PSA için tedavi ekleyin [¶] Kültür alarak tedavi ihtiyacını belirleyin veya azaltın	Kültür alın ancak MRSA tedavisine kültür sonuçları pozitif olmadıkça başlamayın. Eğer hızlı nazal PCR'i mevcutsa ve negatifse ek ampirik tedavi uygulamayın veya pozitifse tedavi ekleyin ve kültür alın
Ağır pnömonisi olan	Beta-laktam + Makrolid [†] veya Beta-laktam + Solunum florokinolonu [‡]	MRSA'ya yönelik tedavi ekleyin [¶] Kan ve balgam kültürü/ nazal PCR olarak tedavi ihtiyacını belirleyin veya azaltın	PSA için tedavi ekleyin [¶] Kültür alarak tedavi ihtiyacını belirleyin veya azaltın	Kültür alın ancak MRSA için tedavi eklenmeli [¶] ve kültürler alınmalı, böylece tedavi dozu azaltılabilir veya devam etme gerekliliği doğrulanabilir.

(MRSA: Metisilin Dirençli *S. aureus*; PSA: *P. aeruginosa*)

*2007 ATS/IDSA TGP şiddet kriterleri kılavuzunda tanımlandığı gibi (bkz. Tablo 9).

[†]Ampisilin/ sulbaktam, seftoksim, seftriakson, seftaroline ve azitromisin veya klaritromisin[‡]Levofloksasin veya moksifloksasin[¶]Vankomisin veya Linezolid[¶]3. kuşak sefalosporin (seftazidim), 4. kuşak sefalosporin (sefepim), karbapenemler (imipenem, meropenem), betalaktamaz inhibitörlü anti-Pseudomonas ilaçlar (piperasilin+ta-zobaktam, sefoperazon+sulbaktam)

Tablo 9. Yoğun Bakım Yatış Kriterleri

Minör Kriterler	
Solunum hızı	≥30 /dakika
PaO ₂ /FiO ₂ oranı	≤250
Multilober infiltrasyon	
Konfüzyon/oryantasyon bozukluğu	
Üremi (kan üre azotu seviyesi)	≥20 mg/dl
Lökopeni (beyaz kan hücresi sayısı)	<4.000 /µl
Trombositopeni (trombosit sayısı)	<100.000/µl
Hipotermi (çekirdek vücut sıcaklığı)	<36°C
Sıvı resüsitasyonu gerektiren hipotansiyon	
Majör Kriterler	
Vazopressör ihtiyacı ile septik şok	
Mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği	

Yoğun Bakımda Takip Edilen Hastada Pnömoni

Ciddi TGP genellikle yoğun bakım yatışı gerektirmektedir. ATS/IDSA kılavuzuna göre yoğun bakım yatış kriterleri **Tablo 9**'da verilmiştir. Bu grup hastalardaki antibiyoterapi, genellikle hastanede tedavi edilen hastalarda uygulanan tedavi yaklaşımıyla benzerlik göstermektedir. Aynı şekilde etken izolasyonu için örneklemelerin antibiyoterapi başlanmadan önce yapılması ve sonuçlarına göre antibiyoterapinin revize edilmesi gerekmektedir. Fakat bu hastalarda antibiyotiklerin dozu dikkatle takip edilmelidir. Çünkü antibiyotiklerin plazma ve ekstraselüler sıvıdaki konsantrasyonları, özellikle akut böbrek hasarı ve hiperdinamik dolaşım varlığında dalgalanma gösterir; her ikisi de septik hastalarda görülebilir ve ilaç etkinliğini etkileyebilir (54).

Bir majör kriter veya üç veya daha fazla minör kriter varlığında yoğun bakım yatışı gerekmektedir (24). Mevcut kılavuzlar, yoğun bakım ünitesinde takip edilen ciddi pnömonisi olan hastalar için beta-laktam ile birlikte bir makrolid veya solunum kinolonu (levofloksasin veya moksifloksasin) kombinasyonundan oluşan ikili antibiyotik kullanımını önermektedir. Ancak bu hastalarda ilaca dirençli organizmalar açısından risk bulunmamalıdır (1). Bu hasta grubunda tedavi seçiminde yeni ortaya çıkan patojenlerin ve virüslerin rolü de göz önünde bulundurulmalıdır (7, 54).

Ciddi toplum kökenli pnömonide uygun tedavi süresi iyi belirlenmemiştir, ancak hastaların antibiyotiklere yeterli klinik yanıtı olduğunda ve ekstrapulmoner enfeksiyonu (ampiyem, menenjit) olmadığında, 5-7 günlük daha kısa süreli tedavinin mümkün olabileceği hatta tedavi süresi uzadıkça tedavi ilişkili yan etkilerin artabileceği düşünülmektedir (55,56). Yoğun bakıma yatırılan hastalarda başlangıç antibiyotik seçimi için öneriler **Tablo 8**'de gösterilmiştir (24).

Sistemik steroidlerin yoğun bakımda takip edilen hastalarda kullanımı ile ilgili veriler halen çelişkili olsa bile sitokinlerin adrenal etkileri ve sepsise gidiş konusunda olan düzenleyici etkilerinden dolayı, özellikle menenjit gibi eşlik eden klinik tabloların olduğu durumlarda yararlı olabileceği söylenmektedir (57).

Ciddi TGP hastalarında her ne kadar medikal tedavi seçeneklerinin doğru ve zamanında başlanması önemli de olsa bu hastalarda mortalitenin engellenebilmesi için solunumsal parametrelerinin ve sıvı desteklerinin yakın takip edilmesi oldukça önemlidir. Hipoksemi veya solunum sıkıntısı olan hastalara, şiddetli hipoksemi (PaO_2/FiO_2 oranı, <150) ve bilateral alveolar infiltratlar nedeniyle acil entübasyon gerekmediği sürece, noninvaziv ventilasyon dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır (1).

Parenteral Tedaviden Oral Tedaviye Geçiş

Hastanede İV antibiyotik başlanan hastalarda ateş yüksekliğinde gerileme, oksijen saturasyonunda düzelme, radyolojik ve laboratuvar bulgularında iyileşme olduğu zaman oral tedaviye geçiş değerlendirilebilir. Bu esnada alınan balgam kültüründe spesifik bir patojen saptanırsa ona yönelik tedavi verilir. Başlangıç tedavi solunum yolu kinolonu ise o kinolonunun oral formu ile tedaviye devam edilebilir. Eğer İV tedavi sırasında tek başına bir sefalosporin veya sefalosporin-makrolid kombinasyonu kullanıldıysa, oral tedavi olarak amoksisilin, amoksisilin-klavulanat veya üçüncü kuşak bir sefalosporin tercih edilebilir. Ayrıca, tedaviye makrolid de eklenebilir.

Gebede Pnömoni

Gebeler, pnömonide hem tanısı hem de takip ve tedavisindeki zorluklar nedeniyle oldukça önemli bir grubu oluşturmaktadır. Özellikle üst solunum yolu enfeksiyonlarının önlenmesi ya da tedavi edilebilmesi ile başlayan süreç pnömoniden korunmanın temel prensiplerini oluşturur. Gebe kadınlarda mortalite, gebe olmayan kadınlara göre daha yüksektir. Astım ve anemi gebelikte pnömoni riskini artırmaktadır (58). TGP en yaygın görülen mortal obstetrik olmayan enfeksiyöz komplikasyondur ve hastanede tekrar yatışın yaygın bir nedenidir. Aspirasyon doğum sırasında meydana gelebilir, sezaryenda daha yaygındır. Yaşamı tehdit eden hastalığa neden olabilir. İnfluenza pnömonisi ciddi hastalığa neden olabilir, erken doğum, düşük, sezaryen, anne solunum yetmezliği ve ölüm riskini artırabilir (59). Beta-laktam ve makrolid grubu antibiyotikler gebede TGP de ilk seçilecek antibiyotiklerdir. İnfluenzadan şüphelenildiğinde antiviral tedavinin erken başlanması da oldukça önemlidir.

KAYNAKÇA

1. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC 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(Suppl 2): 27-72.
2. File TM. Community-acquired pneumonia. Lancet 2003; 362(9400):1991-2001.
3. Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. N Engl J Med 2014; 371: 1619.

4. National Ambulatory Medical Care Survey (NAMCS) and National Hospital Ambulatory Medical Care Survey (NHAMCS) 2009-2010.
https://www.cdc.gov/nchs/data/ahcd/combined_tables/2009
5. Xu J, Murphy SL, Kochanek KD, Bastian BA. Deaths: Final Data for 2013. *Natl Vital Stat Rep* 2016; 64:1.
6. Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P, Arnold FW, Kelley R, Mattingly WA et al. Adults Hospitalized With Pneumonia in the United States: Incidence, Epidemiology, and Mortality. *Clin Infect Dis* 2017; 65(11): 1806-12.
7. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med* 2015; 373(5): 415-27.
8. Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG. U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. *N Engl J Med* 2013; 369(2): 155-63.
9. Almirall J, Bolibar I, Balanzó X, González CA. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults: a population-based case-control study. *Eur Respir J* 1999; 13(2): 55.
10. Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax* 2013; 68(11):1057-65.
11. Bello S, Menéndez R, Antoni T, Reyes S, Zalacain R, Capelastegui A et al. Tobacco smoking increases the risk for death from pneumococcal pneumonia. *Chest* 2014; 146(4): 1029-37.
12. Wiese AD, Griffin MR, Schaffner W, Stein CM, Greevy RA, Mitchel Jr EF et al. Opioid Analgesic Use and Risk for Invasive Pneumococcal Diseases: A Nested Case-Control Study. *Ann Intern Med* 2018; 168: 396.
13. Bain MR, Chalmers JW, Brewster DH. Routinely collected data in national and regional databases--an under-used resource. *J Public Health Med* 1997; 19(4):413-8.
14. Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, Giske CG, Hedlund J. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis* 2010; 50(2): 202-9.
15. Musher DM, Roig IL, Cazares G, Stager CE, Logan N, Safar H 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(1):11-8.
16. Musher DM, Abers MS, Bartlett JG. Evolving Understanding of the Causes of Pneumonia in Adults, With Special Attention to the Role of Pneumococcus. *Clin Infect Dis* 2017; 65(10): 1736-44.
17. Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez FJ, Huffnagle GB. The Microbiome and the Respiratory Tract. *Annu Rev Physiol* 2016; 78: 481-504.
18. Dickson RP, Erb-Downward JR, Huffnagle GB. Towards an ecology of the lung: new conceptual models of pulmonary microbiology and pneumonia pathogenesis. *Lancet Respir Med* 2014; 2(3):238-46.
19. Faner R, Sibila O, Agustí A, Bernasconi E, Chalmers JD, Huffnagle GB et al. The microbiome in respiratory medicine: current challenges and future perspectives. *Eur Respir J* 2017; 49(4): 1602086.
20. Francis JS, Doherty MC, Lopatin U, Johnston CP, Sinha G, Ross T et al. Severe community-onset pneumonia in healthy adults caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the Panton- Valentine leukocidin genes. *Clin Infect Dis* 2005; 40(1): 100-7.
21. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot JP, Siam S et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med* 2018; 378(9): 809-18.

22. Moore M, Stuart B, Little P, Smith S, Thompson MJ, Knox K et al. Predictors of pneumonia in lower respiratory tract infections: 3C prospective cough complication cohort study. *Eur Respir J* 2017; ;50(5): 1700434.
23. Waterer GW, Kessler LA, Wunderink RG. Delayed administration of antibiotics and atypical presentation in community-acquired pneumonia. *Chest* 2006; 130(1): 11-5.
24. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: e45-e67.
25. Gupta D, Agarwal R, Aggarwal AN, Singh N, Mishra N, Khilnani GC et al.; Pneumonia Guidelines Working Group. Guidelines for diagnosis and management of community- and hospital-acquired pneumonia in adults: Joint ICS/NCCP(I) recommendations. *Lung India*. 2012; 29(Suppl 2): 27-62.
26. Theilacker C, Sprenger R, Leverkus F, Walker J, Häckl D, von Eiff C et al. Population-based incidence and mortality of community-acquired pneumonia in Germany. *PLOS ONE* 2021; 16(6), e0253118.
27. Ticona JH, Zacccone VM, McFarlane I M. Community-acquired pneumonia: A focused review. *American Journal of Medical Case Reports* 2021; 9(1) 45-52.
28. Cilloniz C, Dominedo C, Torres A. Community-acquired pneumonia as an emergency condition. *Current Opinion in Critical Care* 2019; 25(5)531-39.
29. Hespanhol V, Bárbara C. Pneumonia mortality, comorbidities matter? *Pulmonology*. 2020; 26(3): 123-29.
30. Gong L, He D, Huang D, Wu Z, Shi Y,nLiang Z. Clinical profile analysis and nomogram for predicting in-hospital mortality among elderly severe community-acquired pneumonia patients with comorbid cardiovascular disease: A retrospective cohort study. *BMC Pulmonary Medicine*, 2022; 13; 22(1): 312
31. Méndez R, Menéndez R, Cillóniz C, Amara-Elorri I, Amaro R, González P et al. Initial inflammatory profile in community-acquired pneumonia depends on time since onset of symptoms. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2018; 198(3):370-78.
32. Travlos A, Bakakos A, Vlachos KF, Rovina N, Koulouris N, Bakakos P. C-reactive protein as a predictor of survival and length of hospital stay in community-acquired pneumonia. *Journal of Personalized Medicine* 2022; 12(10):1710.
33. Liu D, Su LX, Guan W, Xiao K, Xie LX. Prognostic value of procalcitonin in pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Respirology* 2016; 21(2): 280-88.
34. Ito A, Ito I, Inoue D, Marumo S, Ueda T, Nakagawa H et al. The utility of serial procalcitonin measurements in addition to pneumonia severity scores in hospitalised community-acquired pneumonia: A multicentre, prospective study. *Int J Infect Dis* 2020; 92: 228-33.
35. Çığrı E, Çatan İnan F, Yıldız E. Pnömonili çocukların prognozunun değerlendirilmesinde NLR, PLR, RDW ve HRR'nin etkisi: Olgu-kontrol çalışması. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 2023; 43(4)343-49.
36. Doğanç M, Saryıldız Pehlivan M, Cırık M Ö, Eraslan Doğanay G, Kaybal O, Ülger G et al. Yoğun bakımda pnömoni tanılı geriatrik hastalarda prognozunu nötrofil-lenfosit oranı, trombosit-lenfosit oranı ve nötrofil-trombosit oranı ile ilişkisi var mıdır? *Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 2024; 57(2): 69-73.
37. Zhao L, Bao J, Shang Y, Zhang Y, Yin L et al. The prognostic value of serum albumin levels and respiratory rate for community-acquired pneumonia: A prospective, multi-center study. *PLoS One*. 2021;16(3): e0248002.

38. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58:377-82.
39. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336: 243-50
40. Rusdi AJ, Afifah L. EMR Combined with CRB-65 Superior to CURB-65 in Predicting Mortality in Patients with Community-Acquired Pneumonia [Letter]. *Infect Drug Resist* 2024; 17: 1229-30.
41. Zaki HA, Hamdi Alkahlout B, Shaban E, Mohamed EH, Basharat K, Elsayed WAE et al. Pneumonia Predictors: A Comprehensive Meta-Analysis Comparing the Pneumonia Severity Index (PSI) and the CURB-65 Score in Predicting Mortality and the Need for ICU Support. *Cureus* 2023; 15(7): e42672.
42. Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoniler: Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu. *Türk Toraks Derneği*, 2021
43. Gadsby NJ, Musher DM. The Microbial Etiology of Community-Acquired Pneumonia in Adults: from Classical Bacteriology to Host Transcriptional Signatures. *Clin Microbiol Rev* 2022, 35: e00015-22.
44. Von Specht M, García Gabarrot G, Mollerach M, Bonofiglio L, Galletti P, Kaufman S et al. Resistance to β -lactams in *Streptococcus pneumoniae*. *Rev Argent Microbiol* 2021; 53(3): 266-71.
45. Polat G, Şenol G, Ayrancı A, Serçe Unat D ve ark. Üçüncü basamak göğüs hastalıkları dal hastanesinde servise yatırılan alt solunum yolu enfeksiyonlu hastalarda bakteri profili ve antibiyotik direnci değişti mi? *Abant Medical Journal* 2023; 12(1)10-8.
46. Berktaş M, Parlak M, Çıkman A, Güdücüoğlu H. Klinik örneklerden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnci. *Fırat Tıp Dergisi* 2013; 18(1)30-3.
47. Dao TT, Liebenthal D, Tran TK, Ngoc Thi Vu B, Ngoc Thi Nguyen D, Thi Tran HK et al. *Klebsiella pneumoniae* oropharyngeal carriage in rural and urban Vietnam and the effect of alcohol consumption. *PLoS One* 2014; 9(3): e91999.
48. Rivero-Calle I, Cebery-López M, Pardo-Seco J, Yuste J, Redondo E, Vargas DA et al. Lifestyle and comorbid conditions as risk factors for community-acquired pneumonia in outpatient adults (NEUMO-ES-RISK project). *BMJ Open Respir Res* 2019; 6(1): e000359.
49. Yoshida M, Suzuki S. Why are people with asthma susceptible to pneumonia? A review of factors related to susceptibility. *Respirology* 2020; 25(5)543-50.
50. Uranga A, España PP, Bilbao A, Quintana JM, Arriaga I, Intxausti M et al. Duration of Antibiotic Treatment in Community-Acquired Pneumonia: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2016; 176(9): 1257-265.
51. Abelenda-Alonso G, Calatayud L, Rombauts A, Meije Y, Oriol I, Sopena N et al. Multiplex real-time PCR in non-invasive respiratory samples to reduce antibiotic use in community-acquired pneumonia: a randomised trial. *Nat Commun* 2024; Aug 17;15(1):7098.
52. McCabe C, Kirchner C, Zhang H, Daley J, Fisman DN. Guideline-concordant therapy and reduced mortality and length of stay in adults with community-acquired pneumonia: playing by the rules. *Arch Intern Med* 2009;169(16): 1525-31.
53. Choi SH, Cesar A, Snow TAC, Saleem N, Arulkumaran N, Singer M. Respiratory fluoroquinolone monotherapy vs. β -lactam plus macrolide combination therapy for hospitalized adults with community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Antimicrob Agents* 2023; 62(3): 106905.

SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI Patofizyoloji, Yönetim ve Korunma

54. Nair GB, Niederman MS. Updates on community acquired pneumonia management in the ICU. *Pharmacol Ther* 2021; 217: 107663.
55. Ramirez J.A., Bordon J. Early switch from intravenous to oral antibiotics in hospitalized patients with bacteremic community-acquired *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Arch Intern Med* 2001; 161(6): 848-50.
56. Tansarli GS, Mylonakis E. Systematic Review and Meta-analysis of the Efficacy of Short-Course Antibiotic Treatments for Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Meta-Analysis Systematic Review. Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62(9): e00635-18.
57. Salluh JIF, Bozza FA, Soares M, Verdeal JCR, Castro-Faria-Neto HC, Lapa E Silva JR et al. Adrenal response in severe community-acquired pneumonia: impact on outcomes and disease severity. *Chest* 2008;134(5): 947-54.
58. Goodnight William H, Soper David E. Pneumonia in pregnancy. *Critical Care Medicine* 2005; 33(10): 390-97
59. Brito V, Niederman MS. Pneumonia complicating pregnancy. *Clin Chest Med* 2011; 32(1):121-32.

ATİPİK PNÖMONİLER

Doç. Dr. Özer Özdemir

S.B.Ü İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi S.U.A.M

Tarihçe-Giriş

“Atipik pnömoni” tanımının ilk kez ne zaman kullanıma girdiği net bilinmemekle birlikte, henüz pnömoniler ile ilgili bilgilerin pnömokokların ve tüberküle basillerinin ötesine yeni geçmeye başladığı dönemde gündeme geldiği gözlenmektedir. Başlangıçta “atipik pnömoni” ile kastedilen *Streptococcus pneumoniae* pnömonileri seyirinde beklenen ani ateş yüksekliği, batıcı göğüs ağrısı ve üşüme titreme atakları ile karakterize klinik tablonun yokluğu ve balgam incelemesinde gram pozitif diplokokların saptanmamasıdır. Bu pnömoniler nispeten daha hafif bir klinik tablo ve prodromal semptomlarla karakterize bulunmuştur. Jay Perkins atipik pnömonileri anlattığı makalesinde o dönemde etkenin ortaya çıkarılmadığı çoğu klinik tablonun tanısız yöntemlerin daha da gelişmesi ile atipik pnömoni kategorisinden çıkarılabileceğini öngörmüştür (1). Atipik pnömoni tanımı, daha tedrici bir klinik seyir gösteren, sola kayma ve nötrofilinin belirgin olmadığı, Reimann’ın olgu serilerini sunduğu makalesi ile daha çok kabul görmüştür, makalesinde sorumlu etkenin filtre edilebilir bir etken, influenza dışı bir virüs olabileceğini öne sürmüştür (2).

20. yüzyılın ilk yarısı biterken “primer atipik pnömoni” tablosu daha önce bahsedilen klinik özelliklerle birlikte, pulmoner inflamasyonun fizik muayeneden çok grafiler ile saptanabildiği bir klinik sendrom olarak kullanılmaya başlanmıştır. Zaman içinde *Mycoplasma pneumoniae*, *Coxiella burnetti*, *Chlamydia psittaci* ve *Chlamydia pneumoniae* türleri pnömoni etkenleri olarak ortaya çıkmış olsa da, bu etkenler atipik bakteriler olarak adlandırılmış ve atipik pnömoniler tanımı altında sınıflanmaya devam edilmiştir. 1976 yılında Lejyoner hastalığının tanımlanması ile ölümcül bir pnömoni etkeni olarak *Legionella pneumophila* da atipik bakteriler arasında yerini almıştır.

Günümüzde “atipik pnömoni” şemsiyesinin tanımı ve kapsayıcılığına dair belirsizlikler ve görüş ayrılıkları mevcuttur. Kimi kaynaklarda viral pnömoniler de atipik pnömoniler altında sınıflanmaktadır. Ancak günümüzde bu tanımın tarihi görevini tamamladığı, klinik tanı veya tedavi yönlendirmesinde herhangi bir fayda sağlamadığı için kullanımının bırakılması gerektiğine dair düşünceler de mevcuttur (3). Bu fikre göre, bu etkenler çok sık karşımıza çıkmayan “atipik” etkenler değildir, oluşturdukları klinik tablolara ait elimizde veriler vardır ve bu etkenlere bağlı pnömoniler etkene göre sınıflandırılmalıdır.

Bu bölümde atipik pnömonilerden kastedilen atipik bakteriler olarak sınıflanılan, intraselüler ya da paraselüler, gram boyama ya da geleneksel kültür yöntemleri ile saptanamayan ve beta-laktam antibiyotiklere doğal direnci bulunan etkenlere bağlı pnömonilerdir. Viral pnömoniler bu bölüm kapsamı dışında tutulmuştur. Bölüm sonunda zaman zaman atipik bakteriler arasında sınıflanılan zoonotik pnömoniler hakkında da bilgi verilecektir.

Atipik Patojenlerin Toplumda Gelişen Pnömonilerde Yeri

Alt solunum yolu enfeksiyonları 2019 küresel hastalık yükü çalışmasında sakatlığa ayarlanmış yaşam yılları (DALY) göz önüne alındığında dördüncü sırada bulunmaktadır (4). 2021 küresel hastalık yükü çalışmasına bakıldığında genel olarak alt solunum yolu enfeksiyonları insidansında 1990 verilerine göre % 19 düşme saptansa da bu düşüklük 70 yaş üzeri erişkinlerde daha az orandadır (%4,8) ve küresel olarak 344 milyon (% 95 belirsizlik aralığı (325 – 364)) alt solunum yolu enfeksiyonu saptanmıştır (5). 1990'dan itibaren etkenlerin dağılımına bakıldığında M. pneumoniae'nın, S. pneumoniae'dan sonra en sık bakteriyel etken olarak izlendiği (25,3 milyon vaka (23,5 – 27,2)), Klamidya türlerinin ise 2021'de altıncı sırada etken olarak yer aldığı (19,4 milyon vaka (17,7 – 21,2)) görülmektedir. Ölüme neden olan alt solunum yolu etkenleri sıralamasında ise atipik patojenler alt sıralarda yer almaktadır (10. sırada olan Lejyonella türleri için 0,0682 milyon ölüm (0·0604–0·0748)) (5).

Toplumda gelişen pnömoni (TGP) içinde atipik pnömoninin yeri değerlendirildiğinde değerlendirme yöntemi ve değerlendirilen hasta grubundaki farklılıklara göre oran %5'den daha düşük, ya da %20'den fazla olarak değişmektedir (6-8). Bu heterojen oranların sebeplerinden biri atipik patojenler arasında en çok gözlenen M. pneumoniae'nın 3-4 yıllık periyodlarla salgınlara yol açması olabilir. Türkiye'de 2010 yılında Köksal ve arkadaşlarının TGP'de etyolojik ajanları serolojik yöntemlerle değerlendirdikleri çalışmalarında, ayaktan tedavi edilen 292 hastada atipik etkenler %20,2 (%13,8'i M. pneumoniae, %4,1 C. pneumoniae, %2,3 L. pneumophila) olguda saptanmıştır (9).

Klinik Özelliklerle Atipik Patojenlere Bağlı Gelişen Pnömoni Ayırt Edilebilir mi?

TGP olgularında ampirik antibiyoterapi seçiminde orta ve ciddi pnömoni olgularında atipik patojenleri kapsayacak antibiyoterapi seçimi önerilmektedir. Bu durum, özellikle ayaktan tedavi verilen-düşük riskli ve yatırılarak tedavi verilen pnömoni olgularında bu kadar net değildir. Buradaki ikilem, olası L. pneumophila enfeksiyonunun tedavisiz bırakılmaması ile semptom süresinin kısaltılabilmesi için antibiyotik spektrumunun gereksiz genişletilmesi, direnç gelişimi ve hastada yan etki riskinin artması arasında olmaktadır.

Çok değişkenli bir model tahmininde, klinik bilgilere dayanılarak olguların ancak %50'den azı doğru olarak S. pneumoniae ve M. pneumoniae pnömonisi olarak sınıflanabilmiştir (10). Aynı çalışmada %23 M. pneumoniae pnömonisi olgusu yanlış sınıflanmıştır. Bu da sadece klinik özellikler değerlendirilerek etken tahmininin büyük oranda doğru olmayabileceğini göstermektedir.

Ulusal rehberler arasında sadece Japon Solunum Derneği'nin (JRS) pnömoni rehberinde atipik pnömoni – tipik pnömoni ayırımında bir skorlama sistemi kullanılması önerilmiştir (11). Bu sınıflama sistemine göre 60 yaşın altında olmak, komorbiditenin olmaması, paroksizmal öksürük, fizik muayenede anormallik, balgamın veya hızlı tanı testlerinde etkenin saptanmaması ve 10.000/mm³'ün altında lökosit sayısı kriterlerinden 4 veya daha

fazlası atipik pnömoni lehine değerlendirilmiştir. Duyarlılık %77 ve özgüllük %93 olarak bildirilmiştir. Ancak kaynak çalışma ancak Japonca olarak mevcuttur.

Yakın zamanda yayınlanan Chauffard ve ark.'nın çalışmasında atipik pnömoni ayırımında CASH-75 skorlama sistemi (göğüs ağrısı yokluğu, sonbaharda gelişen hastalık, sodyum (Na) < 135 mmol/l, kalp yetmezliği ve yaş 75 altında) değerlendirilmiş, 2 puanın altında %100 duyarlılık ve %100 negatif prediktif değer ile atipik pnömoni dışlanabilmiştir (12). Eşik değer 3 ve altı olarak belirlenmesi ile %69 olguda gereksiz atipik patojen antibiyoterapisinden kaçınılabileceği sonucuna varılmıştır.

Özellikle ciddi pnömoni tablolarına yol açabilmesi nedeniyle önem atfedilen L. pneumophila pnömonisi ayırımında ise ateş, balgam yokluğu, sodyum, laktat dehidrogenaz (LDH), C-reaktif protein (CRP) ve trombosit düzeylerini içeren 6 maddelik skor sistemi ile Fiumefreddo ve ark.'ları 2 veya daha fazla madde varlığı ile %78 duyarlılık ve %79 özgüllük bildirmişlerdir (13). İspanya'da yapılan bir çalışmada ise Toplumda Gelişen Pnömoni İnsidans Grubu'nun (CBPIG) Lejyonella pnömonisi için öne sürdüğü skorlama sisteminde %32-51 duyarlılık ve %86-95 özgüllük değerlerine ulaşılmıştır (14). Miyashita ve ark.'larının adaşlarının skorlama sistemlerinin karşılaştırdıkları çalışmalarında, Fiumefreddo ve ark.'larının öne sürdüğü 6 maddelik skorlama sistemi ile Lejyonella pnömonisinin ekarte edilebileceği sonucuna varılmıştır (15).

Bunların yanı sıra daha çok parametre içeren skorlama sistemleri öne sürülmüş olsa da eksternal validasyonu yapılmış bir skorlama sistemi henüz bulunmamaktadır.

Rehberlerde Atipik Pnömoni Tanımı

Amerikan Toraks Derneği'nin (ATS) 2001 pnömoni rehberinde atipik pnömoni ayrı bir başlık olarak ele alınmazken, atipik patojenler olarak M. pneumoniae, C. pneumoniae ve Lejyonella türleri sayılmıştır (16). Bu durum Kanada Solunum Derneği (CRS) rehberinde de benzerdir (17). 2010 yılındaki güncellemede ise bu tanım içine virüslerin de dahil edildiği görülmektedir (18).

İngiliz Toraks Derneği (BTS) kılavuzunda ise "atipik pnömoni" teriminin tarihsel yararlılığını kaybettiği, bu sebeple kullanılmadığı belirtilmiştir (19). Atipik patojenler arasında ise M. pneumoniae, C. pneumoniae, C. psittaci ve C. burnetti sayılmıştır. L. pneumophila ise atipik patojenler arasına alınmamıştır.

Japon Solunum Derneği'nin (JRS) rehberine bakıldığında tedavi algoritmalarında atipik pnömoniler ayrı bir kola sahiptir, M. pneumoniae ve C. pneumoniae başlıca atipik pnömoni etkeni olarak sayılmakta ve atipik pnömoni tanısı için 6 maddelik bir skorlama sisteminin kullanılması önerilmektedir (11).

Türk Toraks Derneği'nin (TTD) yayınladığı uzlaşma raporunda, ayaktan tedavi ile izlenebilecek kronik hastalığı olmayan olgularda klinik, laboratuvar ve radyolojik özelliklerle atipik pnömoniyi destekleyen bulgulara göre antibiyotik seçimi önerilmektedir (20).

Mycoplasma Pneumoniae Pnömonisi

Primer atipik pnömoni etkeni olan bu bakteri, 1940'lı yıllarda Eaton ajanı adıyla ilk kez izole edilmiş ve uzun yıllar Seitz filtresinden geçebilen bir virüs olduğu düşünülmüştür (21). Ancak 1960'lara gelindiğinde mikoplazma sınıfına ait olarak sınıflandırılmış ve *M. pneumoniae* adını almıştır (22).

Mikoplazmalar Mollicute'ler sınıfı içinde olan, en küçük kendi kendine çoğalabilen bakterilerdir. Doğada serbest yaşayamazlar ve parazitik yaşamlarında konakçı bir hücreye ihtiyaç duyarlar. Hücre duvarlarının olmaması nedeniyle beta laktamlara duyarlı değildir ve gram boya ile boyanamazlar, bu sebeple de "atipik bakteriler" içinde sınıflanmaktadır. Bu tür içinde ilk saptanan olmasa da en önemli ve en çok çalışılmış etken *M. pneumoniae*'dir. Bu küçük bakterinin hacmi tipik bir basilin hacminin % 5'inden daha da küçüktür.

M. pneumoniae primer olarak mukozal ekstrasellüler bir patojendir. Bu patojenin solunum epiteline tutunması patojenitesinin temelini oluşturur ve bu tutunmada ana rol oynayan molekül, tutunma organelinin uç kısmında bulunan P1 adhesin'dir (23). Bu küçük bakteri hücre bölünmesi ile çoğalmaktadır ve bölünmenin tutunma organelinin duplikasyonu, iki kutupta iki organel olacak şekilde göç etmesi ve kromozomal duplikasyonun tamamlanması ile sağlandığı düşünülmektedir (24). Tutunma organeli ana yüzey proteini P1 ve destek proteinleri P3, P90 ve P40 yardımı ile konakçı hücreye tutunmayı sağlarken, yine P1 proteini ve destek proteinleri P30, P41 ve P200 yolu ile hücre yüzeyinde kayma hareketinin regülasyonu sağlanmaktadır (25).

Hastalığın patogenezinde ise tutunmaya ve membran füzyonuna bağlı hasarlar, parazitik özellikler nedeniyle konakçı hücrede besin azalması, invazyon ve toksik hasarlar gibi direkt hasar mekanizmalarının yanı sıra immünolojik hasarlar rol oynar (26). *M. pneumoniae* temel olarak hücre dışı bir parazit olsa da hücre invazyonu ile hasar yapabildiğine dair veriler mevcuttur (27). Toksik hasarı ise sıklıkla hidrojen peroksit ve nükleaz yolu ile olmakta, süperoksitlerin birikimi hücre ölümüne yol açmaktadır (28). *M. pneumoniae*'nin endotoksin salgılayamadığı düşünülmektedir, ancak *M. pneumoniae* ilişkili patojenik faktör MPN372'nin boğmaca toksininin S1 alt birimine benzer yapıda olduğu pulmoner eozinofili ve lenfositik inflamasyonu tetiklediği saptanmıştır (29). Bu toksin Toplumda Gelişen Solunum Zorluğu Sendromu toksini (CARDS) olarak adlandırılmaktadır.

M. pneumoniae'nin immün aracılı hasarları arasında ise humoral ve hücresele immünite hasarı, inflamatuvar hasar ve antijenik immün hasarlar bulunmaktadır (26). İmmün aracılı hasarlar arasında *M. pneumoniae*'nin hücre zarı glikolipidleri ile eritrosit ve beyin hücreleri arasında çapraz reaksiyona bağlı otoimmünite hasarları önemlidir. Akut enfeksiyon sonrası uzun süreli asemptomatik taşıyıcılık gelişebilir, bu dönemde etkene karşı gelişen antikörlerin kronik taşıyıcılığı engellemediği görülmüştür (30).

M. pneumoniae damlacık yolu ile kişiden kişiye bulaşır, yaklaşık 2-3 haftalık bir inkübasyon dönemine sahiptir. Her birkaç yılda bir gerçekleşen epidemilerle seyreder. SARS-CoV-2 pandemisi sırasında ve sonrasında temas ve izolasyon önlemleri gevşetildikten sonra

dahi *M. pneumoniae* saptanma sıklığında azalma olsa da 2024 yılı yayınlarında insidans verilerinde artış bildirilmiştir (31-34).

Klinik Bulgular

M. pneumoniae pnömonisi bulguları sıklıkla hafif seyirlidir. Tedrici bir seyir ve baş ağrısı, halsizlik, hafif ateş ve bazen boğaz ağrısı ile başlar (23). Öksürük ve öksürükle birlikte plöretik göğüs ağrısı ve nefes darlığı gelişebilir. Post-enfeksiyöz öksürük inatçı seyredebilir. Antibiyoterapi verilmese de sıklıkla kendi kendini sınırlayan bir seyir izlese de nadir olmakla birlikte fulminan, solunum yetmezliğine ilerleyen olgular bildirilmiştir (35).

Ekstrapulmoner Bulgular

M. pneumoniae'nin ekstrapulmoner bulguları solunum yolu semptomları ile birlikte veya solunum yolu hastalığından bağımsız olarak bulunabilir. Ekstrapulmoner bulguları arasında hemoliz, santral sinir sistemi hastalığı, dermatit, kardit, gastrointestinal hastalık ve eklem hastalığı sayılabilir. Bu bulgular sadece enfeksiyöz değil, daha çok otoimmün ve vasküler komplikasyonlar nedeniyledir. Birkaç çalışmada ise *M. pneumoniae*'nin mukozal respiratuvar bariyeri aşarak ekstrapulmoner odaklara ulaşabildiği raporlanmıştır (36,37). Böylece ulaştıkları noktada inflamatuvar hasar gelişebilmektedir. *M. pneumoniae* enfeksiyonlarının dörtte birinde ekstrapulmoner bulgular görülebilir. İmmunopatojenik mekanizma ile görülen ekstrapulmoner bulgular arasında miyokardit, Kawasaki hastalığı, otoimmün anemi, trombositik purpura, geç başlangıçlı myelit veya ensefalit, akut serebellar ataksi, IgA nefropatisi, Gullain Barre Hastalığı sayılabilir (38). Bu bulguların en önemlilerinden olan santral ve periferik sinir sistemi tutulumu hastanede yatırılan *M. pneumoniae* olgularının %5'inde görülmektedir (39). *M. pneumoniae* komponentleri (örneğin P1 adhesin ve glikolipidler) ile konak myelininin moleküler benzerliği hasar nedeni olabilir. Hemoliz için olan teori, eritrositlerdeki I antijenine çapraz reaksiyon gelişmesi ya da *M. pneumoniae*'nin I antijeni niteliğini değişikliğe uğratmasıdır. Bu ekstrapulmoner bulguların çoğunda sağlam bir neden-sonuç ilişkisi net ortaya koyulamamıştır.

M. pneumoniae ve Astım İlişkisi

M. pneumoniae'nin uzun zamandır hem çocuklarda, hem erişkinlerde astım semptomlarını kötüleştirdiği ve ataklarla ilişkili olduğu bilinmektedir (40-42). Tayvan'da yapılan geniş bir kayıt çalışmasında, *M. pneumoniae* enfeksiyonu gelişenlerde astım gelişme sıklığı daha yüksek bulunmuştur (43). Persistan astımlılarda ise *M. pneumoniae* enfeksiyonu prevalansı %50-65 bulunmuştur (44). Astım ile *M. pneumoniae* enfeksiyonu ilişkisinde patogenetik mekanizmalar halen net değildir. Muhtemelen respiratuvar hücrelerin hasarlanması ile diğer antijenlerin mukozal penetrasyonunun kolaylaşması olabilir. Öne sürülen mekanizmalardan biri de IgE antikor yanıtları ile ilişkilidir. Yine de bu mekanizmaların aydınlatılması için ek çalışmalara ihtiyaç vardır (25). Benzer şekilde *C. pneumoniae* ile astım arasında ilişki kuran çalışmalar da mevcuttur (45).

Radyolojik Bulgular

Radyolojik bulguları değişkendir. Akciğer grafisinde sıklıkla peribronşiyal kalınlaşma ve santral ağırlıklı retikülönodüler opasiteler görünebilir. Lober konsolidasyon nadirdir. Bilgisayarlı tomografide (BT) ise sıklıkla bronkosentrik buzlu cam alanları, sentrilobüler nodüller, bronşiyal duvar kalınlaşmaları görülebilir. Olguların üçte birinde konsolidasyon bildirilmiştir (43,46).

Tanı

Uzun yıllar boyunca M. pneumoniae enfeksiyonu tanısında laboratuvar testleri sınırlı bir fayda göstermiştir. O dönemlerde sadece kültür, soğuk aglütinin testleri ve kompleman fiksasyon testleri elverişliydi ve hepsinin çeşitli kısıtlılıkları vardır. M. pneumoniae'nın kültürü özel besiyeri gerektirirken, güvenilir sonuçlar için en az 14 günlük bir süreye ihtiyaç vardır (47). Aynı zamanda zaman alıcı ve pahalı bir testtir.

Soğuk aglütinin testi M. pneumoniae enfeksiyonunun ilk günlerinde eritrositlerin I antijenine karşı geliştiği düşünülen nonspesifik IgM antikorlarının belirlenmesi temeline dayanır. Ancak M. pneumoniae enfeksiyonlarının %50–60'ında bu antikor gelişir, aynı zamanda spesifitesi düşük bir testtir, başka etkenlere bağlı da görülebilir (48). Kompleman fiksasyon testi de benzer kısıtlılıklara sahiptir.

M. pneumoniae'nın laboratuvar tanısı spesifik serolojik, nonamplifiye antijen tespit ve nükleik asit amplifikasyon testlerinin gelişmesi ile mesafe katetmiştir. Serolojik testlerde bağışıklığı baskılanmamış bireylerin M. pneumoniae enfeksiyonuna verdikleri yanıt ölçülmektedir. En iyi hangisi olduğu konusunda bir görüş birliği olmamakla birlikte, kullanılan değişik antijen tipleri ve test yöntemleri bulunmaktadır. Ancak en çok kullanılan yöntem enzim immünassaydir(49). Serolojik testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü testin enfeksiyon başladıktan sonra ne zaman yapıldığına, hasta yaşına ve önceki tıbbi öyküsüne göre değişiklik gösterir. M. pneumoniae enfeksiyonunda spesifik IgM düzeyleri sıklıkla enfeksiyonun ilk haftasından sonra saptanmaya başlar, 3. haftada zirve düzeye ulaşır, birkaç aydan sonra tespit edilemez (50). Çocuklarda IgM yanıtı daha güçlüdür, yetişkinlerde negatif IgM düzeyleri akut enfeksiyonu dışlamaz. Spesifik IgG düzeyleri ise, IgM yanıtından 1-2 hafta sonra yükselmeye başlar, 5 haftada zirve yapar ve 4 yıla kadar düzeyleri yüksek kalabilir (51). Bu sebeple antikor titresinde 4 kattan fazla artış akut enfeksiyon göstergesi olarak kullanılmıştır.

Nonamplifiye antijen tespiti hızlı sonuçlar verebilse de duyarlılığı düşüktür ve solunum yollarında bulunabilecek diğer mikoplazmalarla çapraz reaksiyon verebilir. Enfeksiyonun erken günlerinde yanlış negatif sonuçlar verebildiği için yerini nükleik asit amplifikasyon testlerine bırakmıştır (49).

Nükleik asit amplifikasyon testleri yüksek sensitivite ve spesifite düzeyleri ile tercih edilen tanısal yöntemlerdir (52,53). Bu testler hedeflenen genler (P1 geni, ATPaz operon geni, 16S rRNA geni, tuf geni gibi) ve amplifikasyon teknikleri açısından farklılık gösterirler. Bu testleri yorumlarken bazı hususlara dikkat etmek gerekir. Pozitif test her zaman enfeksiyon göstergesi olmayabilir, M. pneumoniae için bazı kişiler asemptomatik taşıyıcı

olabilirler. Çalışmalarda sağlıklı çocuklarda %21–53 taşıyıcılık oranı saptanmıştır, aynı zamanda taşıyıcılık oranları mevsimsel farklılık gösterebilir (42,54). Bir başka nokta, pozitif sonuçların kontaminasyona bağlı olabileceğidir. Bir diğer nokta da enfeksiyon başlangıcından itibaren zaman ilerledikçe PCR testlerinin duyarlılığının düşmesidir. Tanısal değer en fazla enfeksiyonun ilk günlerinde yüksektir (55).

Tedavi

M. pneumoniae pnömonisi için etkin antibiyotikler, hücre duvarı içermeyen bakteriler olması sebebiyle makrolidler, tetrasiklinler ve florokinolonlardır. Optimum bir antibiyoterapi süresi belirlenmemiş olsa da asemptomatik taşıyıcılığın olması, özellikle akut enfeksiyon sonrası persistan enfeksiyon gelişebilmesi göz önüne alındığında uzun dönem antibiyotik tedavisi çok düşünülmez (55).

Tanı anında etkenin çoğu hastada ortaya konulamaması nedeniyle TGP tedavisi ampiriktir. Bu noktada yıllardır masanın üzerinde duran sorulardan biri TGP’de özellikle ayaktan tedavi verilen hastalarda başlangıç ampirik antibiyoterapisinin atipik etkenleri kapsamının gerekli olup olmadığıdır. Hastaneye yatması gereken ya da ciddi TGP olgularında özellikle olası *Lejyonella* enfeksiyonu da dikkate alındığında atipiklerin kapsanması mutlaka önerilmektedir. Ayaktan tedavi edilen pnömoni olgularında ise ulusal rehberlerin önerileri daha çok çeşitlilik göstermektedir. ATS rehberinde ek hastalığı olmayan ayaktan hastalarda monoterapi (Amoksisilin ya da makrolid ya da doksisisiklin) önerilmektedir (56). Kanada ve kuzey Avrupa ülkelerinde de benzer şekilde genellikle monoterapi önerilirken, güney Avrupa ülkelerinde makrolidli kombinasyon ya da kinolon tercihi daha ön plandadır (17,19,57).

Bu konuda en güncel yayınlanan network meta-analiz Kurotschka ve ark.’larının ayaktan TGP hastalarında oral antibiyoterapi seçeneklerini değerlendirdiği meta-analizdir (58). 24 çalışmanın dahil edildiği meta-analizde hiçbir antibiyotik grubu bir diğerine göre üstünlük göstermese de kinolonlar sonlanım noktaları açısından daha etkin bir durum sergilemiştir. Klinik yanıt göz önüne alındığında hem penisilin monoterapisi hem de beta laktam ve makrolid kombinasyonu alt sıralarda yer almıştır.

Giammarellos-Bourboulis ve ark.’larının güncel randomize kontrollü çalışmasında hastanede yatırılarak tedavi gerektiren 278 TGP olgusunda tedaviye klaritromisin eklenmesi ile erken klinik yanıt oranı klaritromisin alan grupta %29,6 daha fazla izlenmiş, bu etki klaritromisinin immün sistem üzerine etkisine bağlanmıştır (59). Garin ve arkadaşlarının, hastanede yatırılan %70’i Pnömoni Ciddiyet İndeksi III-IV TGP olgularında beta-laktam ve beta-laktam ve makrolid kombinasyonunun karşılaştırdıkları non-inferiorite çalışmasında, beta-laktam monoterapisinin noninferioritesi gösterilememiştir (60). Eliakim-Raz ve ark.’nın Cochrane meta-analizinde de hastaneye yatırılarak tedavi edilen TGP hastalarında atipik etkenlerin kapsanması ile herhangi bir sağkalım farkı gösterilememiştir (61). Ponta ve ark.’nın TGP’de 90 günlük mortalitenin değerlendirildiği çalışmada, beta-laktam monoterapisinin, beta-laktam+makrolid kombinasyonu ve florokinolon monoterapisine göre noninferior olduğu saptanmıştır (62).

Sonuç olarak, şu ana kadarki veriler ampirik tedavide makrolid eklenmesinin avantajları konusunda özellikle ayaktan tedavi planlanan TGP hastalarında net değildir. Bazı veriler kötü sonlanım noktalarının atipik etkenlerin kapsanması ile daha az olduğunu ve erken klinik yanıt oranının makrolid tedavisi ile arttığını desteklemektedir. Antibiyotik direnci, yan etki ve etkin antibiyoterapi dengesi gözetilerek ulusal veriler ışığında tedavinin yönlendirilmesi uygun olacaktır.

Chlamydia Pneumonia Pnömonisi

C. pneumoniae hücre duvarı gram negatif bakterilere benzer şekilde iç ve dış zar tabakası ve lipopolisakarit içeren zorunlu hücre içi bakteridir. Hücre duvarında peptidoglikan tabakası oldukça incedir, bu sebeple penisilinlere dirençlidir.

Diğer bakterilerden farklı bir özelliği bifazik gelişimsel döngüye sahip olmasıdır. Konak dışında küçük ve yoğun elementer cisim şeklinde (enfektif) , respiratuvar epitelde ise metabolik olarak aktif hücre içi inklüzyonlar şeklinde retikülat cisime dönüşür (63). Replikasyon sonrası elementer cisimler yeni enfeksiyonlar için salınmaktadır. *C. pneumoniae* metabolik olarak konak adenozin trifosfatına (ATP) muhtaçtır, aynı zamanda diğer klamidya türlerinden farklı olarak triptofan biyosentez mekanizmalarına sahip değildir. Bu durum trimetoprim ve sulfonamid intrinsik direncine ve konak interferon- γ bağışık yanıtı duyarlılığına neden olmaktadır (64). Bu duyarlılığa rağmen, konak bağışık yanıtından kaçarak persistan enfeksiyona neden olabilmektedir (64).

Literatürde *C. pneumoniae*'nin birçok kronik hastalıkla ilişkili olabildiğine dair yayınlar bulunmaktadır. Bunlar arasında aterosklerotik kalp hastalığı (65) , Alzheimer hastalığı (66,67), inflamatuvar artrit (68), multipl skleroz (69) ve akciğer kanseri (70,71) bulunmaktadır. *C. pneumoniae* kolaylıkla solunum sisteminden dolaşım ile diğer organlara yayılabilmektedir. Aterosklerotik plaklarda da kültürle ve deoksiribonükleik asit (DNA) tespiti ile *C. pneumoniae* varlığı gösterilmiştir. Ancak yine de bu hastalıklarla sağlam bir neden-sonuç ilişkisi kurulamamıştır. Bu hastalıklarla doğrudan ilişkisi olsaydı daha büyük bir popülasyonda daha fazla multimorbid hastalık insidansı olması beklenirdi, fakat şimdiye kadar böyle bir bulgu ortaya konamamıştır (64).

Patogenez

Hastalığın bulaşı damlacık inhalasyonu yoluyla olmaktadır. Konak hücresi dışında sınırlı bir süre hayatta kalabilen elementer cisimler konak hücrelerine ulaştığında, muhtemelen hücre duvarı yüzeyindeki makromoleküller yoluyla konak hücrelerine tutunma gerçekleşir. Hücre içinde retikülat cisme dönüşür ve intrasitoplasmik inklüzyon deneni mikrokoloniler oluşur. Bu süreçte klamidyal antijenle hücre yüzeyine salınır ve konak bağışıklık yanıtı başlar. 48 -72 saatlik süre içinde retikülat cisimler yeni elementer cisimler oluşturur ve hücre lizisi ile elementer cisimler yeni hücrelerde aynı döngüyü başlatmak üzere yayılır (72).

Klinik Bulgular

C. pneumoniae'nın 21 günlük bir inkübasyon süresi vardır ve tipik olarak pnömoni tablosu hafif bir klinik tabloyla seyredir. Çoğu hastada asemptomatik enfeksiyon görülmektedir (72). Yine de plevral effüzyonla seyreden ya da ciddi, yoğun bakım gerektiren pnömoni olguları bildirilmiştir (73,74). Diğer pnömoni olgularında olduğu gibi ateş ve öksürük bulunur, sıklıkla öncesinde rinit ve boğaz ağrısı tabloya eşlik eder.

Önceden ses kısıklığı ve larenjit bulgularının C. pneumoniae enfeksiyonlarında daha sık olduğu bildirilse de sonraki yayınlarda bu bulgu desteklenmemiştir (75,76). Ancak laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında aspartat aminotransferaz (AST) ve CRP yüksekliğinin M. pneumoniae pnömonisine göre, C. pneumoniae pnömonisinde daha fazla görüldüğü saptanmıştır (75).

Radyolojik Bulgular

Akciğer grafisinde sıklıkla tek lobun tutulduğu yamalı konsolidasyon izlenir. Alt loblarda daha sık tutulum gözlenir (77,78). Plevral effüzyon ve multilober tutulumla progresyon görülebilse de sık beklenen bulguları değildir (46). Kavitasyon ve lenfadenopati beklenmez. BT' de etkilenen lobda asiner buzlu cam dansiteleri sıklıkla izlenmektedir (79). M. pneumoniae ile karşılaştırıldığında sentrilobüler nodüller ve bronşiyal duvar kalınlaşmaları daha az görülmektedir (46). S. pneumoniae ile karşılaştırıldığında da retiküler ve lineer dansiteler daha fazla görülmektedir (80).

Tanı

Altın standart yöntem kültür olarak görülsede teknik olarak zor ve zaman alıcıdır. Sıklıkla her laboratuvarıda uygulanamaz. Serolojik testler ise C. pneumoniae için elverişli değildir. IgM antikorlarının görülmesi geçtir, IgM pozitifliği pnömoni rezolüsyonundan sonra görülebilir (81). IgG için 4-6 hafta ara ile hastalık başlangıcı ve iyileşme döneminde değerlendirme gerekir, tanı geç doğrulanır. C. pneumoniae ile diğer klamidya antijenleri arasında çapraz reaksiyon olabileceği için serolojik yöntemlerin spesifitesi düşüktür.

Tanı için tercih edilen yöntem PCR analizidir, multiplex PCR analizi ile diğer solunum etkenleri ile C. pneumoniae da değerlendirilebilmektedir (82). Bu noktada spesifiteyi düşüren birkaç faktör, sağlıklı insanlarda %5 görülebilen asemptomatik taşıyıcılık ve enfeksiyon sonrası 11 aya kadar uzayabilen persistan enfeksiyondur (83-85). Aynı zamanda, pnömoni etkeninin birden çok etkene bağlı olabileceği unutulmamalıdır. PCR temelli analizler nazofarengiyel sürüntü, balgam veya bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısında çalışılabilir.

Prognoz

Capelastegui ve ark.'nın 700 pnömonili olguyu içeren çalışmasında C. pneumoniae etkeni saptanabilen olguların %10'unda saptanmıştır (86). Genel olarak atipik etkenler ile %25,8 hastanede tedavi gereksinimi ve %0,7 yoğun bakım ihtiyacı saptanmıştır. 30 günlük mortalite atipik etkenlerde %1,3 iken, tipik bakterilerde %4,3 olarak bulunmuştur. Conklin ve ark.'larının çalışmasında 52 C. pneumoniae pnömonisinde ölüm gözlenmemiştir (85).

Güncel bir meta-analizde *C. pneumoniae*'nin ciddi pnömoniler arasında havuzlanmış prevalansı %1,8 bulunmuştur, bu oran Asya ülkelerinde daha yüksektir (87).

Tedavi

C. pneumoniae DNA ve protein sentezi üzerine etkili antibiyotiklere duyarlıdır. Makrolidler, florokinolonlar ve doksisisiklin antibiyotikler arasında ilk sırayı alır. Ciprofloksasin diğer kinolon antibiyotiklere kıyasla daha yüksek minimum inhibitör konsantrasyon değerlerine sahiptir, etkinliği nispeten düşük olabilir. Bir kinolon türevidir olan nemonoksasin ve dördüncü nesil makrolid olan solithromisin nispeten daha yeni tedavi seçenekleri arasındadır (88,89). Nemonoksasin tedavisinin levofloksasin ile karşılaştırıldığı faz 3 non-inferiorite çalışmasında klinik kür oranları, mikrobiyolojik başarı oranları ve yan etki açısından nemonoksasin levofloksasin kadar etkin ve güvenli bulunmuştur (88). Solithromisin ile moksifloksasinin karşılaştırıldığı faz 3 klinik çalışmada, erken klinik yanıt ve klinik başarı her iki ajanla benzer oranlarda elde edilmiştir (89).

Legionella Pneumophila Pnömonisi

Lejyonella türleri de klamidyalar gibi hücre içi fırsatçı, gram negatif bakterilerdir. *L. pneumophila* en patojen türüdür, serotip 1 pnömoni olgularında en sık rastlanan alt tipidir (90). *L. pneumophila* pnömonisi 1976'da Philadelphia'da Amerikan Lejyon toplantısında gerçekleşen mortalite oranı oldukça yüksek olan salgınla, o zamana dek hafif seyirli ve kendini sınırlayan bir tablo olarak görülen "atipik pnömoni" bakış açısını değiştirmiştir.

Lejyonella türleri toprak, doğal ve yapay su kaynakları gibi kompleks ekosistemlerde yaşam sürebilir. Özellikle protozoa yükü yüksek ya da belirgin biyofilm tabakası içeren sistemlerde hayatta kalması kolaylaşır (91,92). Enfeksiyon aspirasyon veya inhalasyonla etkenin alınması ile başlar. İnsandan insana geçiş gösterilmemiştir. Semptomlar sıklıkla 2-10 gün içinde başlar. Enfeksiyon sonrasında alveolar makrofajlar invaze olur ve *L. pneumophila* tarafından replikasyon için kullanılır. Başlıca virülans faktörleri flajella, fimbria, tip 2 ve 4 sekresyon sistemleri, demir edinme mekanizmalarıdır.

Klinik Bulgular

L. pneumophila pnömonisi hafif öksürükten, subfebril ateş veya ateş yüksekliği, konfüzyon ve solunum yetmezliğine kadar değişen klinik özelliklerde olabilir. Sıklıkla ateş yüksekliği ve halsizliği takiben öksürük gelişir. Hastalığın başlangıcında baş ağrısı, kas ağrıları, iştahsızlık ve halsizlik gibi nonspesifik semptomlar gelişebilir (93). %20 – 40 olguda diyare ve diğer gastrointestinal semptomlar bulunabilir. Hastalarda ateş yüksekliği ile rölatif bradikardi görülebilir. Klinik özellikler ile diğer pnömonilerden ayrımı tam olarak mümkün olmasa da hiponatremi, transaminazlarda ve kreatinin kinazda yükselme, ferritin yüksekliği, görece lenfopeni ile lökositoz, CRP'nin 100 mg/dl'nin olması gibi laboratuvar bozukluklarının *L. pneumophila* pnömonisinde görülebileceği belirtilmiştir (94,95).

Klinik ve laboratuvar verileri kullanılarak çeşitli prediksyon skorlama sistemleri öne sürülmüşse de henüz valide olan ve kanıtlanan bir skorlama sistemi yoktur (13,14,96).

Hastalık için risk faktörleri 50 yaş üzeri olmak, sigara içimi, kronik akciğer hastalığı, glukokortikoid tedavi, hematolojik maligniteler, anti-tümör nekroz faktör - α ilaç kullanımı gibi durumlardır (97-100).

Radyolojik Özellikler

Lejyonella pnömonisinin radyolojik özellikleri sıklıkla nonspesifiktir. En sık tek lobun, sıklıkla da alt lobların konsolidasyonu görülmektedir (101). Multilober opasitelerin asimetrik hızlı progresyonu gözlemlenebilir. Tek taraflı plevral effüzyonlar sıktır (102,103). Radyolojik bulguların rezolüsyonu 4-8 haftadan uzun sürebilir (104). Kavitasyon, hiler lenfadenopati ve ampiyem beklenen bulgular değildir, nadir görülür (94,105).

Tanı

Tanıda kültür altın standart olsa da Lejyonella türleri için de zaman alıcı ve teknik gerektiren bir yöntemdir. Sensitivitesi % 20 – 80 arasında değişmektedir, düşük sensitivite nedenleri arasında yetersiz balgam, antibiyotik kullanımı, spesifik kültür ortamlarının kullanılmasına rağmen flora bakterilerinin baskılanması amacıyla asit ile önileme ve izolasyon için uzmanlık gereksinimi sayılabilir (106,107).

İdrarda antijen testinin duyarlılığı % 70 – 80 ve spesifitesi % 100'e yakındır (108). Bu yöntemle L. pneumophila serotip 1'in hücre duvarı lipopolisakaridinin bir komponenti değerlendirilmektedir. Diğer serotiplerle enfeksiyon olasılığı unutulmamalıdır, negatifliği Lejyonella enfeksiyonunu dışlamaz.

PCR tanı için tercih edilen yöntemdir, bu yöntemle Lejyonella türleri ve serotipleri belirlenebilmektedir. DNA sekanslarının hedef kısmın amplifikasyonu ile semi-kantitatif belirlenmesidir. PCR'in önemli kısıtlılıklarından biri test performansı ve raporlamasına dair standardizasyonun olmamasıdır (109). Ayrıca ticari olarak bulunan kitlerin sensitivite düzeyleri farklılık göstermektedir (110).

Diğer tanı yöntemleri arasında kütle spektrometrisi, döngü aracılı izotermal amplifikasyon ve metagenomik yeni nesil sekanslama sayılabilir (110).

Tedavi

L. pneumophila pnömonisi için ilk seçenek antibiyotik tedavi makrolidler veya florokinolonlardır. İmmün yetmezliği olan hastalarda tedavi süresi uzatılsa da genel olarak 5 -10 günlük tedavi süresi yeterli bulunur.

Zoonotik Enfeksiyonlar

Zoonotik enfeksiyonlar hayvanlardan insanlara geçen ve insanların tesadüfi olarak konak olduğu enfeksiyonları kapsamaktadır. Kimi kaynaklarda atipik pnömoni etkenleri arasında sayılmaktadır.

Coxiella Burnetti

Q ateşinin etkenidir. Dünya genelinde görülen ve ilk olarak 1935'te Avustralya'da mezbaha çalışanlarında tanımlanan bir zoonozdur. *C. burnetti* gram negatif zorunlu hücre içi bir pleomorfik kokobasildir. Pnömoni, Q ateşi, grip benzeri durum ve hepatit tablosunun yanı sıra üç klinik tablosundan biridir.

C. burnetti'nin iki fazı vardır, bu fazların antijenik yapıları farklıdır ve spora benzer bir oluşuma dönmesi nedeniyle 15-20°C'de duvar üzerinde 7-10 ay, yağsız sütte oda sıcaklığında 40 ayın üzerinde hayatta kalabilir. Artropodlardan balıklara, kuşlardan çiftlik hayvanlarına kadar çok geniş bir yelpazede hayvanı enfekte edebilir. Sıklıkla damlacık inhalasyonu yoluyla insanlara geçer ve insandan insana bulaş nadirdir.

Ateş yüksekliği neredeyse tüm hastalarda vardır. Baş ağrısı da diğer pnömonilere göre daha fazla görülür. Genellikle hafif seyirlidir. Ancak yoğun bakım gerektirebilecek tablolara nadir de olsa neden olabilir. Kemik iliği nekrozu, hemofagositoz, hemolitik anemi, eritema nodosum, konfüzyon ve menejit gibi nörolojik bulgular veya perikardit veya myokardit gibi kardiyak bulgular ekstrapulmoner bulgular olarak görülebilir.

Akciğerin alt lobları daha sık tutulmaktadır. Birden fazla yuvarlak opasiteler en sık radyolojik bulgulardan biridir. Tanı sıklıkla serolojik ya da PCR ile doğrulanmaktadır.

Genel olarak tedavi seçenekleri arasında makrolidler, florokinolonlar, tetrasiklinler ve rifampisin bulunur. İlk seçenek için doksisiklin ile 10 günlük tedavi, alternatifler için florokinolonlar veya rifampisin ve makrolid kombinasyonu önerilir (111).

Chylamydia Psittaci

C. psittaci'nin ana konakçısı kuşlardır, kuşlardan insana geçen zorunlu hücre içi bakteridir. En az 460 türü bulunmaktadır (112). Bulaş sıklıkla kuşların feçeslerinde uzun süre canlı kalabilen organizmanın inhalasyonu ile olur. İnsandan insan bulaş nadirdir (113).

İnkübasyon süresi 5-14 gündür. Enfeksiyon asemptomatik veya hafif semptomlarla geçebilir. Ateş, myalji, baş ağrısı, kuru öksürük, deliryum ve hepatosplenomegali görülebilecek bulgular arasındadır (114). Baş ağrısı şiddetli ve fotofobi ile birlikte olabilir. Ciddi pnömoni ve solunum yetmezliği nadirdir. TGP etyolojilerinin % 1'inden azı *C. psittaci*'ye bağlıdır (115). Gebelikte enfeksiyon özellikle ikinci ve üçüncü trimesterde hayatı tehdit edicidir (116).

Psittakoz sadece solunum sistemi değil, multisistemik bulgularla seyredebilir. Renal hastalık, trombositik purpura veya hemofagositik sendrom gibi hematolojik anormallikler, karaciğer hastalığı, nörolojik bulgular, endokardit, perikardit veya kas-iskelet sistemi bulguları görülebilir.

Radyolojik bulguları normalden, yamalı veya lobar konsolidasyona kadar değişebilir. Alt loblar daha sık etkilenir (46). Tanı için kültürü zor ve laboratuvar çalışanlarına damlacık yoluyla bulaş olasılığı nedeniyle tehlikelidir. Seroloji veya PCR tercih edilen tanı yöntemidir.

Tedavide tetrasiklinler ilk seçenek ilaçlardır. Alternatif olarak makrolidler, rifampisin ve kloramfenikol kullanılabilir.

Fransicella Tularensis

F. tularensis aerobik gram negatif bir bakteridir. Tavşan ve kemirgenler ana kaynak olarak düşünülmektedir. Pnömonik tularemi hastalığın daha az sıklıkla karşılaşılan bir formudur.

Bulaş şekli böcek ısırıkları, enfekte aerosollerin inhalasyonu, enfekte hayvanlarla temas, kontamine suyun içilmesi gibi değişik şekillerde olabilir.

En sık deri ülserleri ve lenfadenopati ile seyreden ülseroglandüler tip görülmektedir. Bazı bölgelerde ise pnömonik tularemi ve ülseroglandüler tularemi benzer sıklıkta görülmektedir (117).

Pnömonik tularemi tanısı zordur, klinik semptomlar diğer pnömonilere benzerdir. Primer pnömonide organizmanın doğrudan akciğerlere inhalasyonu ile hastalık gelişir. Prodromal semptomlar sonrası ateş yüksekliği, öksürük ve göğüs ağrısı belirginleşir (118). Sekonder tularemik pnömoni ise organizmanın hematojen olarak akciğere yayılımı ile gerçekleşir. Yamalı, lobar ve multilobar konsolidasyonlar ve pulmoner nodüller görülebilir. Nodüler infiltrasyonla beraber plevral effüzyon görünümü tularemik pnömoni veya pnömonik veba şüphesi doğurur. Kanseri şüphesi doğuran tek kitle lezyonları tanımlanmıştır. Plevral effüzyon, hiler ve mediastinal lenfadenopati sıklıkla bildirilmiştir. Plevral effüzyon lenfositik eksüda karakterindedir, adenozin deaminaz düzeyi yüksek bulunabilir. Tüberküloz plörezisi ile karışabilir (119). Radyolojik bulguların rezolüsyonu geç olur, ortalama süre 14 haftadır.

Tanı için seroloji, kültür veya PCR analizi kullanılabilir. En çok serolojik yöntemler kullanılmaktadır.

Tedavi için aminoglikozitler, tetrasiklin, doksisisiklin, florokinolon ve kloramfenikol seçilebilecek antibiyotiklerdir.

KAYNAKÇA

1. Perkins J. Atypical Pneumonia. *Trans Am Climatol Assoc* 1911; 27:224-34.
2. Reimann HA. Landmark article Dec 24,1938: An acute infection of the respiratory tract with atypical pneumonia. A disease entity probably caused by a filtrable virus. By Hobart A. Reimann. *Jama* 1984; 251(7):936-44.
3. Murdoch DR and Chambers ST. Atypical pneumonia--time to breathe new life into a useful term? *Lancet Infect Dis* 2009; 9(8):512-9.
4. Collaborators GDaI. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; 396(10258):1204-22.
5. Collaborators GLRIaAR. Global, regional, and national incidence and mortality burden of non-COVID-19 lower respiratory infections and aetiologies, 1990-2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Infect Dis* 2024.

6. Arnold FW, Summersgill JT, Lajoie AS, Peyrani P, Marrie TJ, Rossi P, et al. A worldwide perspective of atypical pathogens in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(10):1086-93.
7. Gramegna A, Sotgiu G, Di Pasquale M, Radovanovic D, Terraneo S, Reyes LF, et al. Atypical pathogens in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: a worldwide perspective. *BMC Infect Dis* 2018; 18(1):677.
8. Marchello C, Dale AP, Thai TN, Han DS and Ebell MH. Prevalence of Atypical Pathogens in Patients With Cough and Community-Acquired Pneumonia: A Meta-Analysis. *Ann Fam Med* 2016; 14(6):552-66.
9. Tanriover MD, Doganay HL, Akova M, Guner HR, Azap A, Akhan S, et al. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *Lancet* 2021; 398(10296):213-22.
10. Farr BM, Kaiser DL, Harrison BD and Connolly CK. Prediction of microbial aetiology at admission to hospital for pneumonia from the presenting clinical features. *British Thoracic Society Pneumonia Research Subcommittee. Thorax* 1989; 44(12):1031-5.
11. Miyashita N, Matsushima T, Oka M and Japanese Respiratory S. The JRS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: an update and new recommendations. *Intern Med* 2006; 45(7):419-28.
12. Chauffard A, Bridevaux PO, Carballo S, Prendki V, Reny JL, Stirnemann J, et al. Accuracy of a score predicting the presence of an atypical pathogen in hospitalized patients with moderately severe community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* 2022; 22(1):424.
13. Fiumefreddo R, Zaborsky R, Haeuptle J, Christ-Crain M, Trampuz A, Steffen I, et al. Clinical predictors for Legionella in patients presenting with community-acquired pneumonia to the emergency department. *BMC Pulm Med* 2009; 9:4.
14. Fernández-Sabé N, Rosón B, Carratalà J, Dorca J, Manresa F and Gudiol F. Clinical diagnosis of Legionella pneumonia revisited: evaluation of the Community-Based Pneumonia Incidence Study Group scoring system. *Clin Infect Dis* 2003; 37(4):483-9.
15. Miyashita N, Higa F, Aoki Y, Kikuchi T, Seki M, Tateda K, et al. Clinical presentation of Legionella pneumonia: Evaluation of clinical scoring systems and therapeutic efficacy. *J Infect Chemother* 2017; 23(11):727-32.
16. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, et al. 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(7):1730-54.
17. Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW and Hyland RH. 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. The Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group. *Clin Infect Dis* 2000; 31(2):383-421.
18. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, 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(Suppl 2):S27-72.
19. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* 2009; 64 Suppl 3:iii1-55.
20. Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoniler Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. 2021.

21. Eaton MD, Meiklejohn G and van Herick W. STUDIES ON THE ETIOLOGY OF PRIMARY ATYPICAL PNEUMONIA : A FILTERABLE AGENT TRANSMISSIBLE TO COTTON RATS, HAMSTERS, AND CHICK EMBRYOS. *J Exp Med* 1944; 79(6):649-68.
22. Saraya T. The History of *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia. *Front Microbiol* 2016; 7:364.
23. Waites KB and Talkington DF. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17(4):697-728, table of contents.
24. Krause DC and Balish MF. Cellular engineering in a minimal microbe: structure and assembly of the terminal organelle of *Mycoplasma pneumoniae*. *Mol Microbiol* 2004; 51(4):917-24.
25. Parrott GL, Kinjo T and Fujita J. A Compendium for *Mycoplasma pneumoniae*. *Front Microbiol* 2016; 7:513.
26. He J, Liu M, Ye Z, Tan T, Liu X, You X, et al. Insights into the pathogenesis of *Mycoplasma pneumoniae* (Review). *Mol Med Rep* 2016; 14(5):4030-36.
27. Li S, Li X, Wang Y, Yang J, Chen Z and Shan S. Global secretome characterization of A549 human alveolar epithelial carcinoma cells during *Mycoplasma pneumoniae* infection. *BMC Microbiol* 2014; 14:27.
28. Elkhail CK, Kean KM, Parsonage D, Maenpuen S, Chaiyen P, Claiborne A, et al. Structure and proposed mechanism of L- α -glycerophosphate oxidase from *Mycoplasma pneumoniae*. *Febs j* 2015; 282(16):3030-42.
29. Hardy RD, Coalson JJ, Peters J, Chaparro A, Techasaensiri C, Cantwell AM, et al. Analysis of pulmonary inflammation and function in the mouse and baboon after exposure to *Mycoplasma pneumoniae* CARDS toxin. *PLoS One* 2009; 4(10):e7562.
30. de Groot RCA, Estevão SC, Meyer Sauter PM, Perkasa A, Hoogenboezem T, Spuesens EBM, et al. *Mycoplasma pneumoniae* carriage evades induction of protective mucosal antibodies. *Eur Respir J* 2022; 59(4).
31. Meyer Sauter PM, Chalker VI, Berger C, Nir-Paz R and Beeton ML. *Mycoplasma pneumoniae* beyond the COVID-19 pandemic: where is it? *Lancet Microbe* 2022; 3(12):e897.
32. Meyer Sauter PM and Beeton ML. *Mycoplasma pneumoniae*: delayed re-emergence after COVID-19 pandemic restrictions. *Lancet Microbe* 2024; 5(2):e100-e01.
33. Zayet S, Poloni S, Plantin J, Hamani A, Meckert Y, Lavoignet CE, et al. Outbreak of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in hospitalized patients: Who is concerned? Nord Franche-Comté Hospital, France, 2023-2024. *Epidemiol Infect* 2024; 152:e46.
34. Bolluyt DC, Euser SM, Souverein D, van Rossum AM, Kalpoe J, van Westreenen M, et al. Increased incidence of *Mycoplasma pneumoniae* infections and hospital admissions in the Netherlands, November to December 2023. *Euro Surveill* 2024; 29(4).
35. Miyashita N, Obase Y, Ouchi K, Kawasaki K, Kawai Y, Kobashi Y, et al. Clinical features of severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in adults admitted to an intensive care unit. *J Med Microbiol* 2007; 56(Pt 12):1625-29.
36. de Groot RCA, Meyer Sauter PM, Unger WWJ and van Rossum AMC. Things that could be *Mycoplasma pneumoniae*. *J Infect* 2017; 74 Suppl 1:S95-s100.
37. Kahane I. In vitro studies on the mechanism of adherence and pathogenicity of mycoplasmas. *Isr J Med Sci* 1984; 20(9):874-7.
38. Narita M. Classification of Extrapulmonary Manifestations Due to *Mycoplasma pneumoniae* Infection on the Basis of Possible Pathogenesis. *Front Microbiol* 2016; 7:23.
39. Pönkä A. Central nervous system manifestations associated with serologically verified *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Scand J Infect Dis* 1980; 12(3):175-84.
40. Biscardi S, Lorrot M, Marc E, Moulin F, Boutonnat-Faucher B, Heilbronner C, et al. *Mycoplasma pneumoniae* and asthma in children. *Clin Infect Dis* 2004; 38(10):1341-6.

SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI Patofizyoloji, Yönetim ve Korunma

41. Nisar N, Guleria R, Kumar S, Chand Chawla T and Ranjan Biswas N. *Mycoplasma pneumoniae* and its role in asthma. *Postgrad Med J* 2007; 83(976):100-4.
42. Wood PR, Hill VL, Burks ML, Peters JI, Singh H, Kannan TR, et al. *Mycoplasma pneumoniae* in children with acute and refractory asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 110(5):328-34.e1.
43. Yeh JJ, Wang YC, Hsu WH and Kao CH. Incident asthma and *Mycoplasma pneumoniae*: A nationwide cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137(4):1017-23.e6.
44. Peters J, Singh H, Brooks EG, Diaz J, Kannan TR, Coalson JJ, et al. Persistence of community-acquired respiratory distress syndrome toxin-producing *Mycoplasma pneumoniae* in refractory asthma. *Chest* 2011; 140(2):401-07.
45. Calmes D, Huynen P, Paulus V, Henket M, Guissard F, Moermans C, et al. Chronic infection with *Chlamydia pneumoniae* in asthma: a type-2 low infection related phenotype. *Respir Res* 2021; 22(1):72.
46. Dueck NP, Epstein S, Franquet T, Moore CC and Bueno J. Atypical Pneumonia: Definition, Causes, and Imaging Features. *Radiographics* 2021; 41(3):720-41.
47. Daxboeck F, Krause R and Wenisch C. Laboratory diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9(4):263-73.
48. Hosker HS, Tam JS, Chain CH and Lai CK. *Mycoplasma pneumoniae* infection in Hong Kong--clinical and epidemiological features during an epidemic. *Respiration* 1993; 60(4):237-40.
49. Esposito S, Argentiero A, Gramegna A and Principi N. *Mycoplasma pneumoniae*: a pathogen with unsolved therapeutic problems. *Expert Opin Pharmacother* 2021; 22(9):1193-202.
50. Jacobs E, Bennewitz A and Bredt W. Reaction pattern of human anti-*Mycoplasma pneumoniae* antibodies in enzyme-linked immunosorbent assays and immunoblotting. *J Clin Microbiol* 1986; 23(3):517-22.
51. Foy HM. Infections caused by *Mycoplasma pneumoniae* and possible carrier state in different populations of patients. *Clin Infect Dis* 1993; 17 Suppl 1:S37-46.
52. Poritz MA, Blaschke AJ, Byington CL, Meyers L, Nilsson K, Jones DE, et al. FilmArray, an automated nested multiplex PCR system for multi-pathogen detection: development and application to respiratory tract infection. *PLoS One* 2011; 6(10):e26047.
53. Kanwar N, Pence MA, Mayne D, Michael J and Selvarangan R. Evaluation of the illumigene *Mycoplasma* Direct DNA Amplification Assay. *J Clin Microbiol* 2018; 56(7).
54. Spuesens EB, Fraaij PL, Visser EG, Hoogenboezem T, Hop WC, van Adrichem LN, et al. Carriage of *Mycoplasma pneumoniae* in the upper respiratory tract of symptomatic and asymptomatic children: an observational study. *PLoS Med.* 2013;10(5):e1001444.
55. Nilsson AC, Björkman P and Persson K. Polymerase chain reaction is superior to serology for the diagnosis of acute *Mycoplasma pneumoniae* infection and reveals a high rate of persistent infection. *BMC Microbiol* 2008; 8:93.
56. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200(7):e45-e67.
57. Alfageme I, Aspa J, Bello S, Blanquer J, Blanquer R, Borderías L, et al. [Guidelines for the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR)]. *Arch Bronconeumol* 2005; 41(5):272-89.

58. Kurotschka PK, Bentivegna M, Hulme C and Ebell MH. Identifying the Best Initial Oral Antibiotics for Adults with Community-Acquired Pneumonia: A Network Meta-Analysis. *J Gen Intern Med* 2024.
59. Giamarellos-Bourboulis EJ, Siampanos A, Bolanou A, Doulou S, Kakavoulis N, Tsiakos K, et al. Clarithromycin for early anti-inflammatory responses in community-acquired pneumonia in Greece (ACCESS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2024; 12(4):294-304.
60. Garin N, Genne D, Carballo S, Chuard C, Eich G, Hugli O, et al. beta-Lactam monotherapy vs beta-lactam-macrolide combination treatment in moderately severe community-acquired pneumonia: a randomized noninferiority trial. *JAMA Intern Med* 2014; 174(12):1894-901.
61. Eliakim-Raz N, Robenshtok E, Shefet D, Gaftner-Gvili A, Vidal L, Paul M, et al. Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community-acquired pneumonia in hospitalized adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2012(9):Cd004418.
62. Postma DF, van Werkhoven CH, van Elden LJ, Thijsen SF, Hoepelman AI, Kluytmans JA, et al. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015; 372(14):1312-23.
63. Hogan RJ, Mathews SA, Mukhopadhyay S, Summersgill JT and Timms P. Chlamydial persistence: beyond the biphasic paradigm. *Infect Immun* 2004; 72(4):1843-55.
64. Roulis E, Polkinghorne A and Timms P. Chlamydia pneumoniae: modern insights into an ancient pathogen. *Trends Microbiol* 2013; 21(3):120-8.
65. Khoshbayan A, Taheri F, Moghadam MT, Chegini Z and Shariati A. The association of Chlamydia pneumoniae infection with atherosclerosis: Review and update of in vitro and animal studies. *Microb Pathog* 2021; 154:104803.
66. Dreses-Werringloer U, Bhuiyan M, Zhao Y, Gérard HC, Whittum-Hudson JA and Hudson AP. Initial characterization of Chlamydia (Chlamydia) pneumoniae cultured from the late-onset Alzheimer brain. *Int J Med Microbiol* 2009; 299(3):187-201.
67. Chacko A, Delbaz A, Walkden H, Basu S, Armitage CW, Eindorf T, et al. Chlamydia pneumoniae can infect the central nervous system via the olfactory and trigeminal nerves and contributes to Alzheimer's disease risk. *Sci Rep* 2022; 12(1):2759.
68. Carter JD and Hudson AP. The evolving story of Chlamydia-induced reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22(4):424-30.
69. Moses H, Jr. and Sriram S. An infectious basis for multiple sclerosis: perspectives on the role of Chlamydia pneumoniae and other agents. *BioDrugs* 2001; 15(3):199-206.
70. Hua-Feng X, Yue-Ming W, Hong L and Junyi D. A meta-analysis of the association between Chlamydia pneumoniae infection and lung cancer risk. *Indian J Cancer* 2015; 52 Suppl 2:e112-5.
71. Premachandra NM and Jayaweera J. Chlamydia pneumoniae infections and development of lung cancer: systematic review. *Infect Agent Cancer* 2022; 17(1):11.
72. Burillo A and Bouza E. Chlamydia pneumoniae. *Infect Dis Clin North Am* 2010; 24(1):61-71.
73. Marrie TJ, Peeling RW, Fine MJ, Singer DE, Coley CM and Kapoor WN. Ambulatory patients with community-acquired pneumonia: the frequency of atypical agents and clinical course. *Am J Med* 1996; 101(5):508-15.
74. Augenbraun MH, Roblin PM, Mandel LJ, Hammerschlag MR and Schachter J. Chlamydia pneumoniae pneumonia with pleural effusion: diagnosis by culture. *Am J Med* 1991; 91(4):437-8.

75. Puljiz I, Kuzman I, Dakovic-Rode O, Schönwald N and Mise B. Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae pneumonia: comparison of clinical, epidemiological characteristics and laboratory profiles. *Epidemiol Infect* 2006; 134(3):548-55.
76. Miyashita N, Fukano H, Okimoto N, Hara H, Yoshida K, Niki Y, et al. Clinical presentation of community-acquired Chlamydia pneumoniae pneumonia in adults. *Chest* 2002; 121(6):1776-81.
77. Boersma WG, Daniels JM, Löwenberg A, Boeve WJ and van de Jagt EJ. Reliability of radiographic findings and the relation to etiologic agents in community-acquired pneumonia. *Respir Med* 2006; 100(5):926-32.
78. McConnell CT, Jr., Plouffe JF, File TM, Mueller CF, Wong KH, Skelton SK, et al. Radiographic appearance of Chlamydia pneumoniae (TWAR strain) respiratory infections. CBPIS Study Group. Community-based Pneumonia Incidence Study. *Radiology* 1994; 192(3):819-24.
79. Okada F, Ando Y, Wakisaka M, Matsumoto S and Mori H. Chlamydia pneumoniae pneumonia and Mycoplasma pneumoniae pneumonia: comparison of clinical findings and CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29(5):626-32.
80. Nambu A, Saito A, Araki T, Ozawa K, Hiejima Y, Akao M, et al. Chlamydia pneumoniae: comparison with findings of Mycoplasma pneumoniae and Streptococcus pneumoniae at thin-section CT. *Radiology* 2006; 238(1):330-8.
81. Miyashita N, Kawai Y, Tanaka T, Akaike H, Teranishi H, Wakabayashi T, et al. Antibody responses of Chlamydia pneumoniae pneumonia: Why is the diagnosis of C. pneumoniae pneumonia difficult? *J Infect Chemother* 2015; 21(7):497-501.
82. Thurman KA, Warner AK, Cowart KC, Benitez AJ and Winchell JM. Detection of Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, and Legionella spp. in clinical specimens using a single-tube multiplex real-time PCR assay. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 70(1):1-9.
83. Hyman CL, Roblin PM, Gaydos CA, Quinn TC, Schachter J and Hammerschlag MR. Prevalence of asymptomatic nasopharyngeal carriage of Chlamydia pneumoniae in subjectively healthy adults: assessment by polymerase chain reaction-enzyme immunoassay and culture. *Clin Infect Dis* 1995; 20(5):1174-8.
84. Hammerschlag MR, Chirgwin K, Roblin PM, Gelling M, Dumornay W, Mandel L, et al. Persistent infection with Chlamydia pneumoniae following acute respiratory illness. *Clin Infect Dis* 1992; 14(1):178-82.
85. Conklin L, Adjemian J, Loo J, Mandal S, Davis C, Parks S, et al. Investigation of a Chlamydia pneumoniae outbreak in a Federal correctional facility in Texas. *Clin Infect Dis* 2013; 57(5):639-47.
86. Capelastegui A, España PP, Bilbao A, Gamazo J, Medel F, Salgado J, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in a population-based study: link between etiology and patients characteristics, process-of-care, clinical evolution and outcomes. *BMC Infect Dis* 2012; 12:134.
87. Wang S, Tang J, Tan Y, Song Z and Qin L. Prevalence of atypical pathogens in patients with severe pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2023; 13(4):e066721.
88. Yuan J, Mo B, Ma Z, Lv Y, Cheng SL, Yang Y, et al; Investigator Group of the Phase 3 Study on Oral Nemonoxacin. Safety and efficacy of oral nemonoxacin versus levofloxacin in treatment of community-acquired pneumonia: A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, non-inferiority trial. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019 Feb;52(1):35-44.
89. Barrera CM, Mykietiuik A, Metev H, Nitu MF, Karimjee N, Doreski PA, et al. Efficacy and safety of oral solithromycin versus oral moxifloxacin for treatment of community-acquired bacterial pneumonia: a global, double-blind, multicentre, randomised, active-controlled, non-inferiority trial (SOLITAIRE-ORAL). *Lancet Infect Dis* 2016; 16(4):421-30.

90. File TM, Jr., Tan JS and Plouffe JF. The role of atypical pathogens: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, and *Legionella pneumophila* in respiratory infection. *Infect Dis Clin North Am* 1998; 12(3):569-92, vii.
91. Palusińska-Szyszyk M and Simões M. Editorial: *Legionella pneumophila*-transmission, pathogenesis, host-pathogen interaction, prevention and treatment. *Front Microbiol* 2024; 15:1364620.
92. Taylor M, Ross K and Bentham R. *Legionella*, protozoa, and biofilms: interactions within complex microbial systems. *Microb Ecol* 2009; 58(3):538-47.
93. Stout JE and Yu VL. Legionellosis. *N Engl J Med* 1997; 337(10):682-7.
94. Cunha BA, Burillo A and Bouza E. Legionnaires' disease. *Lancet* 2016; 387(10016):376-85.
95. Klopfenstein T, Zayet S, Poloni S, Gendrin V, Fournier D, Vuilleminot JB, et al. CRP under 130 mg/L rules out the diagnosis of *Legionella pneumophila* serogroup 1 (URINELLA Study). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2024.
96. Rothberg MB, Imrey PB, Guo N, Deshpande A, Higgins TL and Lindenauer PK. A risk model to identify *Legionella* among patients admitted with community-acquired pneumonia: A retrospective cohort study. *J Hosp Med* 2022; 17(8):624-32.
97. Doebbeling BN and Wenzel RP. The epidemiology of *Legionella pneumophila* infections. *Semin Respir Infect* 1987; 2(4):206-21.
98. England AC, 3rd, Fraser DW, Plikaytis BD, Tsai TF, Storch G and Broome CV. Sporadic legionellosis in the United States: the first thousand cases. *Ann Intern Med* 1981; 94(2):164-70.
99. Marston BJ, Lipman HB and Breiman RF. Surveillance for Legionnaires' disease. Risk factors for morbidity and mortality. *Arch Intern Med* 1994; 154(21):2417-22.
100. Lanternier F, Tubach F, Ravaud P, Salmon D, Dellamonica P, Bretagne S, et al. Incidence and risk factors of *Legionella pneumophila* pneumonia during anti-tumor necrosis factor therapy: a prospective French study. *Chest* 2013; 144(3):990-98.
101. Zhang Z, Liu X, Chen L and Qiu J. Chest radiographic characteristics of community-acquired *Legionella pneumoniae* in the elderly. *Chin Med J (Engl)* 2014; 127(12):2270-4.
102. Tan MJ, Tan JS, Hamor RH, File TM, Jr. and Breiman RF. The radiologic manifestations of Legionnaire's disease. The Ohio Community-Based Pneumonia Incidence Study Group. *Chest* 2000; 117(2):398-403.
103. Guz W, Kolarska K and Gala-Błądzińska A. The role of high-resolution computed tomography in diagnosing pneumonia caused by *Legionella pneumophila*. *Pol Arch Intern Med* 2023; 133(12).
104. Mittl RL, Jr., Schwab RJ, Duchin JS, Goin JE, Albeida SM and Miller WT. Radiographic resolution of community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(3 Pt 1):630-5.
105. Guo Z, Zuo A, Liu X, Jiang Y, Yang S and Lu D. Multiple pulmonary cavities in an immunocompetent patient: a case report and literature review. *Front Med (Lausanne)* 2024; 11:1329381.
106. Cloud JL, Carroll KC, Pixton P, Erali M and Hillyard DR. Detection of *Legionella* species in respiratory specimens using PCR with sequencing confirmation. *J Clin Microbiol* 2000; 38(5):1709-12.
107. Yu VL and Stout JE. Community-acquired legionnaires disease: implications for underdiagnosis and laboratory testing. *Clin Infect Dis* 2008; 46(9):1365-7.
108. Peci A, Winter AL and Gubbay JB. Evaluation and Comparison of Multiple Test Methods, Including Real-time PCR, for *Legionella* Detection in Clinical Specimens. *Front Public Health* 2016; 4:175.
109. Avni T, Bieber A, Green H, Steinmetz T, Leibovici L and Paul M. Diagnostic Accuracy of PCR Alone and Compared to Urinary Antigen Testing for Detection of *Legionella* spp.: a Systematic Review. *J Clin Microbiol* 2016; 54(2):401-11.

110. Bai L, Yang W and Li Y. Clinical and Laboratory Diagnosis of Legionella Pneumonia. *Diagnostics (Basel)* 2023; 13(2).
111. Marrie TJ. Coxiella burnetii pneumonia. *Eur Respir J* 2003; 21(4):713-9.
112. Mohan R. Epidemiologic and laboratory observations of Chlamydia psittaci infection in pet birds. *J Am Vet Med Assoc* 1984; 184(11):1372-4.
113. Wallensten A, Fredlund H and Runehagen A. Multiple human-to-human transmission from a severe case of psittacosis, Sweden, January-February 2013. *Euro Surveill* 2014; 19(42).
114. Yung AP and Grayson ML. Psittacosis--a review of 135 cases. *Med J Aust* 1988; 148(5):228-33.
115. Hogerwerf L, B DEG, Baan B and W VDH. Chlamydia psittaci (psittacosis) as a cause of community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Infect* 2017; 145(15):3096-105.
116. Gherman RB, Leventis LL and Miller RC. Chlamydial psittacosis during pregnancy: a case report. *Obstet Gynecol* 1995; 86(4 Pt 2):648-50.
117. Pedati C, House J, Hancock-Allen J, Colton L, Bryan K, Ortbahn D, et al. Notes from the Field: Increase in Human Cases of Tularemia--Colorado, Nebraska, South Dakota, and Wyoming, January-September 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64(47):1317-8.
118. Williams MS, Baker MR, Guina T, Hewitt JA, Lanning L, Hill H, et al. Retrospective Analysis of Pneumonic Tularemia in Operation Whitecoat Human Subjects: Disease Progression and Tetracycline Efficacy. *Front Med (Lausanne)* 2019; 6:229.
119. Pettersson T, Nyberg P, Nordström D and Riska H. Similar pleural fluid findings in pleuropulmonary tularemia and tuberculous pleurisy. *Chest* 1996; 109(2):572-5.

VİRAL PNÖMONİLER

Uzm. Dr. Günseli Balcı

S.B.Ü İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi S.U.A.M

Giriş

Viral pnömoniler, 1918 ve 2020’de meydana gelen büyük salgınlarla küresel sağlık üzerinde önemli bir etki yaratmış ve geçtiğimiz yüzyıl boyunca solunum yolu hastalıklarının önemli bir nedeni olmuştur. İnsanları enfekte edebilen 200’den fazla virüs türü vardır ve her yıl 3 ile 4 yeni insan virüsü keşfedilmektedir (1). Bu virüslerin küçük bir kısmı alt solunum yollarını enfekte ederek morbidite ve mortaliteye neden olmakta ve hastaneye yatışlarda 6.4 milyar doların üzerinde zarara yol açmaktadır (2). Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi moleküler tanı yöntemlerinin gelişimi, toplumda gelişen pnömoni hastalarında virüslerin tespitini kolaylaştırmıştır (3). Viral pnömonilerin çoğu toplum içinde edinilir. *Respiratuar sınıtilyal virüs* (RSV) ve *Parainfluenza* gibi virüsler çocukluk çağında görülür ve hafif, kendi kendini sınırlayan bir hastalıkla sonuçlanır. Virüsler, bir patojenin tanımlanabildiği ve hastaneye yatış gerektiren yetişkin pnömoni vakalarının %26’sında birincil veya eşlik eden patojendir (4). Hastaneye yatırılması gereken bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar genellikle yaşlıdır ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi altta yatan hastalıkları vardır (5). İnfluenza, insan metapnömovirüsü (HMPV), RSV, adenovirüs ve rinovirüs toplum kaynaklı viral pnömoninin başlıca nedenleridir. Hantavirüs pulmoner enfeksiyonları çok daha nadirdir ancak klinik olarak önemlidir ve sağlıklı genç yetişkinlerde ciddi, genellikle ölümcül solunum yetmezliğine neden olur.

Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü’nün (WHO) tahminlerine göre, her yıl 450 milyon pnömoni vakası kaydedilmektedir. Bu vakaların yaklaşık 4 milyonu ölümlle sonuçlanmakta ve 57 milyonluk toplam ölüm oranının %7’sini oluşturmaktadır (6). Yaşlılar ve çocuklar pnömoniye daha duyarlıdır. Viral pnömoni Orta Doğu’da yaygın olarak görülmekte olup İran’da yapılan bir çalışmada en yaygın etkenlerin influenza, RSV, adenovirüs ve parainfluenza olduğu belirlenmiştir. Kuş gribi ise Mısır ve Türkiye’de endemik hale gelmiştir. MERS-CoV ise 2012 yılında Suudi Arabistan’da ortaya çıkan viral bir pnömoni türüdür ve Orta Doğu’da etkili olmuştur. Ölüm oranı %36’dır (7).

Laboratuvar Testleri

Viral pnömoninin laboratuvar tanısı, üst solunum yolu ve alt solunum yolu örneklerinde (örneğin nazofaringeal aspiratlar, indüklenmiş balgam) kültür veya immüno Floresan mikroskopi ile virüs veya viral antijenin saptanmasına dayanmaktadır. Solunum yolu patojenlerinin tespitine yönelik geleneksel mikrobiyolojik yöntemler nispeten yavaştır, genellikle hassas değildir ve önceki antibiyotik tedavisinden etkilenir. Öte yandan moleküler

tanı yöntemleri, toplumda gelişen pnömoni (TGP)'ye neden olan hem yaygın hem de atipik patojenlerin tespiti için büyük bir potansiyele sahiptir, tipik patojenlerin tespiti günler yerine saatler içinde, atipik patojenlerin tespiti ise haftalar içinde tamamlanabilmektedir (8).

Bilinen 200'den fazla solunum virüsü vardır, ancak kaç tanesinin TGP'de etiyolojik ajan olduğuna dair kesin veri yoktur. Metapnömovirüs (HMPV), şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü, influenza virüsü suşu H5N1, koronavirüs suşları NL63 ve Hku1 ve insan bocavirüsü dahil olmak üzere 2000 yılından bu yana 6 yeni solunum virüsünün keşfi, kapsamlı viral teşhis için yeni zorluklar ortaya çıkarmıştır (9). Sepsisli hastalarda solunum yolu viral enfeksiyonlarının önemi hafife alınmaktadır. Kış mevsiminde koronavirüs, influenza A virüsü, HMPV ve RSV gibi virüsler multipleks PCR testi ile tespit edilen hastaların %70'inde klinik olarak eksik teşhis edilmektedir (10).

Solunum sekresyonlarının kantitatif multipleks PCR testi, viral patojenleri ve atipik bakteriyel patojenleri tespit etmede oldukça hassas bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Akut viral enfeksiyon influenza virüsü, parainfluenza virüsü, RSV veya HMPV'nin saptanmasıyla doğrulanabilir. Adenovirüsler, bocavirüsler, koronavirüsler veya rinovirüslerden gelen nükleik asit varlığı genellikle asemptomatik kişilerde bulunur. Gelecekte virüs konsantrasyonunun zaman içinde incelenmesi, akut enfeksiyonların uzun süreli nükleik asit atılımından ayırt edilmesine katkıda bulunacaktır (11).

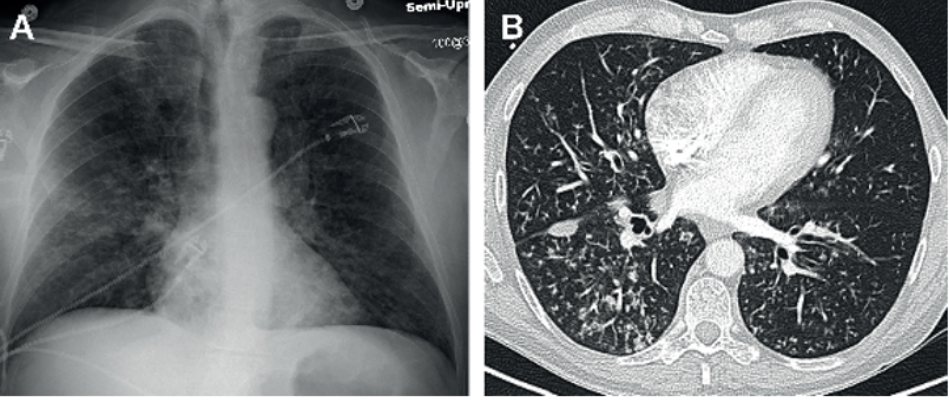
İnfluenza

COİVD-19 pandemisinden önce, influenza dünya çapında şiddetli viral pnömoninin en yaygın nedeniydi. 2020 yılında, vakalarda kayda değer bir düşüş yaşanmıştır; bu düşüş muhtemelen COVID-19'un yayılmasını en aza indirmek için maske takma gibi kişisel halk sağlığı önlemlerinin uygulanmasına ve yapılan sağlık kuruluşu ziyaretlerindeki azalmaya bağlıdır (12). İnfluenza virüsleri *Orthomyxoviridae* ailesinde yer alan RNA virüsleridir. Zarflı ve tek sarmallıdır. İnfluenza'nın A, B ve C olmak üzere üç serotipi vardır. İnfluenza tip A, çiftlik hayvanlarını enfekte ederek insanlarda salgınlar için risk oluşturur. Bu nedenle genellikle en öldürücü patojendir. İnfluenza virüsünün yapısı, hemaglutinin (H) ve nöraminidaz (N) olarak bilinen iki zarf glikoproteini içerir. Hemaglutinin hücresel sialik asit kalıntılarına bağlanarak virüsün enfektivitesini sağlarken, N proteini virüsün bölünmesi yoluyla diğer hücelere yayılmasını sağlar. Yüksek riskli kişilerde ciddi pnömoni komplikasyonları ortaya çıkabilir (13). Özellikle önem taşıyan iki influenza türü; H5N1 kuş gribi suşu ve H1N1 domuz gribi suşudur. 2009-2010 yıllarındaki influenza A (H1N1) pandemisinde WHO çoğunluğu altta yatan hastalıkları olan yaklaşık 16.000 kişinin öldüğünü tahmin etmektedir. İnfluenza tip B yatılı okullar gibi kapalı popülasyonlarda daha fazla hastalığa neden olmaktadır. İnfluenza tip C'nin yaygınlığı daha azdır ve sporadik vakalar olarak ortaya çıkar (14).

İnfluenza hastalarının çoğunda solunum yollarında kendi kendini sınırlayan bir üst solunum yolu enfeksiyonu görülür ve bu enfeksiyon nadiren alt solunum yollarına ilerler. İnfluenza pnömonisi tipik olarak hafiftir; ancak hamilelerde, yaşlılarda, kalp yetmezliği ve/veya KOAH gibi altta yatan kronik hastalığı olanlarda pnömoni şiddetli ve bazen ölümcül olabilir (14,15). İnfluenza ağırlıklı olarak bir solunum yolu enfeksiyonudur ve görüntüleme bulguları **Tablo 1**'de özetlenmiştir (16).

Tablo 1. Etiyolojiye göre viral pnömoni görüntülem paternleri

	Diffüz buzlu cam	Konsolidasyon non bronkocentrik	Konsolidasyon bronkocentrik	Organize pnömoni	Tomurcuklu dal mikronodül	Tomurcuklu dal olmayan mikronodül	Lineer interstisyel
Mevsimsel influenza	+	+	++		+		
H1N1	++	+	++	++	+	+	
Adenovirüs	+	+++	+		+	+	
HIMPV	+		+		+++	+	
RSV	+		+		+++	+	
Parainfluenza	+		++		+++	+	
Hanta	+++	++					+++
HSV	++		++			+	+
CMV	+++	++	+		+	++	
Vİrisella	+	+				+	

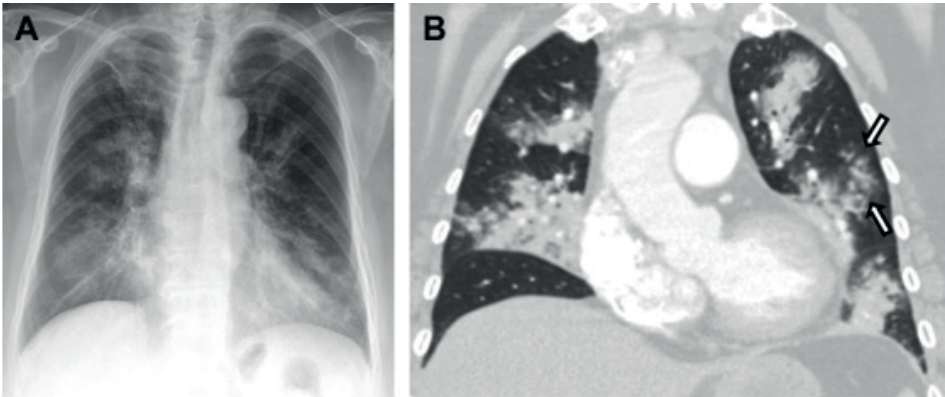


Şekil 1. (A): Perihiler bilateral retikülonodüler opasiteler ve bronşiyal duvar kalınlaşması, (B): Bilateral sentrilobüler nodüller ve bronşiyolit ve bronşit ile uyumlu bronş duvarı kalınlaşması

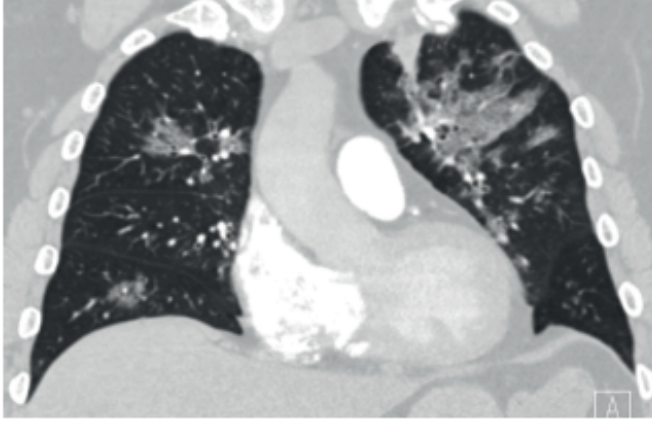
Radyografik olarak pulmoner ödemde görülen periferik/subplevral retiküler opasitelerin aksine santral retikülonodüler opasiteler görülür. Bilgisayarlı tomografi (BT) de bronşit (bronş duvarı kalınlaşması) ve bronşiyolit (tomurcuklu dal görünümü) görülür (Şekil 1 A, B). (16).

BT’de buzlu cam opasiteleri ve multifokal konsolidasyon lokalize konsolidasyondan daha yaygındır ve sıklıkla peribronşiyal dağılım gösterir (Şekil 2 A, B ve Şekil 3). (17). Tek patojen olarak influenzanın neden olduğu pnömonilerde plevral efüzyonlar nadiren görülür.

İkincil enfeksiyonlar şiddetli influenza vakalarında sık görülen bir durumdur ve fokal lobar konsolidasyon veya başlangıçtaki iyileşmenin ardından kötüleşen opasiteler gibi radyolojik özelliklerle akla getirilirler (16,17).



Şekil 2. (A): Bilateral buzlu cam opasiteleri, (B): Bilateral peribronkovasküler konsolidasyon, sol üst lobda küçük asiner nodüller (oklar)



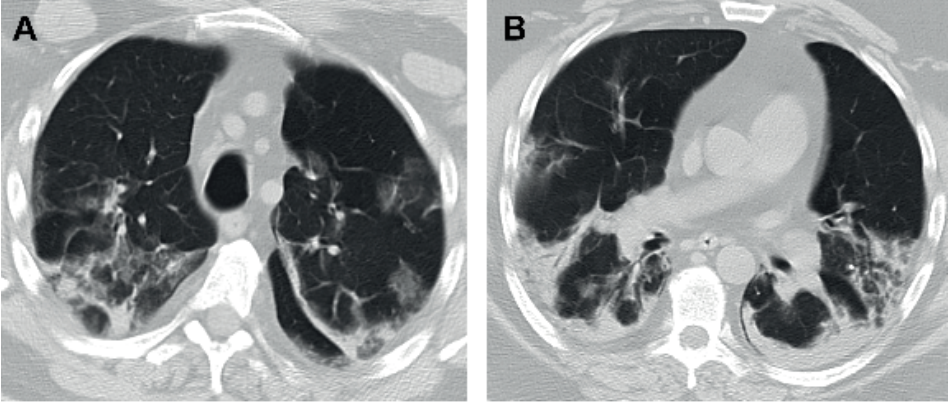
Şekil 3. H3N1 influenza A'nın neden olduğu bronkopnömonide bilateral peribronkovasküler buzlu cam opasiteleri ve interlobüler septal kalınlaşma

İnfluenza virüsleri domuzlarda, kuşlarda ve insanlarda dolaştıkça yeni suşlar ortaya çıkmakta ve farklı hayvanlardan gelen virüsler arasında genetik değişimler meydana gelmektedir (14). 2009 yılında domuz kaynaklı H1N1 pandemisi böyle bir yeniden birleşmenin sonucunda ortaya çıkmıştır. Bu influenza A alt tipi, hemagglutinin (H) ve nöraminidaz (N) yüzey glikoproteinlerinin varlığına dayanarak H1N1 olarak sınıflandırılmıştır. Mevsimsel influenzaya benzer şekilde, hastaların çoğunda komplikasyonsuz bir klinik seyir görülmüş, ancak hastaların küçük bir yüzdesinde ciddi solunum sıkıntısı gelişmiş ve ölümlerin %87'si 65 yaş altı hastalarda meydana gelmiştir (15).

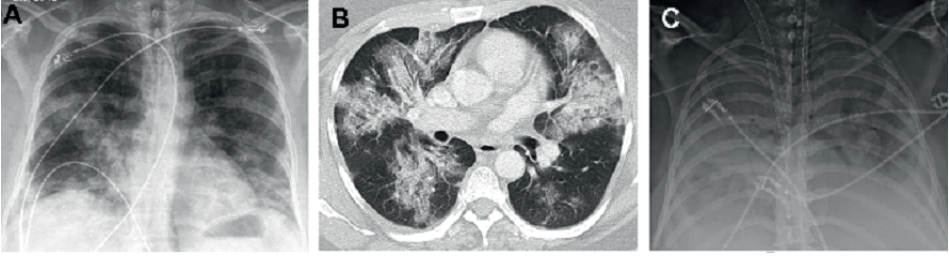
Domuz kaynaklı H1N1 enfeksiyonlarında radyografiler genellikle normaldir. Pnömoni gelişen hastalarda göğüs radyografisi ve BT'de genellikle alt loblarda multipl konsolidasyon alanları izlenir (17). H1N1 ayrıca peribronkovasküler ve periferik/subplevral buzlu cam opasiteleri ve konsolidasyon ile organize pnömoni paterni de oluşturabilir (**Şekil 4**) (18), ARDS'ye ilerleyebilir (**Şekil 5**) (14). Diğer ciddi TGP türlerinin neden olduğu ARDS ile karşılaştırıldığında, H1N1 ile ilişkili ARDS oksijenizasyonda daha şiddetli bir bozulmaya ve ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) kullanımının artmasına neden olabilir (20).

Hayvan kökenli bazı influenza virüsleri (H5N1 ve H7N9) insan hücrelerinde çoğalabilir, ancak henüz insandan insana bulaşma gösterilememiştir. Bu organizmalarla 2.000'den fazla enfeksiyon rapor edilmiştir ve yüksek ölüm oranı ile ilişkilidirler (21). Genel olarak konsolidasyonlar ve buzlu cam opasiteleri ilk görüntülemelerde multifokal özelliktedir ve birkaç gün içinde bilateral hastalığa ilerler (22,23). Plevral efüzyonlar H5N1'de daha sık bildirilmiştir, ancak H7N9'da nadirdir. H5N1 pnömonisinde nadiren pnömatosel ve kavite varlığı da bildirilmiştir (22).

İnfluenza tespiti için burun sürüntüleri, solunum aspirasyonu ve lavajı dahil olmak üzere çeşitli örnekler kullanılabilir. Hızlı influenza tespit yöntemi 15 dakikadan kısa sürede sonuç verebilir ve yüksek bir özgüllüğe sahiptir (> %98), ancak duyarlılık %50 ile %70



Şekil 4. (A, B) H1N1 enfeksiyonu olan hastada bilateral peribronkovasküler ve periferik buzlu cam opasiteleri ve organize pnömoni paterninde konsolidasyon



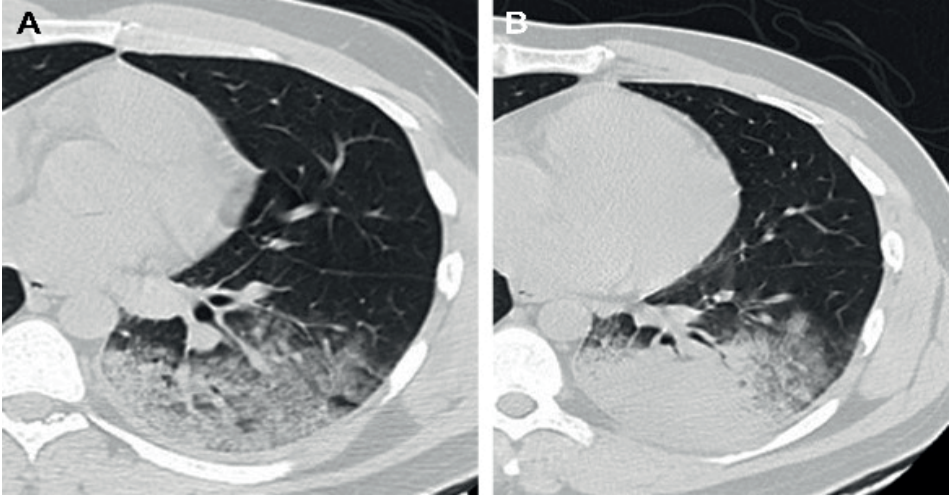
Şekil 5. H1N1 enfeksiyonu sonrası bronkopnömoni ve ARDS gelişen hasta; (A); bilateral perihiler ve bazal konsolidasyon, (B); bilateral peribronkovasküler buzlu cam opasiteleri ve interlobüler septal kalınlaşma, (C); her iki akciğerde tama yakın opasifikasyon ve ECMO kateteri

arasında değişmektedir (24). İnfluenza enfeksiyonu için klinik şüphe olup hızlı testin negatif olduğu durumlarda influenza tespiti için daha yüksek duyarlılığa sahip olan ters transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) uygulanmalıdır (24).

Mevsimsel influenza tedavisi için önerilen, semptomların başlangıcından itibaren 24 ila 48 saat içinde oseltamivir, peramivir, baloxavir veya zanamivir olmak üzere dört antiviral ilaçtan birinin uygulanmasıdır (25,26). Oseltamivir ve zanamivir domuz kaynaklı H1N1 influenza tedavisinde kullanılmaktadır (25).

Adenovirüs

Adenovirüsler zarflı DNA virüsleridir. Çocuklarda fekal-oral yolla, yetişkinlerde ise aerosolize damlacıklarla yayılır. Genel insidansı yaz aylarında zirve yapar, salgınlar kış veya ilkbaharda görülür (27,28). Çocuklarda adenovirüs enfeksiyonlarının %80'i hafif seyreder, bebeklerin %20'sinde pnömoni görülebilir (29). İmmünsuprese yetişkinlerde alt solunum yolu enfeksiyonları, askeriye gibi yetişkinlerden oluşan gruplar içinde küçük



Şekil 6. (A, B) sol alt lobda fokal mikst konsolidasyon ve buzlu cam opasiteleri

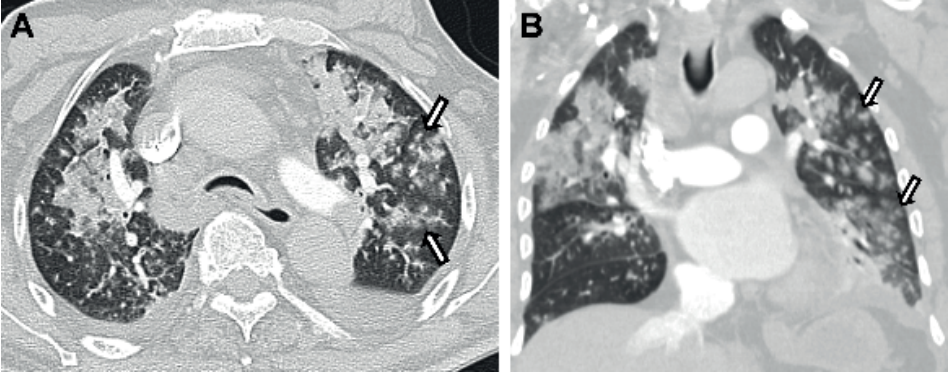
salgınlar halinde ortaya çıkar. Adenovirüsün çok sayıda serotipi vardır ve yetişkinlerde ateşli solunum yolu hastalıklarının çoğundan 1, 7, 21 ve 14 serotipleri sorumludur. Adenovirüs pnömonisinin göğüs radyografileri viral olmayan TGP'e benzer. Radyografilerde tek veya iki taraflı konsolidasyon ve yamalı opasiteler görülebilir (28,29). BT'de tek veya iki taraflı konsolidasyon görülür (**Şekil 6**) (28,29). Yamalı buzlu cam opasiteleri ve nodüller daha az görülür. Plevral efüzyon akciğer grafilerinde nadir görülmekle birlikte BT'de hastaların dörtte üçünde görülür. BT'de hastaların yaklaşık üçte birinde lenfadenopati de görülebilir.

Adenovirüs pnömonisinin tanısı PCR, immünohistokimyasal boyama veya bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısının kültürü ile konulabilir. Adenovirüse karşı kullanım için onaylanmış spesifik bir antiviral ilaç yoktur, şiddetli pnömonisi olan bazı hastalar DNA polimerazı inhibe eden bir antiviral ajan olan sidofovir ile tedavi edilmektedir (30).

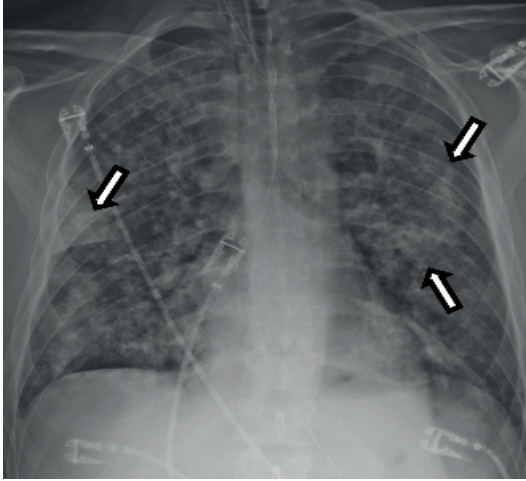
İnsan Metapnömovirüs, Respiratuar Sinsityal Virüs ve Parainfluenza

RSV ve parainfluenza virüsü uzun zamandır alt solunum yolu enfeksiyonlarının nedenleri arasında kabul edilmektedir. HMPV nispeten yeni keşfedilmiş bir patojendir ve ilk olarak 2001 yılında bir paramyxovirus olarak sınıflandırılmıştır. Yakın zamanda da HMPV ve RSV *Pneumoviridae* ailesine dahil edilmiştir (3,31,32). Bu virüsler tipik olarak çocukluk çağında edinilir; ancak bağışıklığın azalmasının bir sonucu olarak yetişkinlerde reaktivasyon veya reenfeksiyon meydana gelebilir. HMPV, RSV ve parainfluenza virüsleri TGP ile hastaneye yatırılan yetişkinlerin sırasıyla %4, %3 ve %2'sinde tespit edilmiştir (3).

Hematopoetik kök hücre nakli ve organ nakli hastalarının %5 ile %10'unda nakil sonrası ilk 100 gün içinde enfeksiyonlar ortaya çıkmakta ve bu vakaların %5 ile %50'sinde alt solunum yollarını etkilemektedir (33,34). Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda hızla ölümcül pnömoniye neden olabilirler (32, 35).



Şekil 7. HMPV tanılı hastada (A) ve (B) bilateral peribronkovasküler konsolidasyonu ve bronkopnömoniye gösteren buzlu cam opasiteleri ve sentrilobüler nodüller (oklar)



Şekil 8. RSV tanılı hastada bilateral retikülonodüler opasiteler ve bronşiyolit ve bronşit ile uyumlu bronşiyal duvar kalınlaşması. Sağ orta ve alt akciğerde ve sol perihiler fokal konsolidasyon (oklar)

HMPV, RSV ve parainfluenza pulmoner enfeksiyonları radyolojik olarak tomurcuklu ağaç görünümü, bronş duvarı kalınlaşması ve peribronşiyoler buzlu cam opasiteleri veya konsolidasyonun olmadığı sentrilobüler nodüller şeklinde görülür (**Şekil 7-8-9**) (31, 34, 36).

RSV ve parainfluenza hastalarının çoğunda BT’de tomurcuklu ağaç görünümü ve bronş duvarı kalınlaşması görülür (**Şekil 9**) (37). Hastaların dörtte biri ile üçte birinde buzlu cam opasiteleri veya konsolidasyon gözlenir (17). Parainfluenza enfeksiyonlarında RSV enfeksiyonlarına kıyasla yamalı bazal multifokal konsolidasyonlar daha siktir. RSV pnömonisinde plevral efüzyon oluşabilir (17,37).



Şekil 9. Parainfluenza tanılı hastada (A); bronş duvarında kalınlaşma ve santral retikülodöler opasiteler, sol orta ve alt akciğerde yamalı konsolidasyon (oklar). (B) ve (C); bilateral solid ve buzlu cam sentrilobüler nodüller, lingula ve sol alt lobda konsolidasyon (ok)

Görüntüleme HMPV, RSV ve parainfluenza pnömonisini *Mikoplazma* veya *Haemophilus influenzae* gibi solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan diğer yaygın toplum kaynaklı patojenlerden güvenilir bir şekilde ayırt edemez. HMPV vakaların üçte birinde nodüler konsolidasyona neden olabilir, bu da daha çok bakteriyel pnömoni ile ilişkilendirilir (32). Spesifik tanısı RT-PCR veya serolojik testler ile konulur. Semptomatik yetişkinlerde tedavi destekleyicidir, şu anda hedefe yönelik bir tedavi mevcut değildir (5).

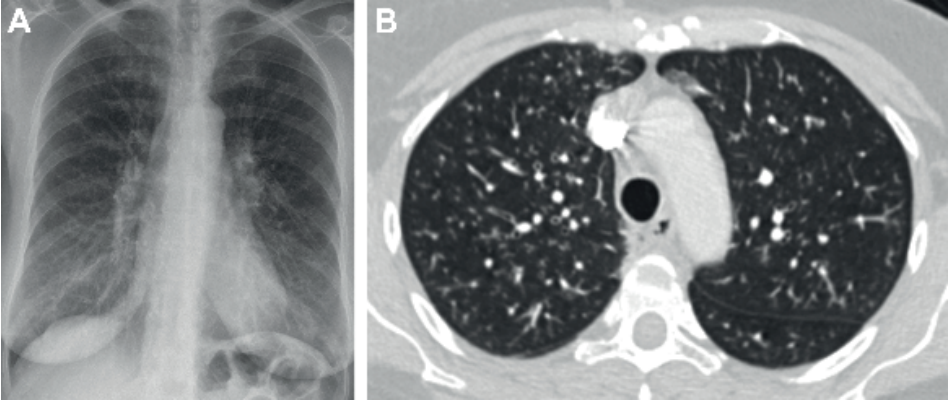
Rinovirüs

Yaz ve sonbahar aylarında görülme sıklığı en yüksek solunum yolu patojeni olan rinovirüs, rinore ve öksürük gibi üst solunum yolu semptomlarından oluşan bir sendrom olan “soğuk algınlığı”na neden olur (37,38). Ayrıca bronşiolit, bronşit, pnömoni ve akut astım alevlenmesi ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Alt solunum yolu enfeksiyonları ile hastaneye yatırılan çocukların %10-30’unda rinovirüs etkindir. RSV’den sonra bronşiolitin en yaygın ikinci etiyolojik ajanı olarak kabul edilmektedir (39).

Rinovirüs pnömonisinin radyolojik görünümünü tanımlayan az sayıda çalışma vardır. BAL uygulanan seçilmiş bir hasta serisinde, vakaların çoğunda bilateral peribronşial opasiteler ve az sayıda nodüller izlenmiştir (**Şekil 10**) (40). Bu kohortta rinovirüs ile ilişkili pnömoni ve influenza pnömonisinden ölüm oranı benzerdir. Bununla birlikte, genel olarak bakteriyel ko-enfeksiyonun yokluğunda ciddi semptomlara neden olma olasılığı diğer virüslerden daha az olabilir. Bu gözlem, rinovirüsü hedef alan etkili bir antiviral ajanın mevcut olmaması ve tespitinin belirsiz bir klinik öneme sahip olmasına neden olmaktadır. Tedavi şu anda destekleyicidir veya eşlik eden patojene yönelik olmalıdır.

Hantavirüs

Hantavirüs, ilgili çevresel maruziyeti olan sağlıklı bir yetişkinde fulminan pnömoninin potansiyel bir nedenidir. Aerosolize kemirgen dışkımasının solunması yoluyla bulaşan zoonotik bir enfeksiyondur. ‘Yeni Dünya hantavirüsleri’nin, ilki 1993 yılında Four Corners bölgesinde olmak üzere, Amerika Birleşik Devletleri’nin batısında birkaç küçük salgına neden olmuştur (41,42). ‘Eski Dünya hantavirüsleri’i Asya ve Avrupa’da bulunur,



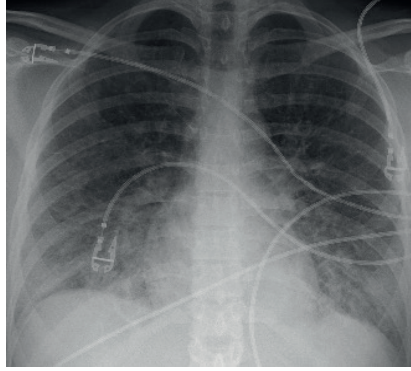
Şekil 10. PCR ile rinovirüs saptanan hasta (A); bilateral milimetrik mikronodüller (B); üst loblarda bilateral sentrilobüler nodüller

çoğunlukla renal sendromlu hemorajik ateşe neden olur. Yeni Dünya hantavirüsleri “hantavirüs pulmoner sendromu” (HPS) olarak bilinen kardiyovasküler hastalık ve solunum yetmezliğine neden olabilir. Bu hastalarda hantavirüs doğrudan pulmoner endotel hücrelerini ve makrofajları enfekte ederek yaygın pulmoner ödem ve şoka yol açar (41).

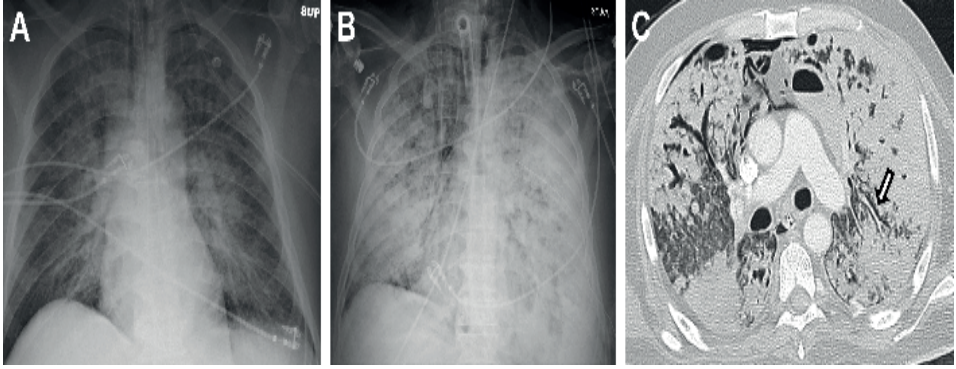
Radyolojik olarak HPS, normal bir kardiyak silüet olsa da kardiyojenik pulmoner ödemi taklit edebilir. Erken bulgular arasında interstisyel ödemi düşündüren Kerley B çizgileri görülür (41,43) (Şekil11). Hastaların çoğunda akciğer grafisinde hızla yaygın bilateral, ağırlıklı olarak perihiler veya bilateral bazallerde buzlu cam opasiteleri görülür (Şekil 12) (41). BT bulguları küçük vaka serileri veya vaka raporlarıyla sınırlıdır. Nodüller veya fokal konsolidasyon, interlobüler septal kalınlaşma ile bilateral santral veya bazalde buzlu cam opasiteleri ve plevral efüzyon görülebilir (43). Tanı, serolojik olarak pozitif IgM ve IgG saptanması veya viral genom için ters transkriptaz PCR yoluyla doğrulanabilir. Hantavirüs dünya çapında %40 gibi yüksek bir morbidite oranıyla ilişkilidir; ancak tedavi temel olarak destekleyicidir ve şu anda FDA onaylı hiçbir tedavi mevcut değildir (43).

Hastane İlişkili Viral Pnömoni

Viral enfeksiyonların çoğu toplum kaynaklı olsa da herpes simpleks virüs (HSV) gibi birkaç virüs, hastane ortamında immünokompetan yetişkinlerde morbidite ve mortaliteye neden olur. HSV enfeksiyonu bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar (hematolojik maligniteler gibi) arasında ve özellikle altta yatan hastalıkları (örn. yanıklar, majör cerrahi, diyabet ve uzun süreli mekanik ventilasyon) olanlarda önceden var olan virüsün reaktivasyonuna ikincil olarak bronkopnömoniye neden olabilir (44). Yirmi üç hasta üzerinde yapılan bir çalışmada akciğer grafisinde santral ve periferik multipl yamalı veya segmental konsolidasyon, plevral efüzyon tespit edilmiş, BT bulgusu olarak peribronşiyoler konsolidasyon alanları ve interlobüler septal kalınlaşma ve bronş duvar kalınlaşması ile ilişkili multi fokal buzlu cam opasiteleri bildirilmiştir (44,45). HSV



Şekil 11. Erken dönemde altlarda izlenen ince retiküler patern



Şekil 12. Hantavirüs enfeksiyonunun ARDS'ye ilerlemesi (A): “Yarasa kanadı” paterninde bilateral perihiler puslu opasiteler ve Kerley B çizgileri görülürken kalp silüeti normal boyutta ve plevral efüzyon yok, (B): Bilateral yaygın konsolidasyon ve kardiyak silüeti silen buzlu cam alanları, (C): Bilateral yaygın konsolidasyon

enfeksiyonunda nodüller suçiçeğine göre daha az yaygındır ve sentrilobüler buzlu cam opasiteleri veya 5 mm'den büyük nodüller olabilir, bazılarında halo işareti olabilir. Lenfadenopati nadirdir. Kritik hastalarda, HSV için BAL pozitifliği spesifik değildir ve tek başına HSV pnömonisinin kanıtı değildir

HSV gibi sitomegalovirüs (CMV) de latent enfeksiyondan sonra yeniden aktive olabilir ve ventilatör kaynaklı pnömoninin nedeni olarak gösterilmiştir. CMV pozitifliğinin klinik sonucu kötüleştirip kötüleştirmedeği veya akciğer hasarına katkıda bulunup bulunmadığı konusunda tartışmalar mevcuttur (48). Acanthamoeba polyphaga mimivirus (mimivirus) yakın zamanda hastanede yatan yetişkinlerin ve uzun süredir bakım evinde kalan yetişkinlerin alt solunum yollarında izole edilen amip ilişkili bir virüstür (49), gerçek bir patojen olup olmadığı tartışmalıdır ve şüpheli mimivirus pnömonisi olguları vaka sunumları ile sınırlıdır (49).

Bağışıklık Sistemi Baskılanmış Hastada Viral Pnömoni

Normalde bağışıklığı güçlü konaklarda sınırlı semptomlara neden olan virüsler, immün suprese hastalarda ciddi pnömoniye neden olabilir. Ciddi viral pnömoni riski en yüksek olan konakçılar hematopoetik kök hücre veya solid organ nakli yapılan hastalardır (17).

Sitomegalovirüs

CMV, mononükleoz, farenjit, ateş ve lenfadenopati ile akut olarak ortaya çıkan sistemik bir enfeksiyona neden olur (44). Sıklıkla hematopoetik kök hücre nakli, solid organ nakli (özellikle akciğer nakli) ve edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) olan konaklarda yeniden aktive olabilen kronik latent bir enfeksiyon oluşturur. Spesifik olarak bir solunum yolu patojeni olmamasına rağmen, bu hastalarda ciddi pnömoniye neden olabilir. CMV profilaksisi hematopoetik kök hücre yapılan hastalarda çok etkilidir ve enfeksiyon sıklığını %20-70'ten %1-3'e düşürür, ancak akciğer nakli alıcılarında daha az etkilidir (50).

Radyolojik olarak bilateral buzlu cam opasiteleri ve sentrilobüler mikronodüller yaygın bir bulgudur (51). İnterlobüler septal kalınlaşma ve plevral efüzyon daha az görülen bulgulardır. Halo işareti olan nodüller ve kaviter nodüller nadirdir (50,51).

CMV, HIV ile enfekte hastalarda en sık görülen viral enfeksiyondur, ancak 'Yüksek Aktiviteli Antiretroviral Tedavi'nin (Highly Active Anti-Retroviral Therapy- HAART) kullanımından dolayı daha az görülmektedir. BT'de bilateral buzlu cam opasitesi, konsolidasyon, kitle lezyonları, nodüller ve hava yolu anormallikleri (bronşektazi ve bronş duvarı kalınlaşması) görülebilir (51). *Pneumocystis jiroveci* pnömonisini (PJP) CMV pnömonisinden ayırt etmek zor olabilir, çünkü her ikisi de CD4 sayısı çok düşük olan hastalarda görülür ve yaygın buzlu cam opasiteleri şeklinde ortaya çıkabilir, mikro/makronodüller, konsolidasyon ve halo işareti CMV enfeksiyonunda daha sık görülür. CMV enfeksiyonuna karşı kullanılan profilaktik tedavi nedeni ile *P.jirovecii* enfeksiyonuna göre daha az görülür.

CMV pnömonisinin tanısı zordur. BAL sıvısının viral kültürlerinde CMV virüsünün varlığı patojenik CMV enfeksiyonunu kanıtlamaz (48). BAL sitolojisi veya diğer yöntemlerle daha kesin bir tanı konulabilir (51). İntravenöz gansiklovir birinci basamak tedavide önerilir. Foscarnet ve sidofovir dirençli enfeksiyonlar için kullanılabilen antiviral ajanlardır.

Varisella (Suçiçeği)

Herpes ailesinin bir üyesi olan varisella, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda ve aşılınmamış immunsuprese olmayan yetişkinlerde ciddi pnömoniye neden olabilir. Aşılınmamış ve çocukken enfekte olmamış bireyler yetişkinliklerinde suçiçeği açısından risk altındadır ve enfekte yetişkinlerin %5-15'inde pnömoni gelişmektedir (52). Çocuklarla karşılaştırıldığında yetişkinlerde suçiçeği pnömonisi hastaneye yatış riskinde 4 ile 50 kat ve ölüm riskinde 174 kat artışla ilişkilidir (51). Şiddetli pnömoni tipik olarak suçiçeği döküntüsünden ortalama 3 gün sonra gelişir ve hızla ARDS gelişebilir. Entübe edilen hastalarda mortalite %50'ye ulaşmaktadır (54).

Göğüs radyografilerinde 1 cm'den küçük, birleşme eğiliminde nodüller görülür. Nadiren konsolidasyon, hiler lenfadenopati veya plevra efüzyonu görülebilir (17). İmmünokompetan konakçılarda BT'de buzlu cam opasiteleri olan veya olmayan 1-10 mm boyutunda sentrilobüler nodüller görülür. Şiddetli pnömonisi olan immünokompetan hastalar ile immünsüpre hastaların %50'sinde sentrilobüler nodüller, yarısından azında konsolidasyonlar ve buzlu cam opasiteleri ve yaklaşık üçte birinde plevra efüzyonu görülür (17,54). Rastgele dağılmış 2-3 mm boyutunda kalsifiye nodüller iyileşmiş bir enfeksiyon için tipiktir.

İntravenöz asiklovir suçiçeğinin birinci basamak tedavisinde tercih edilir. Tipik deri döküntüsü ve maruziyet öyküsü durumunda tedavi genellikle tanı PCR ile doğrulanmadan önce başlatılır (24).

Kızamık

Kızamık virüsü çocuklarda döküntülü ateşli bir hastalığa ve sağlıklı yetişkinlerde hafif bir pnömoniye neden olan bir solunum yolu virüsüdür. Paramyxoviridae ailesine ve Morbillivirus cinsine ait tek sarmallı bir RNA virüsüdür. Bir zarflı çevrili bir nükleokapsitten oluşur. Kızamık virüsü ile enfeksiyon sonucu ortaya çıkan oldukça bulaşıcı bir hastalıktır. Her yıl 100.000'den fazla ölümden sorumludur (55). Kızamık virüsü solunum yolu ile bulaşır ve hastalığın ilk belirtileri ateş, öksürük ve nezle olarak ortaya çıkar, komplikasyonları organ sistemlerinin çoğunu etkiler ve kızamıkla ilişkili morbidite ve mortalitenin çoğunu pnömoni oluşturur.

Kızamık virüsü enfeksiyonundan kaynaklanan akciğer hastalığı birincil kızamık virüsü pnömonisi, ikincil bakteri pnömonisi veya atipik kızamık virüsü pnömonisi olarak ortaya çıkabilir. Kızamık virüsü ile enfekte hastaların %3-4'ünde, *Haemophilus influenzae* veya *Neisseria meningitidis* 'in neden olduğu ikincil bir bakteriyel enfeksiyon sonucu pnömoni gelişir. Bağışıklık sistemi zayıf olan hastalarda ve hamilelerde kızamık virüsü pnömonisi görülme sıklığı daha yüksektir. Kızamık virüsünün neden olduğu pnömoni, ikincil bir bakteriyel enfeksiyonun yokluğunda ortaya çıkar ve yaygın alveolar hasar ve epitelyal hiperplazi ile karakterizedir (56).

Epstein-Barr Virüsü

Epstein-Barr virüsü (EBV) tükürük ile bulaşır. Virüs mononükleoz olmaksızın zatürreye neden olabilir, akciğer tutulumu genellikle bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde görülür. Ancak HIV enfeksiyonu olan çocuk hastaların %25'inde virüs lenfositik interstisyel pnömoni veya pulmoner lenfoid hiperplaziye bağlı lezyonlara neden olabilir. Enfeksiyöz mononükleoz 15-30 yaş arası genç erişkinlerde görülür ve genellikle sekel bırakmadan düzelir. Bu hastalık kronik yorgunluk ve ateşe neden olur. EBV enfeksiyonu ile ilişkili akciğer tutulumu nadirdir ancak enfeksiyöz mononükleozun bir komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir. Patolojik olarak, interstisyel pulmoner infiltratlarda interlobüler septa boyunca mononükleer inflamatuvar hücreler belirgindir (57).

Zoonotik Viral Pnömoniler

Kuş gribi, hantavirüs, şiddetli akut solunum sendromu (SARS) ve H1N1 (domuz) influenzaşının neden olduğu hastalıklar da dahil olmak üzere bir dizi hastalığı kapsamaktadır. 1997 yılında, tipik olarak kuşları enfekte eden bir influenza virüsü (H5N1) Hong Kong'da insan patojeni olarak tanımlanmıştır. Bazı vakalarda ölümcül olabilen ARDS veya çok sistemli organ yetmezliği ile sonuçlanan pnömoni gelişmiştir. H5N1 influenza virüsünden kaynaklanan hastalıkların görülme ve raporlanmasındaki artış virüsün evcil su kuşları ve canlı kuş pazarlarındaki mevcut rezervuarlardan yayılarak daha fazla çevresel kontaminasyona yol açmasına bağlanabilir. Hayvanlardaki virüslerin rekombinasyonu önemli bir küresel endişe kaynağıdır. Güneydoğu Asya'da H5N1 virüsünün, 2012 yılında ABD'de H3N2 varyantının ve 2013 yılında Çin'de H7N9 kuş gribi vakalarının ortaya çıkması, yeni tehditlerin ortaya çıktığını göstermektedir (58). Bu tür gelişmeleri izlemek için etkili bir sürveyansın uygulanması zorunludur.

İnfluenza A'nın bir alt türü olan kuş gribinin neden olabileceği bir pandemi giderek artan bir endişe kaynağıdır. A/H5N1, artan virülans ve daha tipik olan kuştan insana bulaşma yerine insandan insana bulaşma örnekleri de dahil olmak üzere bir dizi önemli özellik sergilemektedir. Hastalık yüksek morbidite ve mortalite insidansı ile karakterize olup, başlıca belirtileri pnömoni ve solunum yetmezliğidir (59).

H1N1 virüsünün bildirilen ilk örneği Meksika'da ortaya çıkmış ve daha sonra Amerika Birleşik Devletleri'ne yayılmıştır. Domuz kökenli yeni influenza A (H1N1) virüsünden kaynaklanan enfeksiyon hızla küresel olarak yayılmış ve 2009 yılında dünya çapında bir pandemi haline gelmiştir. Virüsle ilişkili hemofagositik sendromun, H1N1 enfeksiyonunda çoklu organ yetmezliği ve ölümün gelişmesinde önemli bir rol oynayabileceği varsayılmaktadır (60).

SARS hayvanlardan insanlara bulaştığı anlaşılan bir koronavirüsün neden olduğu bir solunum yolu enfeksiyonudur. Hastalık ilk olarak 2003 yılında Çin'de rapor edilmiş ve bir yıllık bir süre içinde buradan dünyanın geri kalanına hızla yayılmıştır. Hastalık 29 ülkede 8.000'den fazla hastayı etkilemiş ve 774 kişinin ölümüne yol açmıştır (61).

Ko-Enfeksiyon

Hem solunum yolu bakterilerini hem de virüsleri içeren enfeksiyonlar yaygındır. Çoğu ölümün ikincil bakteriyel enfeksiyon nedeniyle meydana geldiği 1918, 1957 ve 1968 influenza pandemilerinde görüldüğü gibi, genellikle önce viral enfeksiyon, ardından ikincil bir bakteriyel enfeksiyon meydana gelir. Ancak bazı enfeksiyonlarda, özellikle H5N1 kuş gribinde, ilişkili pnömoninin doğrudan viral etkiden kaynaklandığı görülmektedir.

Ko-enfeksiyonlar özellikle TGP'li çocukların %45'inde yaygındır ve pnömokok *Mycoplasma pneumoniae* ve Chlamydothila türleri en sık nedendir (62). Karışık etiyolojili TGP, yetişkinlerde çocuklardan daha az karakterize edilmiştir ve prevalansın %5'ten az olduğu tahmin edilmektedir. Rinovirüs veya influenza A virüsü ile pnömokok bildirilen en yaygın çoklu etkenlerdir (63).

Tedavi

Antiviral ilaçlar, küçük moleküler reseptörler veya daha büyük biyoterapötikler tarafından inhibe edilebilen viral proteinleri hedef alarak geliştirilmiştir. Onaylanmış antiviral ilaçların çoğu belirli bir virüs veya virüs ailesi için oldukça spesifiktir (örneğin, influenza için nöraminidaz inhibitörleri ve adamantanlar). Bu yaklaşımın avantajları, daha fazla seçicilik olması ve olumsuz konakçı etkilerinin azaltılabilmesidir. Dezavantajları ise antiviral spektrumun sınırlı olması ve direnç riskinin daha yüksek olmasıdır (64).

İnfluenzada nöraminidaz tedavisi ile hücreler arası viral yayılmayı kesintiye uğratmak esastır. Oseltamivir, peramivir ve zanamivir gibi seçici inhibitörler, ilk 24-72 saat boyunca enfeksiyonu önlemek, klinik semptomları iyileştirmek ve morbidite ve mortaliteyi azaltmak için kullanılmıştır. Enfeksiyonun erken evrelerinde tedavi alan hastalarda pnömoni insidansında azalma olduğu çok sayıda çalışmada gözlemlenmiştir (65).

İnhalasyon yoluyla uygulanan yeni bir nöraminidaz inhibitörü olan laninamivir oktanoat, oseltamivire dirençli suşlar da dahil olmak üzere tedavide etkili olabilir. Sadece influenza virüsü tip A'ya özgüdür. Viral aracılı enfamasyonu ve bunun konakçı üzerindeki etkisini azaltmak için immünomodülatörler tedavi seçenekleri üzerinde çalışılmaktadır (66).

Ribavirin, pnömoni hastalarının yönetiminde veya solunum parametrelerinin iyileştirilmesinde etkili olduğunu göstermiştir. Çocuklarda pnömoni tedavisinde inhale ribavirin ile hastanede kalış süresi ve ventilatörde kalma süresinin azaltılabileceği, ancak genel ölüm oranlarının etkilenmediği göstermiştir. Ribavirin, akciğer nakli alıcıları gibi bağışıklık sistemi ciddi şekilde baskılanmış hastalarda da kullanılmış ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir. RSV bronşiyoliti tedavisinde çocuk hastalar için hazırlanmış kılavuzlarda bronkodilatörlerin, antibiyotiklerin veya kortikosteroidlerin genel kullanımı önerilmemektedir (67).

Asiklovir, viral DNA polimeraza bağlanarak viral DNA sentezini inhibe eder. Zayıf emilim nedeniyle, her 8 saatte bir intravenöz 250 mg/m² dozunda asiklovir HSV pnömonisi için tercih edilen tedavidir. Altta yatan böbrek yetmezliği olan hastalarda asiklovir dozu azaltılmalıdır. Advers reaksiyonlar seyrek, ancak uygun şekilde rehidrate edilmezse hastaların %5-10'unda asiklovirin tübüllerde birikmesine bağlı böbrek yetmezliği meydana gelebilir. HSV pnömonisi solid tümör hastalarında yüksek morbidite ile ilişkili görünmektedir ve bu hastaların asiklovir tedavisinden fayda gördüğü gösterilmiştir (68).

Yakın zamana kadar solunum yolu virüsleri için sadece destekleyici tedavi mevcut iken bazı antiviral ilaçlar da araştırılmaktadır. Sidofovir, sitidin monofosfatın asiklik bir nükleozid fosfonat analogudur. Difosfat formuna dönüştüğünde viral DNA zincirinin sonlanmasına yol açar. Sidofovir kullanımını sınırlayan etkenler arasında zayıf hücresel alım ve nefrotoksisite bulunmaktadır. Çift sarmallı DNA virüslerine karşı aktif olan bir sidofovir türevidir olan brincidofovir, adenovirüs tedavisinde önemlidir (69). Metapnömovirüs enfeksiyonu olan akciğer nakli alıcıları intravenöz ribavirin kullanılarak başarılı şekilde tedavi edilmiştir, sınırlı çalışmada Rinovirus ve Enterovirus tedavisinde Pleconaril başarıyla kullanılmıştır (**Tablo 2**) (70).

Tablo 2. Antiviral Tedaviler: Kullanım Endikasyonları, Dozlama ve Yan Etkiler

Oseltamivir	İnfluenza pnömonisi ve komplike olmayan influenza enfeksiyonu	5 gün boyunca günde iki kez 75 mg oral • Kritik hastalar için daha uzun süre	Böbrek yetmezliği için doz ayarlaması gerekiyor. CrCI < 50
Peramivir	Komplike olmayan influenza enfeksiyonu	İntravenöz 600 mg tek doz •Komplike influenza için beş güne kadar tekrarlanangünlük doz	Ciddi influenza enfeksiyonu ve influenza B için etkinlik oluşturulmadı. Böbrek yetmezliği için doz ayarlaması gerekiyor. (CrCI) <50
Zanamivir	Komplike olmayan influenza enfeksiyonu	• İntravenöz Zanamivir araştırma ilacı, Oseltamivire dirençli influenza suşları için klinik kullanım mevcuttur	İnhaleform influenza pnömonisi için tavsiye edilmez.
Ribavirin	•Çoğunlukla immün sistemi baskılanmış hastalarda RSV enfeksiyonu için kullanılır, anekdot olarak şiddetli PIVve HMPV enfeksiyonu için kullanılır	• Her 8 saatte 2 saatin üzerinde 2 g aerosol haline getirilmiş ± intravenöz immünoglobulin • Sistemik oral veya intravenöz (doz değişken) ± intravenöz immünoglobulin	Lojistik olarak yönetimi zor mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda ventilatör uygulama sisteminde birikerek arızaya neden olabilir. Hemolitik anemi Teratojenik, HCW için özel ilaç kullanımı gerektirir.
Cidofovir	• İmmün sistemi baskılanmış ve immün sistemi yeterli hastalarda şiddetli adenovirüs enfeksiyonu	• Haftalık intravenöz 5 mg/kg/doz, tedavi süresi değişken, genellikle semptomlar düzeline kadar	Nefrotoksisite, intravenö hidrasyonve oral probenesid ile eşzamanlı olarak önceden var olan böbrek hastalığında CrCI < 55 kontrendikedir.
Asiklovir	Varicella Pnömonisi H5V Pnömonisi	En az 7 gün boyunca her 8 saatte bir intravenöz 10 mg/kg/doz	Nörotoksisite ve nefrotoksisite CrCI < 50 için doz ayarlaması gerekir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda nörotoksisite daha yaygın olabilir.
Gansiklovir	•CMV Pnömonisi	En az 2 hafta boyunca her 12 saatte bir intravenöz 5 mg/kg/doz	Hematolojik toksisite (anemi, trombositopeni, lökopeni), rotoksisite ve gastrointestinal semptomlar. CrCI < 70 için doz ayarlaması gerekir.
* Etiket dışı kullanım			

Önleme

Bulaşıcı hastalıkların kontrolünde bariyer tedbirlerinin kullanılması önemlidir. Eldiven, maske kullanımı ve el yıkamanın sağlık merkezlerinde bulaşma oranlarını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Hastalığın klinik evresinde hastaların izole edilmesi de şiddetle tavsiye edilir ve genel insidansı azaltır.

Bağışıklama enfeksiyonların önlenmesinde çok önemli bir rol oynamaktadır, ancak aşılama sadece birkaç virüs için yapılabilmektedir. Nüfusun yaşlanması ve sıklığın artması nedeni ile etkili müdahale stratejileri geliştirilip uygulanmadığı sürece pnömöni nedeni hastane yatışları artmaya devam edecektir. Pnömokok polisakkarit aşısı (PPV) ve yıllık influenza aşılıları önerilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Woolhouse M, Scott F, Hudson Z, et al. Human viruses: discovery and emergence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2012; 367(1604): 2864-67.
2. Miller WT, Mickus TJ, Barbosa E, et al. CToF viral lower respiratory tract infections in adults: comparison among viral organisms and between viral and bacterial infections. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197(5):1088-95.
3. Walter JM, Wunderink RG. Severe Respiratory Viral Infections: New Evidence and Changing Paradigms. *Infect Dis Clin North Am* 2017; 31(3): 455-74.
4. Mogensen TH. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clinical Microbiological Reviews* 2009; 22(2): 240-73.
5. Legg JP, Hussain IR, Warner JA, Johnston SL, Warner JO. Type 1 and type 2 cytokine imbalance in acute respiratory syncytial virus bronchiolitis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2003; 168(6): 633-63.
6. Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bulletin of the World Health Organization* 2008; 86: 408-16.
7. Chen X, Chughtai AA, Dyda A, MacIntyre CR. Comparative epidemiology of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in Saudi Arabia and South Korea. *Emerging Microbes and Infection* 2017; 6(6): e51.
8. Murdoch DR. How recent advances in molecular tests could impact the diagnosis of pneumonia. *Expert Review of Molecular Diagnostics* 2016; 16(5): 533-40.
9. Berry M, Gamielien J, Fielding BC. Identification of new respiratory viruses in the new millennium. *Viruses*. 2015; 7(3): 996-1019.
10. Ljungström LR, Jacobsson G, Claesson BEB, Andersson R, Enroth H. Respiratory viral infections are underdiagnosed in patients with suspected sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36(10): 1767-17.
11. Krause JC, Panning M, Hengel H, Henneke P. The role of multiplex PCR in respiratory tract infections in children. *Deutsches Ärzteblatt International* 2014 ;111(38): 639-64.
12. Olsen SJ, Azziz-Baumgartner E, Budd AP, Brammer L, Sullivan S, Pineda RF, et al. Decreased influenza activity during the COVID-19 pandemic — United States, Australia, Chile, and South Africa, 2020. *MMWR Morbidity Mortality Wkly Rep* 2020; 69(37): 1305-309.
13. Gasparetto EL, Davaus T, Escuissato DL, Marchiori E. Hantavirus pulmonary syndrome: high-resolution CT findings in one patient. *Br J Radiol* 2007; 80(949): e21-3.

14. Mauskopf J, Klesse M, Lee S, Herrera-Taracena G. The burden of influenza complications in different high-risk groups: A targeted literature review. *Journal of Medical Economics*. 2013;16(2):264-277
15. Cauley LS, Vella AT. Why is coinfection with influenza virus and bacteria so difficult to control? *Discovery Medicine*. 2015; 19(102): 33-4.
16. Febbo J, Revels J, Ketai L. Viral Pneumonias. *Radiol Clin North Am* 2022; 60(3): 383-97.
17. Koo HJ, Lim S, Choe J, Choi SH, Sung H, Do KH. Radiographic and CT Features of Viral Pneumonia. *Radiographics* 2018; 38(3):719-39.
18. Abbo L, Quartin A, Morris MI, Saigal G, Ariza-Heredia E, Mariani P, et al. Pulmonary imaging of pandemic influenza H1N1 infection: relationship between clinical presentation and disease burden on chest radiography and CT. *Br J Radiol* 2010; 83(992): 645-51.
19. Cornejo R, Llanos O, Fernández C, Carlos Díaz J, Cardemil G, Salguero J et al. Organizing pneumonia in patients with severe respiratory failure due to novel A (H1N1) influenza. *BMJ Case Rep* 2010; 2010: bcr0220102708.
20. Topfer L, Menk M, Weber-Carstens S, et al. Influenza A (H1N1) vs non-H1N1 ARDS: analysis of clinical course. *J Crit Care* 2014;29(3):340-6.
21. Rewar S, Mirdha D, Rewar P. Treatment and prevention of pandemic H1N1 influenza. *Ann Glob Health* 2016; 81(5): 645.
22. Li YT, Linster M, Mendenhall IH, Su YCF, Smith GJD. Avian influenza viruses in humans: lessons from past outbreaks. *Br Med Bull*. 2019; 132(1): 81-95.
23. Qureshi NR, Hien TT, Farrar J, et al. The radiologic manifestations of H5N1 avian influenza. *J Thorac Imaging* 2006;21(4):259-64.
24. Chow EJ, Doyle JD, Uyeki TM. Influenza virus-related critical illness: prevention, diagnosis, treatment. *Crit Care* 2019; 23(1): 214.
25. Torrego A, Pajares V, Mola A, et al. Influenza A (H1N1) organizing pneumonia. *BMJ Case Rep* 2010;2010. bcr12.2009.2531.
26. Gaitonde DY, Moore FC, Morgan MK. Influenza: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2019; 100(12): 751-8.
27. Lee N, Qureshi ST. Other viral pneumonias: coronavirus, respiratory syncytial virus, adenovirus, hantavirus. *Crit Care Clin* 2013; 29(4): 1045-68.
28. Stefanidis K, Konstantelou E, Yusuf GT, Oikonomou A, Tavernaraki K, Karakitsos D, et al. Radiological, epidemiological and clinical patterns of pulmonary viral infections. *Eur J Radiol* 2021;136: 109548.
29. Tan D, Fu Y, Xu J, Wang Z, Cao J, Walline J, et al. Severe adenovirus community-acquired pneumonia in immunocompetent adults: chest radiographic and CT findings. *J Thorac Dis* 2016; 8(5): 848-54.
30. Lynch JP 3rd, Kajon AE. Adenovirus: epidemiology, global spread of novel serotypes, and advances in treatment and prevention. *Semin Respir Crit Care Med* 2016; 37(4): 586-602.
31. Marinari LA, Danny MA, Simpson SA, Schmitt JE, Miller WT Jr. Lower Respiratory Tract Infection with Human Metapneumovirus: Chest CT Imaging Features and Comparison with Other Viruses. *Eur J Radiol*. 2020;128: 108988.
32. Keske Ş, Gümüş T, Köymen T, Sandıkçı S, Tabak L, Ergönül Ö. Human metapneumovirus infection: Diagnostic impact of radiologic imaging. *J Med Virol* 2019; 91(6): 958-62.
33. Gabutti G, De Motoli F, Sandri F, Toffoletto MV, Stefanati A. Viral respiratory infections in hematological patients. *Infect Dis Ther* 2020; 9(3): 495-510.

34. Pochon C, Voigt S. Respiratory virus infections in hematopoietic cell transplant recipients. *Front Microbiol* 2019; 9: 3294.
35. El Chaer F, Shah DP, Kmeid J, Ariza-Heredia EJ, Hosing CM, Mulanovich VE et al. Burden of human metapneumovirus infections in patients with cancer: risk factors and outcomes. *Cancer* 2017; 123(12): 2329-37.
36. Kim MC, Kim MY, Lee HJ, Lee SO, Choi SH, Kim YS, et al. CT findings in viral lower respiratory tract infections caused by parainfluenza virus, influenza virus and respiratory syncytial virus. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(26): e4003.
37. To KKW, Yip CCY, Yuen KY. Rhinovirus- From bench to bedside. *J Formos Med Assoc* 2017; 116(7): 496-504.
38. Moriyama M, Hugentobler WJ, Iwasaki A. Seasonality of respiratory viral infections. *Annu Rev Virol* 2020; 7(1):83-101.
39. Xiao Q, Zheng S, Zhou L, Ren L, Xie X, Deng Y, et al. Impact of human rhinovirus types and viral load on the severity of illness in hospitalized children with lower respiratory tract infections. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2015; 34(11): 1187-92.
40. Choi SH, Huh JW, Hong SB, Lee JY, Kim SH, Sung H, et al. Clinical characteristics and outcomes of severe rhinovirus-associated pneumonia identified by bronchoscopic bronchoalveolar lavage in adults: comparison with severe influenza virus-associated pneumonia. *J Clin Virol* 2015; 62: 41-7.
41. Munir N, Jahangeer M, Hussain S, Mahmood Z, Ashiq M, Ehsan F, et al. Hantavirus diseases pathophysiology, their diagnostic strategies and therapeutic approaches: a review. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2020; 48: 20-34.
42. Centers for Disease Control. "Hantavirus: Outbreaks." Reviewed Jan 17, 2018. Available from: URL: <https://www.cdc.gov/hantavirus/outbreaks/index>.
43. Lacerda Barbosa D, Zanetti G, Marchiori E. Hantavirus Pulmonary Syndrome: High-resolution Computed Tomography Findings. *Arch Bronconeumol* 2017; 53(1): 35-6.
44. Hammer MM, Gosangi B, Hatabu H. Human herpesvirus alpha subfamily (Herpes Simplex and Varicella Zoster) viral pneumonias: CT findings. *J Thorac Imaging* 2018; 33(6): 384-9.
45. Chong S, Kim TS, Cho EY. Herpes simplex virus pneumonia: high-resolution CT findings. *Br J Radiol* 2010; 83(991): 585-9.
46. Hammer MM, Gosangi B, Hatabu H. Human herpesvirus alpha subfamily (Herpes Simplex and Varicella Zoster) viral pneumonias: CT findings. *J Thorac Imaging* 2018; 33(6): 384-9.
47. de Melo Silva J, Pinheiro-Silva R, Dhyani A, Pontes GS. Cytomegalovirus and epstein-barr infections: prevalence and impact on patients with hematological diseases. *Biomed Res Int* 2020; 1627824.
48. Coisel Y, Bousbia S, Forel JM, Hraiech S, Lascola B, Roch A, et al. Cytomegalovirus and herpes simplex virus effect on the prognosis of mechanically ventilated patients suspected to have ventilator-associated pneumonia. *PLoS One* 2012; 7(12): e51340.
49. Sakhaee F, Vaziri F, Bahramali G, Siadat SD, Fateh A. Pulmonary infection related to mimivirus in patient with primary ciliary dyskinesia. *Emerg Infect Dis* 2020; 26(10): 2524-26.
50. Clausen ES, Zaffiri L. Infection prophylaxis and management of viral infection. *Ann Transl Med* 2020; 8(6): 415.
51. Du CJ, Liu JY, Chen H, Yan S, Pu L, Xiong HF, et al. Differences and similarities of high-resolution computed tomography features between pneumocystis pneumonia and cytomegalovirus pneumonia in AIDS patients. *Infect Dis Poverty* 2020; 9: 149.

52. Denny JT, Rocke ZM, McRae VA, Denny JE, Fratzola CH, Ibrar S, et al. Varicella pneumonia: case report and review of a potentially lethal complication of a common disease. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2018; 6. 2324709618770230.
53. Wutzler P, Bonanni P, Burgess M, Gershon A, Sáfadi MA, Casabona G. Varicella vaccination - the global experience. *Expert Rev Vaccines*. 2017; 16(8): 833-43.
54. Mirouse A, Vignon P, Piron P, Robert R, Papazian L, Géri G, et al. Severe varicell-azoster virus pneumonia: a multicenter cohort study. *Crit Care* 2017; 21(1): 137.
55. Moss WJ. Measles. *Lancet*. 2017; 390(10111): 2490-502.
56. Rota PA, Moss WJ, Takeda M, de Swart RL, Thompson KM, Goodson JL. Measles. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016; 2: 16049.
57. Perk M, Marrie TJ. Epstein-Barr virus pneumonia. In: Marrie TJ, editor. *Community Acquired Pneumonia*. Boston, MA: Springer; 2002;41:655-663
58. Medina RA, Garcia-Sastre A. Influenza A viruses: New research developments. *Nature Reviews Microbiology*. 2011; 9: 590-603.
59. Cunha BA. Swine influenza (H1N1) pneumonia: Clinical considerations. *Infectious Disease Clinics of North America* 2010; 24: 203-28.
60. Mena I, Nelson MI, Quezada-Monroy F, Dutta J, Cortes-Fernández R, Lara-Puente JH et al. Origins of the 2009 H1N1 influenza pandemic in swine in Mexico. *Elife* 2016; 5: 1-21.
61. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: Implications for pandemic influenza preparedness. *The Journal of Infectious Diseases* 2008; 198: 962-70.
62. Johnstone J, Majdumar SR, Fox JD, Marrie TJ. Viral infections in adults hospitalized with community-acquired pneumonia: Prevalence, pathogens, and presentation. *Chest* 2008; 134: 1141-48.
63. Gadsby NJ, Russell CD, McHugh MP, Mark H, Conway Morris A, Laursen IF, et al. Comprehensive molecular testing for respiratory pathogens in community-acquired pneumonia. *Clinical Infectious Diseases* 2016; 62(7): 817-23.
64. Hermann T. Small molecules targeting viral RNA. *WIREs RNA*. 2016. DOI: 10.1002/wrna.1373
65. Kamali A, Holodniy M. Influenza treatment and prophylaxis with neuraminidase inhibitors: A review. *Infection and Drug Resistance* 2013; 6:187-98
66. Watanabe SC, Chang MJ, Kim DW, Chu YO, MARVEL Study Group. Long-acting neuraminidase inhibitor laninamivir octanoate versus oseltamivir for treatment of influenza: a double-blind, randomized, noninferiority clinical trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2010; 51: 1167-75.
67. Galván JM, Rajas O, Aspa J. Review of non-bacterial infections in respiratory medicine: Viral pneumonia. *Archivos de Bronconeumología* 2015; 51(11): 590-97.
68. GM1 A, Torres HA, Tarrand J, Safdar A, Bodey G, Chemaly RF. Herpes simplex virus lower respiratory tract infection in patients with solid tumors. *Cancer* 2009; 115(1): 199-206.
69. Wold WSM, Toth K. New drug on the horizon for treating adenovirus. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2015; 16(14): 2095-99.
70. Smee DF, Evans WJ, Nicolaou KC, Tarbet EB, Day CW. Susceptibilities of enterovirus D68, enterovirus 71, and rhinovirus 87 strains to various antiviral compounds. *Antiviral Research* 2016; 131: 61-5.

HASTANEDE GELİŞEN PNÖMONİ

Dr. Öğr. Üyesi Kadir Burak Akgün

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları, Hatay

Tanım

Hastanede gelişen pnömoni (HGP) kavramı, hastane yatışından 48 saat dolduktan sonra oluşan ve taburculuktan sonraki 48 saat içerisinde meydana gelen pnömonileri tanımlamak için kullanılır (1).

Bazı yayınlarda HGP, takiplerde ventilasyon gereksinimine göre ventile-HGP (V-HGP) ve ventile-olmayan-HGP (NV-HGP) olarak sınıflanmıştır. Ancak yayınların çoğu v-HKP'ye yoğunlaşmıştır, uluslararası rehberlerde de hala HGP çatı başlık olarak kullanılmaya devam etmektedir (2). Bu yüzden bu bölümde HGP olarak anlatılacak ve Ventilatör ilişkili Pnömoniyeye (VİP) ayrı bir bölümde yer verilecektir.

Epidemiyoloji

HGP 1000 hastane yatışının 5 ila 20'sinde görülür (3). Yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) HGP oranı %20 civarına çıkabilir (4). HGP en mortal seyirli nozokomiyal enfeksiyon sebebidir, mortalite oranı %25-30 arasında bulunmuştur. HGP saptanan hastalarda mortalite artışı yanı sıra klinikte daha çok kötüleşme, hastane ve YBÜ yatış süresinde artış görülür. HGP tanısı koyduktan sonra en erken şekilde ve en uygun tedaviyi başlamak önemlidir; gecikmiş ve/veya uygunsuz tedavi hastane yatış süresinin %70 uzamasına, %65 mali yük artışına, %20 hastane içi mortalitede artışa neden olur (5). Kötü sonuçlar en çok hastalığın şiddeti ve mikrobiyal etkenin antibiyotik direnci (özellikle çoklu ilaç direnci-ÇİD) ile ilişkilidir. ÇİD yoğun bakım dışında ve hospitalizasyonun erken döneminde daha az görülmektedir.

ÇİD riskinin araştırıldığı çalışmalarda HGP hastalarında, ÇİD yoğun görülen birimlerde (%83) ve önceden antibiyotik kullanımında (%79) belirgin bir risk artışı görülmüş, önceden ÇİD solunum yolu patojeni görülen hastaların çok önemli bir kısmında ÇİD-HGP saptanmıştır (6).

Etiyoloji

HGP etiyojisinde sıralama değişmekle beraber, en sık izole edilen iki etmen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus*, takiben de *Klebsiella pneumonia* ve *Escherecia coli*'dir (5). Başta *respiratuar sinsityal virüs* (RSV), *parainfluenza* ve *rinovirüs* olmak üzere virüsler, HGP olgularının %20'sinden sorumlu bulunmuştur. HGP'li olguların %8'inde bakteriyel ve viral koenfeksiyon bir arada saptanmıştır (7).

Tanı

Etiyolojide farklı mikroorganizmaların yer alması, eşlik eden komorbiditeler, başka sebeplerle antibiyotik kullanımı gibi faktörler HGP'nin tanısında ve tedavisinde güçlükler neden olmaktadır (1). HGP tanısı için akciğer grafisinde yeni infiltrasyon gelişimi, ateş, pürülan öksürük ve solunumda bozulma bulgularının saptanması oldukça önemlidir (7).

Pnömoni hastalarının %70'inde kültürde üreme saptanamamaktadır. HGP hastalarında, özellikle spontan solunumu devam edenlerde alt solunum yollarından mikrobiyolojik örnek alımı sorun teşkil etmektedir. Birçok yayında non-invaziv mekanik ventilatör ve high-flow oksijen tedavisi altında bronkoskopik işlemlerin güvenle yapılabileceği belirtilmektedir (2). Hızlı moleküler testlere son yıllarda belirgin bir eğilim vardır, bu sayede 1 ila 6 saat arasında hem patojen saptanabilir hem de antibiyotik direnci ortaya konulabilir, kültürden daha sensitif olduğu düşünülmektedir (8). Ne yazık ki bu testler yüksek maliyetleri ve donanımlı laboratuvar gereksinimleri nedeniyle henüz rutin kullanım alanı bulamamışlardır.

Risk Faktörleri ve Önleme

HGP risk faktörleri hasta-kaynaklı, enfeksiyon önleme-kaynaklı ve prosedür-kaynaklı olarak üçe ayrılır. Hasta kaynaklılar; hastalık ciddiyeti, koma, malnütrisyon, uzamış hastane yatışı, hipotansiyon, metabolik asidoz, sigara içimi, KOAH, diyabetes mellitus, alkolizm, kronik böbrek yetmezliği, santral sinir sistemi hastalıkları ve solunum yetmezliği olarak sıralanabilir. Enfeksiyonun önlenmesiyle ilgili risk faktörleri arasında, yetersiz el hijyeni veya solunum destek cihazlarının uygunsuz bakımı dikkat çekmektedir. Prosedür kaynaklılarda ise sedatif kullanımı, kortikosteroid vb. immünsüpresanların uygulanması, anti-asit verilmesi, torasik ve abdominal cerrahi başta olmak üzere cerrahi süresinin uzaması ve uzamış antibiyotik kullanımı göze çarpar (9).

HGP'nin yüksek mortalite ve maliyetleri sebebiyle, hastalığı önlemeye yönelik çeşitli stratejiler geliştirilmiştir. Literatürde çok sayıda öneri bulunmakla beraber yüksek kanıt düzeyine sahip bir öneri yer almamaktadır. Ağız bakımı (özellikle diş fırçalama) her gün önerilse de sıklığı, antiseptik eklenip eklenmemesi ya da eklenecekse hangi antiseptiğin tercih edilmesi konusunda uzlaşma yoktur. Disfajinin erken tanınması, özellikle felç sonrası, HGP'yi önlemede yararlı olabilir. Disfaji saptandığında hapların veya öğünlerin uygulamasının değiştirilmesi, gözetimli veya yardımcı yemek yedirilmesi, pipet vb. gereç kullanımı, yatak başı kaldırılması faydalı olabilir. Yatak başının rutin kaldırılmasının HGP'ye etkisi hakkında bilgi azdır. HGP'yi önlemek için erken mobilizasyon konusunda yeterli veri sağlanmamıştır. Klinikte bakım paket uygulamaları (ağız ve burun hijyeni, yatak pozisyonu, disfaji yönetimi, mobilizasyon, sedasyon kısıtlaması, personel eğitimi vs.) HGP'yi azaltabilir, bileşenlerin her birinin sinerjistik etkisi göz önüne alınmalı ve en etkili bakım paket yönteminin hala belirsiz olduğu bilinmelidir. Stres ülseri profilaksisi HGP'yi artırabilir, ancak YBÜ-dışı hastalar için randomize kontrollü çalışma yoktur. Sistemik antibiyotik profilaksisi pnömoni ve mortalite oranları üzerine etkisizliği nedeniyle önerilmez (10).

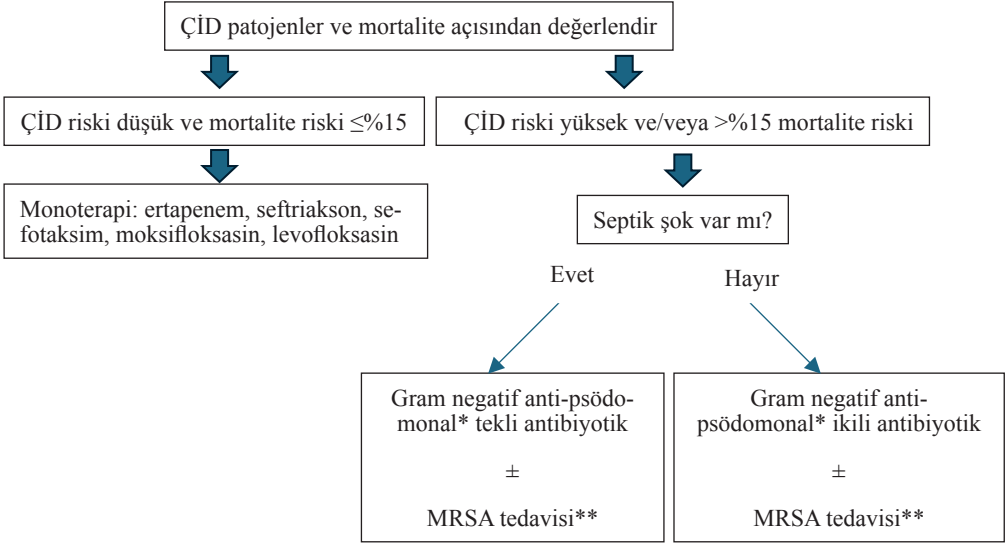
Tedavi

Güncel uluslararası rehberler HGP tedavisinde çeşitli antibiyoterapi önerilerinde bulunur. Önerilerin gücü çoğunlukla ‘zayıf öneri’ ve ‘düşük kanıt düzeyi’ seviyesindedir. Tedavi seçimleri ampiriktir, bireysel risklerin yanı sıra lokal patojen prevelansı ve antibiyotik direnci göz önüne alınmıştır (8).

HGP ile ilgili en kapsamlı kaynaklardan birisi, 2017 yılında ERS/ESICM/ESCMID/ALAT tarafından oluşturulmuştur. Rehber, HGP tanısı konulan hastalarda öncelikli olarak ÇİD ve mortalite riskinin değerlendirilmesini, ampirik tedavinin buna göre başlanmasını önermiştir. ÇİD için risk faktörleri olarak; ÇİD patojenlerin yüksek oranda (>%25) olduğu hastane ortamları, daha önce antibiyotik kullanımı (son 90 günde en az 2 gün kullanım), hastane yatışının 5 günü doldurmuş olması ve hastanın önceden ÇİD patojenleri ile kolonize olması sayılmıştır. Mortalite riski ise hesaplanan mortalite riskinin %15 üstü olup olmamasına göre değerlendirilmiştir. Düşük riskli hastalarda dar spektrumlu gram-negatif ve Metisilin-duyarlı *S.aureus* (MSSA)’u kapsayan monoterapi seçenekleri sunulmuştur (ertapenem, seftriakson, sefotaksim, moksifloksasin, levofloksasin). Yüksek riskli hastalarda da septik şok olup olmamasına göre ÇİD-gram negatif bakterileri kapsayan tedavi seçenekleri belirtilmiştir. Septik şok yoksa gram-negatif etki için monoterapi (imipenem, meropenem, sefepim, piperasillin/tazobaktam, levofloksasin veya seftazidim) yeterli olabilir ancak şok varlığında ikili antibiyotik uygulanmalı ve anti-*psödomonal* etkililerden (antipsödomonal betalaktam + aminoglikozid veya antipsödomonal kinolon: siprofloksasin veya levofloksasin) seçilmelidir. Metisilin-dirençli *S.aureus* (MRSA) riski varsa ayrıca ampirik tedavi (vankomisin veya linezolid) uygulanması gerektiği belirtilmiştir. Rehber, klinik yanıt ve mikrobiyolojik duyarlılık elde edilen hastalarda tedavinin 3. Gününde antibiyotik de-eskalasyonunu uygun görmektedir (11). **(Şekil 1)**

IDSA ve ATS tarafından da 2016 yılında HGP için bir rehber oluşturulmuştur. Bu rehberde hastaların mortalite (ventilatör desteği gerekmesi, septik şok) ve MRSA riski açısından değerlendirilmesi önerilmiştir. MRSA için risk faktörü olarak son 90 günde antibiyotik kullanımı, MRSA oranının %20 ve üstü olduğu veya hiç bilinmediği hastane ortamları gösterilmiştir. MRSA riski yoksa dahi MSSA açısından ampirik tedavi önerisinde bulunulmuştur. Hastada gram-negatif enfeksiyon olasılığını artıran durumlar varsa (yapısal akciğer hastalığı; kistik fibrozis, bronşektazi) varsa ikili antipsödomonal tedavi önerilmiştir. Piperasillin/tazobaktam, sefepim, seftazidim, meropenem ve imipenem için uzamış infüzyonun uygun olabileceği belirtilmiştir. *P.aeruginosa* saptanan hastalarda antibiyotik duyarlılık testine göre tedavi uygulanması gerektiği bildirilmiş, septik şok veya yüksek mortalite riski olmaması durumunda monoterapi; olması durumunda ise ikili tedavi önerilmiştir. Aminoglikozid için monoterapi şeklinde kullanılmaması gerektiği vurgulanmıştır. *Acinetobacter* türlerine bağlı HGP için; eğer duyarlıysa karbapenem veya ampisilin/sulbaktam ile monoterapi; sadece polimiksin duyarlılığında ise intravenöz kolistin veya polimiksin B ile tedaviye inhale kolistin eklenmesi önerilmiştir. *Acinetobacter*’e bağlı HGP’de tigesiklin kullanımına karşı durulmuştur (12). **(Tablo 1)**

IDSA/ATS 2016 rehberi, HGP’de MRSA ve *P.aeruginosa*’yı da kapsayan ampirik antibiyotik önermekle beraber, de-eskalasyonun düşünülmesini de belirtmektedir. De-eskalasyon antibiyotiklerin tam kesilmesi dahil antimikrobiyal spektrumunun



Şekil 1. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT 2017 Rehberine Göre Ampirik HGP Tedavisi

*Anti-psödomonal olarak imipenem, meropenem, sefepim, piperasillin/tazobaktam, levofloksasin, sefepim

**MRSA riski olan hastalarda linezolid veya vankomisin

ÇİD: çoklu ilaç direnci

Tablo 1. IDS/ATS 2016 Rehberine Göre Ampirik HGP Tedavisi

Mortalite veya MRSA riski yoksa	Mortalite riski yok, MRSA riski varsa	Mortalite ve MRSA riski varsa
Aşağıdakilerden biri Piperasillin/tazobaktam 4x4.5 gr Sefepim 3x2 gr Levofloksasin 1x750 mg İmipenem 4x500 mg Meropenem 3x1 gr	Aşağıdakilerden biri Piperasillin/tazobaktam 4x4.5 gr Sefepim/seftazidim 3x2 gr Levofloksasin 1x750 mg Siprofloksasin 3x400 mg İmipenem 4x500 mg Meropenem 3x1 gr Aztreonam 3x2 gr + Linezolid 2x600 mg veya Vankomisin (15 mg/kg, 8 veya 12 saatte bir, 15-20 mg/ml hedef düzeyi, ağır hastalıkta 25-30 mg/kg yükleme yapılabilir)	Aşağıdakilerden ikisi (ikisinin de beta-laktam olmaması kaydıyla) Piperasillin/tazobaktam 4x4.5 gr Sefepim/seftazidim 3x2 gr Levofloksasin 1x750 mg Siprofloksasin 3x400 mg İmipenem 4x500 mg Meropenem 3x1 gr Amikasin 1x15-20 mg/kg Gentamisin 1x5-7 mg/kg Tobramisin 1x5-7 mg/kg Aztreonam 3x2 gr + Linezolid 2x600 mg veya Vankomisin (15 mg/kg, 8 veya 12 saatte bir, 15-20 mg/mL hedef düzeyi, ağır hastalıkta 25-30 mg/kg yükleme yapılabilir)

MRSA: Metisilin-dirençli *S.aureus*

daraltılmasını ifade eder. De-eskalasyonun amacı antibiyotik direncini, antibiyotik yan etkisini ve *Clostridium difficile* gelişimini engellemektir. VIP hastaların da dahil edildiği bir çalışmada 4.günden sonra yapılan de-eskalasyonun daha az antibiyotik günü, daha az *C.difficile* enfeksiyonu ve daha az hastane yatışı ilişkili olduğu gösterilmiş, 30 günlük tedavi başarısızlığı de-eskalasyon yapılan ve yapılmayan gruplarda benzer bulunmuştur (13).

ACCP/BSAC/CFF/ESCMID/IDSA/SCCM/SDIP tarafından yayımlanan ortak kılavuzda beta-laktam antibiyotiklerin infüzyon şeklinde kullanımı incelenmiştir. Kılavuza göre beta-laktam infüzyonun yetişkinlerde kritik hastalıkta klinik iyileştirmeyi sağladığı ve mortaliteyi azalttığı belirtilmiştir. Sürekli infüzyon öncesi bolus doz uygulaması önerilirken, uzatılmış infüzyon için bolus doz uygulaması hakkında fikir beyan edilmemiştir (14).

HGP için antibiyotiğin hangi sürede başlanmasına dair bir uzlaşma olmasa da NICE, akciğer grafisi ile tanının konmasından sonraki (antibiyotik öncesi kültürlerin alınmasını da göz önünde bulundurarak) 4 saat içerisinde ampirik tedavinin başlanmasını önermektedir. Gereksiz ilaç toksikasyonundan kaçınmak için MRSA için spesifik risk faktörleri olan kişilerde ampirik tedaviye başlanmalıdır (15).

S.aureus'u kapsayan ampirik antibiyotik tedavisi için literatürde kesin bir öneri yoktur. Balgamin gram boyaması faydalı olabilir, ancak MSSA ve MRSA ayrımı için yeterli değildir (16). Bilhassa MRSA için nazal çubuk ile PCR örnekleme HGP'de %85 duyarlılık, %92 özgüllük gösterdiğinden anti-MRSA antibiyotik yönetiminde geniş kullanım alanına kavuşmuştur (7).

Ampirik tedavi başladıktan sonra pnömoni etkeninin saptanması kişiselleştirilmiş tedaviye olanak sağlar. **Tablo 2**'de IDSA/ATS rehberinde *S.aureus*, *K.pneumoniae*, *A.baumannii*, *P.aeruginosa* için tedavi seçenekleri gösterilmiştir. Ancak etkenin çoğu zaman izole edilememesi, kimi zaman da kontaminasyon veya kolonizasyon şüphesi pratikte karşılaşılan zorluklardır. Mikrobiyal genetik temelli testler son dekatlarda gelişimini sürdürmektedir. Ancak bu testlerin pahalı olması, erişim zorluğu yaşanması,

Tablo 2 . IDSA/ATS 2016 rehberine göre etkene yönelik HKP tedavisi

Etken	Antibiyoterapi önerisi
<i>S.aureus</i>	Linezolid + Meropenem Vankomisin + Meropenem
<i>K.pneumoniae</i>	Tigesiklin + Meropenem Kolistin + Meropenem
<i>A.baumannii</i>	Sefoperazon/sulbaktam + Meropenem Sefoperazon/sulbaktam + Meropenem + Kolistin
<i>P.aeruginosa</i>	Piperasillin/tazobaktam + Levofloksasin Kolistin + Meropenem

kontaminasyon/kolonizasyon hakkında çoğu zaman bilgi verememesi kullanımlarını kısıtlamaktadır (17).

Bu uluslararası rehberlerin yayımlandıkları zamandan sonra, birçok yeni antibiyotik kullanıma sunulmuş ve çalışmaları yapılmıştır. Seftolozan/tazobaktam, seftazidim/avibaktam, meropenem/vaborbaktam, imipenem/relebaktam ve sefiderokol ÇİD-gram negatif enfeksiyonlar için geniş spektrumlu yeni tedavi seçenekleridir. Son yıllarda yayımlanan çalışmalarda ilk sıra veya alternatif tedavi olarak kullanılacakları belirtilse de birçoğunun yüksek dirençli mikroorganizmaların tedavisindeki yeri klinik çalışmalarla henüz net belirlenmemiştir (5).

INFORM çalışmasında seftazidim-avibaktam duyarlılığı *P.aeruginosa* için %96, *E.coli* için %100, *K.pneumonia* için %100 bulunmuştur. Klinik iyileşme ve mortalite açısından HGP tedavisinde meropenemle benzer sonuçlar elde edilmiştir. *K.pneumonia* tedavisinde kolistinle karşılaştırıldığında daha iyi klinik sonuçlar görülmüştür. Karbapenemaz üreten *Enterobacterler* için duyarlılığı kolistin ve tigesiklin ile benzerdir (sırasıyla %73, %77, %78.1); aztreonam ile kombine edildiğinde diğer antibiyotiklere göre 30 günlük mortalitede azalma belirgindir (3).

P.aeruginosa suşlarının seftazidim-avibaktam ve seftolozan-tazobaktam duyarlılığı %94 civarı bulunmuştur. *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae* ve *E.coli* dahil olmak üzere solunum yolu örneklerinden elde edilen izolatların in vitro duyarlılığı %87 üstünde gösterilmiştir. Karbapeneme dirençli *P.aeruginosa* suşlarında sefepim, seftazidim veya piperasilin-tazobaktamın yüksek direncinde dahi, seftazidim-avibaktam ve seftolozan-tazobaktam düşük Minimal İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) değerleri ile etkinlik sağlar. Ayrıca klasik antipsödomonal antibiyotiklerle karşılaştırıldıklarında kendi aralarında daha düşük çapraz direnç gösterirler. Seftolozan-tazobaktam'ın temel avantajı, MİK ve MBC (Minimum bakteri öldürücü konsantrasyon) arasındaki yakınlığında yatmaktadır. MİK-MBC arasındaki bu yakınlığın sonucu olarak tedavi sırasında antimikrobiyal direnç olasılığı daha düşük tutulur. İkincisi, akciğer ve plazma epitel sıvısı konsantrasyonuna yüksek ulaşma yeteneğidir, bu sayede ventilasyon/perfüzyon bozukluğu, solunum distressi ve ciddi pnömoni gibi enfeksiyon odağına optimal ilaç konsantrasyonunun ulaşmasının zor olduğu durumlarda mikrobiyal eradikasyonu kolaylaştırır (18).

ESCMID 2022 yılında ÇİD-gram negatif basil tedavisi için bir rehber yayımlamıştır ve HGP tedavisi için yeni ipuçları vermiştir. Bu rehberde, gram-negatif basiller için hangi antibiyotik direncinde hangi antibiyotiklerin kullanılmasında dair öneriler mevcuttur. FDA'nın tigesiklinin HGP'de kullanılması durumunda artmış mortalite uyarısı rehberde ayrıca vurgulanmış, çok gerekli durumlarda yüksek dozda verilmesi önerilmiştir (**Tablo 3**) (19).

Karbapenem Dirençli *A.baumannii* Tedavisi

Karbapenem dirençli *A.baumannii* pnömonisi yönetiminde ilk yapılacak şey sulbaktam duyarlılığını incelemektir. Duyarlılık varsa ampisilin/sulbaktam öncelikli tedavidir, direnç saptanması halinde polimiksin veya yüksek doz tigesiklinden herhangi biri seçilebilir. Tüm hastalar için kombinasyon tedavisi önerilmemektedir, sadece ciddi hastalıkta polimiksin,

aminoglikozid, tigesiklin, sulbaktam'tan herhangi ikisinin kombinasyonu önerilmiştir. *A.baumannii*, karbapenem dirençli olduğunda tipik olarak çok dirençlidir (MİK>16 mg/L). Yalnızca meropenem için MİK değeri ≤ 8 mg/L olduğunda, yüksek doz uzatılmış/sürekli infüzyon şeklinde kombinasyon tedavisinde kullanılabilir. Panrezistans durumunda ise MİK değerine göre antibiyotik veya antibiyotiklerin uygulanması değerlendirilmelidir. Polimiksinin karbapenem veya rifampisin kombinasyonundan yarar-zarar ilkesi gereğince kaçınılmalıdır (19).

Karbapenem Dirençli P.Aeruginosa Tedavisi

Karbapenem dirençli *P.aeruginosa* tedavisinde hastalık ciddiyetine göre yaklaşım önerilmiştir. Ciddi hastalıkta seftolozan-tazobaktam öne çıkmaktadır; imipenem/relebaktam, sefiderokol ve seftazidim/avibaktam için verilerin yetersiz olduğu vurgulanmıştır. Hafif hastalıkta eski jenerasyon antibiyotiklerin kullanılması önerilse de belirgin bir öncelik verilmemiştir. Kombinasyon tedavileri için herhangi bir öneride bulunulmamıştır (19).

Karbapenem Dirençli Enterobakter Tedavisi

Karbapenem dirençli enterobakterlerde ciddi olmayan hastalık için aminoglikozid ilk plandadır. Ciddi hastalıkta ise ilk tedavi seçeneği meropenem-vaborbaktam veya seftazidim/avibaktam'dır. Bunlara direnç görülmesi durumunda ikinci tedavi seçeneği sefiderokol'dür. Meropenem-vaborbaktam, seftazidim-avibaktam veya sefiderokol duyarlılığı olup bunlarla tedavi edilen hastalarda kombinasyon tedavisi önerilmez. Tigesiklinden uzak durulması yine tavsiye edilir, kullanılacaksa da yüksek doz tigesiklin önerilmektedir. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *E.coli*'ye bağlı ciddi hastalığı olan veya yeni antibiyotik monoterapilerine dirençli olanlarda aztreonam+seftazidim/avibaktam kombinasyonu önerilmiştir. Yalnızca polimiksin, aminoglikozid, tigesiklin veya fosfomisin duyarlılığı saptanan ciddi hastalarda yeni antibiyotiklerin mevcut olmaması durumunda kombinasyon tedavisi önerilmekle beraber kombinasyon için yeterli kanıt düzeyinde öneri yoktur. Karbapenem bazlı kombinasyonlardan kaçınılmalıdır meropenem MKİ ≤ 8 mg/L ise yüksek doz-uzun infüzyon halinde kombinasyon tedavinin parçası olarak kullanılabilir (yeni ilaçlar kullanılmıyorsa) (19).

Tedavi Süresi ve Yanıtın Değerlendirilmesi

HGP için önerilen antibiyotik süresi ortalama 7 gündür. Tedavi yanıtı için 2-3 gün beklemek gerekeceğinden klinik kötüleşme olmadıkça antibiyotik değişikliği önerilmez. Ancak ÇİD-patojenler için tedavi süresi konusunda konsensüs yoktur, hasta bazlı değerlendirme önerilir (20). CRP ve prokalsitonin tedavi yanıtını değerlendirmede klinik parametrelerle beraber kullanılmalıdır. HGP'de mortalite 72-96 saatte başta oksijenizasyonda düzelmeme olması durumunda belirgin artar, ayrıca sekresyon ile hip/hiperterminin sürmesi, mekanik ventilatör ihtiyacı, radyolojide %50'den fazla kötüleşme, septik şok, çoklu organ yetmezliği de artmış mortalite ilişkili bulunmuştur (9).

Tablo 3. ESCMID 2022 Rehberine Göre Karbapenem-Dirençli Gram Negatif Basil Tedavisi*

Etken	İlk seçenek	Alternatif tedavi
A.baumannii	Ampisilin/sulbaktam	Polimiksin veya Yüksek doz Tigesiklin
P.aeruginosa	Seftolozan/tazobaktam	
E.coli	Ciddi olmayan hastalık Ami- noglikozid Ciddi hastalık Meropenem-vaborbaktam veya Seftazidim/avibaktam	Ciddi hastalıkta** Sefiderokol

*Meropenem, MİK<8 mg/L olması durumunda kombinasyon tedavisi düşünülebilir.

***E.coli*'ye bağlı ciddi hastalıkta yeni antibiyotik monoterapilerine direnç varsa aztreonam+seftazidim/avibaktam önerilmektedir.

SONUÇ

HGP, yüksek mortalite oranı nedeniyle saptandığı andan itibaren tedavisine başlanması gereken bir hastalıktır. Tedavide öncelikli olarak ampirik antibiyotikler kullanılırken ÇİD açısından değerlendirme, mortalite riski hesaplanması ve *S.aureus* riski değerlendirilmesi temel köşe taşlarıdır. HGP'de önerilen tedavi süresi ortalama 7 gün iken, etkenin ilaç direnci, konağın yanıtı gibi durumlarda tedavi süresi uzatılabilir. Etken saptandığı andan itibaren antibiyograma göre de-eskalasyon önerilmektedir. Son yıllarda yeni antibiyotiklerle ilgili çalışmalar ve infüzyon tedavilerinde kanıt düzeylerinde artışlarla beraber özellikle dirençli HGP tedavisinde güncellemelerin devam edeceği aşıkardır.

Kısaltmalar

ERS: The European Respiratory Society

ACCP: American College of Clinical Pharmacy

ESICM: European Society of Intensive Care Medicine

ALAT: Latin American Thoracic Association

BSAC: The British Society for Antimicrobial Chemotherapy

CFP: Cystic Fibrosis Foundation

ESCMID: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

IDSA: Infectious Diseases Society of America

ATS: American Thoracic Society

SCCM: Society of Critical Care Medicine

SDIP: The Society of Infectious Diseases Pharmacists

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

KAYNAKLAR

1. Lanks CW, Musani AI, Hsia DW. Community-acquired Pneumonia and Hospital-acquired Pneumonia. *Med Clin North Am* 2019;103(3):487-501.
2. Vallecoccia MS, Dominedò C, Cutuli SL, Martin-Loeches I, Torres A, De Pascale G. Is ventilated hospital-acquired pneumonia a worse entity than ventilator-associated pneumonia? *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc* 2020; 29(157):200023.
3. Sanz Herrero F. Ceftazidime-avibactam. *Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter* 2022;35 Suppl 1(Suppl 1):40-2.
4. Roquilly A, Chanques G, Lasocki S, Foucrier A, Fermier B, De Courson H et al. Implementation of French Recommendations for the Prevention and the Treatment of Hospital-acquired Pneumonia: A Cluster-randomized Trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2021;73(7):e1601-e1610.
5. Candel FJ, Salavert M, Estella A, Ferrer M, Ferrer R, Gamazo JJ et al. Ten Issues to Update in Nosocomial or Hospital-Acquired Pneumonia: An Expert Review. *J Clin Med* 2023;12(20):6526.
6. Dominedò C, Ceccato A, Niederman M, Cilloniz C, Gabarrus A, Martin-Loeches I et al. Predictive Performance of Risk Factors for Multidrug-Resistant Pathogens in Nosocomial Pneumonia. *Ann Am Thorac Soc* 2021;18(5):807-14.
7. Modi AR, Kovacs CS. Hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: Diagnosis, management, and prevention. *Cleve Clin J Med* 2020; 87(10):633-39.
8. Wagner AP, Enne VI, Livermore DM, Craig JV, Turner DA, INHALE Study Group. Review of health economic models exploring and evaluating treatment and management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *J Hosp Infect* 2020;106(4):745-56.
9. Zaragoza R, Vidal-Cortés P, Aguilar G, Borges M, Diaz E, Ferrer R et al. Update of the treatment of nosocomial pneumonia in the ICU. *Crit Care Lond Engl* 2020; 24(1):383.
10. Klompas M, Branson R, Cawcutt K, Crist M, Eichenwald EC, Greene LR et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia, ventilator-associated events, and nonventilator hospital-acquired pneumonia in acute-care hospitals: 2022 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2022;43(6):687-713.
11. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J* 2017; 50(3):1700582.
12. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB 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(5):e61-e111.
13. Ilges D, Ritchie DJ, Krekel T, Neuner EA, Hampton N, Kollef MH et al. Assessment of Antibiotic De-escalation by Spectrum Score in Patients With Nosocomial Pneumonia: A Single-Center, Retrospective Cohort Study. *Open Forum Infect Dis* 2021; 8(11):ofab508.
14. Hong LT, Downes KJ, FakhriRavari A, Abdul-mutakabbir JC, Kuti JL, Jorgensen S et al. International consensus recommendations for the use of prolonged-infusion beta-lactam antibiotics: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy, British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Cystic Fibrosis Foundation, European Society of Clinical Microbiology and

Infectious Diseases, Infectious Diseases Society of America, Society of Critical Care Medicine, and Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy* 2023; 43(8):740-77.

15. Wootton DG, Aston SJ, Felton TW. The challenge of antimicrobial prescribing for hospital-acquired pneumonia. *J Hosp Infect* 2020;104(2):198-99.
16. Ranzani OT, Motos A, Chiurazzi C, Ceccato A, Rinaudo M, Bassi GL et al. Diagnostic accuracy of Gram staining when predicting staphylococcal hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2020; 26(11):1456-63.
17. Wang X, Wang K, Xie F, Han Z, Liu Y, Pan L et al. Protocol of a multicenter, single-blind, randomized, parallel controlled trial evaluating the effect of microbiological rapid on-site evaluation (M-ROSE) guiding anti-infection treatment in patients with severe hospital-acquired pneumonia. *Trials* 2023; 24(1):552.
18. Gamazo JJ, Candel FJ, González Del Castillo J. Nosocomial pneumonia: Current etiology and impact on antimicrobial therapy. *Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter* 2023; 36 Suppl 1(Suppl 1):9-14.
19. Paul M, Carrara E, Retamar P, Tangden T, Bitterman R, Bonomo RA et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2022; 28(4):521-47.
20. Plata-Menchaca EP, Ferrer R. Current treatment of nosocomial pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Rev Esp Quimioter* 2022; 35(Suppl3):25-9.

VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ

Doç. Dr. Pervin Korkmaz

MEDICANA International Beylikdüzü, İstanbul

Tanım

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), endotrakeal entübasyon işleminden en az 48 saat sonra ya da hasta ekstübe edildikten 48 saat içinde yeni gelişen pnömoni olarak tanımlanmaktadır. Hastanede gelişen pnömonilerin alt grubu olan VİP, genelde çok ilaca dirençli (ÇİD, multidrug-resistant) bakterilerle gelişmekte ve diğer pnömonilere göre yüksek mortaliteye sahiptir.

VİP sıklığı ülkelere, yoğun bakım tipine ve kullanılan tanı kriterlerine göre %5-40 arasında değişmektedir (1-4). Kuzey Amerika ülkeleri 1000 ventilatör günü için 1-2,5 olgu gibi düşük oran verirken, bu oran Avrupa'da 18,3 olguya ulaşmaktadır (5,6). 2019 yılında ülkemiz Sağlık Bakanlığı verilerine göre VİP hızları 0,9-10,9 aralığında saptanmıştır (7).

Çalışmalara dahil edilen hasta popülasyonuna göre bakıldığında kanser hastalarında, VİP hızı 1000 ventilatör günü için 24,5 iken; travma hastalarında majör travma sonrası immün fonksiyondaki değişiklik, akciğer kontüzyonu ve beyin hasarı sonrası ortaya çıkan aspirasyon nedeniyle VİP sıklığı %17,8 olarak bildirilmiştir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında da azalmış kas gücü nedeniyle uzamış mekanik ventilatör gün sayısı, yüksek mikro-aspirasyon ve bakteriyel kolonizasyon, lokal ve genel olarak olgunun bağışıklık mekanizmalarındaki bozukluklar nedeniyle artmış oranlarda VİP bildirilmiştir. Diğer riskli olgu grupları arasında; ne kadar koruyucu mekanik ventilatör stratejileri uygulansa da, %29 gibi yüksek oranla akut respiratuar distres sendromu olan ve % 35 ile ekstra-korporeal membran oksijenasyon işlemi uygulanan hastalar yer almaktadır (8).

Amerika verilerine göre VİP'in tahmini olarak maliyeti 40 bin dolara ulaşmaktadır (9). VİP geliştiği takdirde mekanik ventilasyon süresi ortalama 10 gün, yoğun bakım ünitesinde kalış süresi de 12 gün artmaktadır (6). Hastanede gelişen enfeksiyonlar nedeniyle hastanede kalış süresinin uzadığı ve ülkemizde yapılan maliyet analizine göre hastane maliyetlerinin en az 5 kat arttığı saptanmıştır (10).

Artmış dirençli patojenlerin etken olması nedeniyle sağlık hizmeti kullanımında artmış yüke ve beraberinde de %20-50 arasında artmış mortaliteye neden olmaktadır (1,11,12)

Patogenez ve Etyoloji

Hastanede gelişen pnömonilerde hastanın durumu ve konakçı yanıtı, alt solunum yoluna ulaşan mikroorganizmanın virülansı ve miktarı rol oynamaktadır. Etkenler akciğere orafarenks veya gastrointestinal sistemde kolonize olanların aspire edilmesi, inhalasyon veya hematojen yolla ulaşmaktadır.

Tablo 1. VİP Gelişimine Yol Açan Risk Faktörleri

Hastayla ilişkili risk faktörleri	Girişim ve tedavilere bağlı risk faktörleri
<ul style="list-style-type: none"> • Erkek cinsiyet • İleri yaş (>60 yaş) • Malnütrisyon • Ağır akut veya kronik hastalık • İmmünsüpresyon • Yakın zamanda hastane yatış öyküsü • Yanık, travma, cerrahi sonrası • Bilinç bozukluğu, koma • Hastalığın ağırlığı (APACHE II-SAPS II skoru) • Charlson komorbidite indeksi ≥ 3 • ARDS varlığı • Kronik akciğer hastalığı • Kronik böbrek yetmezliği • Malignite varlığı • Aspirasyon 	<ul style="list-style-type: none"> • Mekanik ventilasyon • Re-entübasyon • Uzamış entübasyon • Supin pozisyon • Önceden (özellikle geniş spektrumlu) antibiyotik kullanım öyküsü • Uzun süreli kullanımı • Mide pH'sını arttıran ajanlar H2 reseptör blokerleri, antiasitler, proton pompa inhibitörleri • Paralizi • Kas gevşetici, kortikosteroid uygulanması • Santral venöz kateter sayısı • İntrakranial basınç monitörizasyonu yapılması • Yoğun bakım dışına transport • Ventilatör devrelerinin sık değiştirilmesi • Endotrakeal tüp kaf basıncının <20 cm H₂O • Kontamine yardımcı ekipman

Hastaneye yatıştan 48 saat sonra orafarenks, hastane florasıyla kolonize olur. Entübasyon varlığında da orafarengeal etkenlerin aspirasyonu kolaylaşır. Bunu engellemek için entübasyon tüpünün kaf basıncının ideal değerinde tutulması önem taşımaktadır. Entübasyon tüpü-trakeotomilerin bakımı sırasında kontaminasyon gelişmesi diğer önemli risk faktörüdür. El hijyeni uygulamalarına dikkat edilmemesi, kontamine materyallerin kullanımı bulaş riskini artırmaktadır. Ventilatör devrelerinin gereksiz değiştirilmemesi ve gerek olmadığı sürece inhalasyon tedavilerinden kaçınarak kontaminasyon ve inhalasyon riski azaltılabilir. Diğer sistemlerdeki enfeksiyon odaklarından nadir de olsa, hematogen yolla yayılım pnömoneye neden olabilmektedir. Bunlar içinde de üriner sistem kataterizasyonu ve intravenöz kataterizasyon ile gelişen enfeksiyon sonucu oluşan bakteriyemi, en sık karşılaşılan hematogen yayılım nedenidir (13). VİP gelişimi için risk faktörleri **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

VİP'e neden olabilecek mikrobiyolojik etken; mekanik ventilasyon süresi, VİP öncesi hastane yatış ve yoğun bakım süresi, kümülatif antibiyotik kullanımı ve süresi, yoğun bakımın florası veya burada olabilecek potansiyel salgına göre değişebilmektedir. Günümüzde sıklıkla *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, ve *Acinetobacter spp.* gibi Gram-negatif bakteriler VİP'e neden olmaktadır. Gram-pozitif bakteri olarak da karşımıza en sık *Staphylococcus aureus* çıkmaktadır (14–16).

İzole edilen bu etkenler genellikle ÇİD bakterileridir. ÇİD tanımlaması üç veya daha fazla antibiyotik grubundan en az birer ilaca direnç varlığı durumunda kullanılır. Antibiyotik duyarlılık profili ne olursa olsun, *S. aureus*, metisiline dirençli (MRSA) ise ÇİD olarak kabul edilir. 2016 yılında Infectious Diseases Society of America ve The American

Tablo 2. Çok İlaça Dirençli VİP İçin Risk Faktörleri

- Önceki 90 gün içinde paranteral antibiyotik kullanımı
- VİP ile aynı anda septik şok olması faktörleri
- VİP öncesi ARDS olması
- VİP öncesi ≥ 5 gün hastanede yatış öyküsü
- VİP öncesi akut renal replasman tedavisi
- VİP öncesinde ÇİD etkenle kolonize veya hasta olma
- Lokal yüksek ÇİD etken oranları ($> \%25$)

Thoracic Society (IDSA/ATS) tarafından ve 2018 yılında European Respiratory Society, European Society of Intensive Care Medicine, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases ve Asociacion Latinoamericana del Torax (ERS/ESCIM/ESCMID/ALAT) işbirliğiyle hazırlanan kılavuzlarda tanımlanan ÇİD için risk faktörleri **Tablo 2**'de gösterilmiştir (12,17).

Dördüncü ve beşinci kuşak sefalosporinlere, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBLs) ve/veya AmpC β -laktamaz salgılayarak direnç geliştiren *Enterobacteriaceae spp.* (18); karbapenemaz üreten *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* tedavisi zor olan başlıca dirençli etkenlerdir (19). Aşırı dirençli etkenlerin tedavisinde kullanılması nedeniyle, kolistine karşı direnç artışı da günümüzdeki sorunlardan biri haline gelmiştir (20).

Bakterilerin yanında virüsler ve mantarlar da VİP'e neden olabilmekte, hatta kombine enfeksiyonların da olabileceği akla gelmelidir. Etkenleri değerlendiren bir çalışmada; etiyojide sadece bakteriler %42, sadece virüsler %24, virüs ve bakteri beraber etken olarak %22 oranında saptanmıştır (21). Muhtemelen birden çok etken grubunu değerlendiren PCR tanı kitlerinin kullanılmasıyla ve diğer etkenlerin akla gelip aranmasıyla bu oranın gerçek değerleri saptanabilecektir. Funguslar nadiren VİP'e neden olmaktadır. Özellikle *Candida* solunum örneklerinden en çok izole edilen etkidir ama, VİP etkeni olarak nadiren kabul edilir. Geç başlangıçlı ve influenza sonrası gelişen VİP'lerde *Aspergillus* etken olabilmektedir. *Influenza*, *Respiratory syncytial virus* gibi virüsler ve viral reaktivasyonla *Herpesviridae*, *Herpes simplex virus* ve *Cytomegalovirus* VİP'e yol açan virüsler arasındadır (8).

Mortalite

Genel olarak mortalite oranı %20-50 arasında bildirilmektedir (1,11,12). Özellikle yoğun bakımda yatan bu hasta grubunda, mortaliteyi tahmin etmede birçok karıştırıcı faktörün varlığı ve çalışma popülasyonlarının heterojen olması nedeniyle; VİP'e bağlı gerçek mortaliteyi saptayabilmek oldukça zordur. Karıştırıcı faktörleri devre dışı bırakmaya amaçlayan ileri analiz yöntemleriyle, VİP'e bağlı atfedilen mortalite 30 günde %1, 60 günde %1,5 gibi çok küçük oranlarda bulunmuştur (22). VİP ve mortaliteyi önlemek amacıyla yapılan randomize kontrollü çalışmalarda; VİP'e bağlı tahmini atfedilen mortalite oranı %9 saptanmıştır (23). Diğer meta-analizde ise en yüksek atfedilen mortalite oranının %13 ile orta derece ciddiyet skoruna sahip cerrahi hastalarında bulunmuştur; travma ve dahili hasta grubunda bu risk oranının sifıra yakın olduğu görülmüştür (24).

VİP'te mortalite, uygun antibiyotiğin geç başlanması ve uygun olmayan ampirik antibiyotik tedavisi nedeniyle artmaktadır. Bunun yanında hastanın ileri yaşta olması, altta yatan hastalığın ağırlığı, ≥ 2 organ yetmezliği, septik şok ve bakteriyemi varlığı mortaliteyi arttıran diğer risk faktörleri arasındadır.

Tanı

Entübe olup an az 48 saat mekanik ventilasyon uygulanan olgularda radyolojik olarak enfeksiyona bağlı olabileceği düşünülen yeni infiltrasyon geliştiğinde; ateş veya hipotermi, pürülan sekresyon varlığı, lökositoz veya lökopeni, dakika ventilasyonundaki artış, oksijenasyonda düşme ve/veya kan basıncını ideal değerde tutmak için vazopressör gereksinimi durumlarının en az ikisinin varlığında VİP düşünülmelidir.

Tanısı, tanı kriterlerindeki kısıtlılık ve yoğun bakımda izlenen hastalarda artmış oksijen gereksinimine, lökositoz ve sekresyon artışına neden olabilecek farklı olasılıklar olması nedeniyle oldukça güçtür. Ayırıcı tanılar arasında akciğer ödemi, akciğer kontüzyonu, alveoler hemoraji, mukus tıkaçları, atalektazi, tromboembolik olaylar yer almaktadır (25). Özellikle yeni infiltrasyon yokluğunda VİP olasılığı düşüktür ve alternatif tanılar düşünülmelidir.

Akciğer grafisinde yeni infiltrasyon, progresyon veya var olan infiltrasyonun gerilememesi, VİP için şüphelendirici bir faktör olmakla birlikte; biliyoruz ki akciğer grafisinin özgünlüğü ve duyarlılığı düşüktür. Bilgisayarlı tomografinin duyarlılığı daha yüksek olmasına rağmen bu olguların görüntüleme merkezlerine transportunun ve tetkike ulaşımın güçlüğü nedeniyle kullanımı pek mümkün olamamaktadır. Akciğer ultrasonu da umulduğu kadar, VİP tanısında düşük sensitivite ve spesifite nedeniyle, yardımcı olamamıştır (26).

Önceki dönemlerde tanımlamayı kolaylaştırmak amacıyla Pugin ve ark.'ları tarafından geliştirilen; ateş, lökosit sayısı, trakeal sekresyon, oksijenasyon, radyolojik infiltrasyon ve gram boyama ile birlikte trakeal aspirasyonun semi-kantitatif kültür sonucunu değerlendiren Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru (CPIS)'nin 6'nın üzerinde olması VİP için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (Tablo 3) (27). Fakat yapılan çalışmalar

Tablo 3. Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru (CPIS)

Değişkenler	Puan 0	Puan 1	Puan 2
Vücut sıcaklığı °C	$\geq 36.1, \leq 38.4$	$\geq 38.5, \leq 38.9$	$\geq 39, \leq 36$
Lökosit sayısı μ/L	$\geq 4000, \leq 11000$	$< 4000, > 11000$	Pürülan sekresyon
Sekresyon	Yok	Var, pürülan olmayan	< 240 ve ARDS değil
PaO_2/FiO_2	> 240 ya da ARDS	Diffüz ya da yamalı	Lokalize infiltrasyon
Akciğer grafisi	İnfiltrasyon yok	Orta ya da fazla üreme*	
Mikrobiyoloji	Üreme yok ya da hafif üreme		

*: Gram boyamada saptananla aynı mikroorganizma üerse 1 puan daha eklenir

sonucunda, CPIS'in tanı için düşük spesifitesinin gösterilmesi nedeniyle, son kılavuzlarda VİP tanısında kullanılması önerilmemektedir.

Ayrıca C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, sTREM-1 (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells) gibi biyobelirteçlerin de tanıdaki yeri sınırlıdır ve kılavuzlarda tanısal amaçla kullanılması önerilmemektedir. Prokalsitonin ve CRP'nin prognostik açıdan ve tedavi süresini belirlemede yardımcı olabilecekleri düşünülmektedir (12,25).

Sonuç olarak günümüzde, VİP tanısını koyduracak skorloma veya biyobelirteç yoktur. Klinik stabilizasyonu bozulan hastada potansiyel enfeksiyonun olabileceğine dair şüphe olduğunda, akciğer grafisinde yeni infiltrasyon olsun veya olmasın; tanı için girişimde bulunulması, bunun içinde mikrobiyolojik örnekleme yapılması önemlidir. Örneklemenin hangi teknikle yapılacağı ise kılavuzlar arasında farklılıklar göstermektedir. IDSA/ATS kılavuzu non-invazif yöntemlerle alınan örneklerin yarı-kantitatif yöntemlerle analizinin tercih edilmesini önermektedir (12). ERS/ESICM/ESCMID/ALAT kılavuzu ise distal kantitatif olarak yapılan örneklemelemin antibiyotik kullanımını azaltabileceğini ve sonuçları iyileştirebileceğini; alt solunum yolu örnekleme için ister distal ister proksimal, ister kalitatif ister kantitatif olsun başlangıç ampirik tedavisini belirlemede ve bunu dar spektrumda tutabilme açısından önemli olabileceğini vurgulamaktadır (17).

Distal örnekleme şansı veren; bronkoskopi aracılığıyla yapılan bronkoalveoler lavaj (BAL), korumalı fırça ve akciğer biyopsisi (ki çok nadir) invaziv yöntemler olarak kabul edilmektedir. Körlemesine yapılan mini-BAL veya korumalı fırça işlemi ise indirekt yöntem veya non-invaziv yöntemler olarak kabul edilmektedir. Bu işlemler sırasında her zaman distal hava yollarından örnekleme yapılamayabilir. Tanı için eşik değerlerin muhakkak kullanılması önerilir. Korumalı fırça için $\geq 10^3$ cfu/mL, BAL için $\geq 10^4$ cfu/mL, endotrakeal aspirat (ETA) için $\geq 10^5$ cfu/ml tanısal eşik değerler olarak kabul edilmektedir.

Non-invaziv yöntemlerden; proksimal örnekleme yapan ETA ile non-bronkoskopik BAL'ın (mini-BAL) kültür pozitiflikleri değerlendirildiğinde; ETA'da kontaminasyon nedeniyle üremenin daha fazla olduğu görülmektedir (% 42,1 & % 26.1, p=0.049) (28). Dolayısıyla VİP tanısı gerçekte olduğundan fazla konulmakta, gereksiz antibiyotik kullanımı ve antibiyotik direnci gelişimine neden olunabilmektedir. Bronkoskopik BAL ile yine mini-BAL'ın karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada da; bu iki örnekleme yönteminin etken saptama oranlarının birbiri ile uyumlu olduğu gösterilmiştir (29). Sonuç olarak; VİP tanısı koymada mini-BAL, bronkoskopik BAL kadar etkin ve daha az invaziv işlem olması nedeniyle, tercih edilebilecek bir yöntem olarak gündeme gelmiştir.

Örnekleme gram boyamasında, bakteriyolojik etkenin saptanması ampirik tedavide yol gösterici olur. Özellikle daha önceden antibiyotik kullanmamış bir hastada; gram boyamada *stafilokok* varlığını destekleyen gram pozitif kokların bulunmaması, büyük olasılıkla *stafilokok* pnömonisini ekarte ettirir. Gram boyamanın negatifliği, VİP tanısını ekarte ettirmez. Kültür sonuçları bu durumda daha çok önem kazanır. Günümüzde geleneksel mikrobiyolojik tanı yöntemleriyle etkeni izole etmek 24-48 saate ulaşabiliyor. Antibiyogramı öğrenmek için de ek zaman gerekmektedir. Bu süreyi kısaltmak

amacıyla etkene ve dirence yönelik veya olası multipl etkenleri saptamaya yönelik PCR yöntemiyle çalışan kitler hazırlanmıştır. Tanı süresi bu yöntemle 5-6 saate kadar düşebilmektedir. Burada da izole edilen etkenin, kolonize mi yoksa VİP etkeni mi olduğunu ayırt etme sırasında sorun yaşanmaktadır. Non-patojenik durumdayken de etken izole edilebilmektedir. Etken ve direnç saptamaya yönelik yapılan PCR testleri ile uygun ampirik tedavi başlama olasılığının daha iyi olabileceği ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının azaltılabileceği gösterilmiştir (30). Diğer taraftan da konvansiyonel testler ile karşılaştırıldığında etkeni %73 oranında, direnç mekanizmalarını %67 oranında saptayabildiği; özellikle direnç saptamada, performans düşüklüğünün *P. aeruginosa*'nın etken olarak saptandığı durumlarda olduğu görülmüştür (31).

VİP düşünülen hastaların çoğu antibiyotik tedavisi altındadır ve alınan mikrobiyolojik örneklemelerde bu nedenle etken izole edilmeyebilir. Burada hastayı izleyen hekimin olası tanıları ve uygulanan tedavilere, hastanın verdiği yanıtı göre; sonucu tekrar değerlendirmesi ve antibiyotik tedavisine devam konusunda karar vermesi büyük önem taşımaktadır. Solunumsal örnekleme yapılması kadar kan kültürünün alınması da önemlidir. Çünkü VİP'lerin bir kısmı bakteriyemiye neden olurken, başka odak kaynaklı etkenlerin saptanmasında da kan kültürü yardımcı olacaktır. Örnekleme yapıldıktan hemen sonra ampirik tedavi başlanmalıdır.

Tedavi

Mortalitesi yüksek olan VİP'te ana tedavi, intravenöz antimikrobiyal tedavi uygulamasıdır. Hem tedavinin etkili olması istenirken, hem de antibiyotik direnç gelişimini azaltmak için geniş spektrumlu antibiyotik kullanımından kaçınılması gerekmektedir. Tedavi "ampirik" olarak başlanan ve kültür sonuçlarına göre belirlenen "kesin" tedavi olmak üzere iki adımdan oluşmaktadır.

Önceki dönemlerde ampirik tedaviye başlarken VİP'in erken veya geç başlangıçlı olmasına dikkat edilmekteydi. Ama yapılan çalışmalarda bu yöntemle yapılan gruplamada, etkenlerin ve dirençlerinin benzer olduğu görülünce bu sınıflamanın artık günümüzde önemi kalmamıştır (32-35). Etken olarak daha çok ÇİD bakterileri saptanmaktadır ve lokal floranın önemi anlaşılmış durumdadır. Ampirik tedaviye başlarken hastalığın ciddiyeti, altta yatan hastalıkların sayısı/ne olduğu ve ciddiyet durumu, ÇİD bakteri için risk faktörünün varlığı, lokal flora ve antibiyotik direnç durumu değerlendirilmelidir.

Son kılavuzlardan adapte edilmiş ampirik VİP tedavisi **Tablo 4**'de gösterilmiştir (12,17,25,36).

VİP şüphesi olduğu takdirde hemen mikrobiyolojik örnekleme yapılmalı ve ampirik tedavi başlanmalıdır. Antibiyotikler intravenöz yolla uygulanmalıdır. Etkin tedaviye ulaşmak için uygulanacak antibiyotiğin seçimi, ideal dozu ve uygulama şekli antibiyotiklerin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerine göre belirlenmelidir. Bu püf noktaları hatırlanıp tedavide gerekli düzenlemelerin yapılması olumlu sonuçlara ulaşmak ve toksisitelerden kaçınmak için önemlidir. Bazı antibiyotiklerde yükleme dozu gerekmektedir. Bazılarında da ideal doz ayarlaması vücut ağırlığı ve kreatin klirensine

Tablo 4. Ventilatörle ilişkili Pnömoni Ampirik Tedavisi

Standart tedavi*	
Piperasilin-Tazobaktam	Siprofloksasin veya Levofloksasin
Sefoperazon-Sulbaktam	
İmipenem	+ Aminoglikozit
Meropenem	
Sefepim	Kolistin**
Seftazidim	
<i>Acinetobacter baumannii</i> sıklığı yüksek ise önerilen standart tedavi *	
Sefaperazon-Sulbaktam	Siprofloksasin veya Levofloksasin
Meropenem	+ Aminoglikozit
İmipenem	Kolistin**
	Sulbaktam
* Gram boyalı preparatta <i>stafilokok</i> morfolojisinde gram pozitif kok görüldüğünde veya Eğer ünitenizde VİP'lerin %20'sinden fazlasından MRSA sorumluydu veya Olgunun MRSA ile kolonize olduğu biliniyorsa Linezolid, Teikoplanin veya Vankomisin'den biri eklenmelidir.	
** Karbapenemlere dirençli gram negatif bakteri sıklığının yüksek olduğu hastanelerde kolistin içeren kombinasyonlar tercih edilmelidir.	
Önemli not: Yeni kuşak beta-laktam antibiyotik kullanımı, Karbapenem dirençli <i>Enterobacteriaceae</i> veya sadece bu ajanlara duyarlı olduğu bilinen <i>P. aeruginosa</i> ile kolonize olan olgularda ampirik tedavide gündeme gelmelidir. Seftolozan-tazobaktam Seftazidim-avibaktam Meropenem-vaborbaktam İmipenem-relebaktam	

göre yapılmaktadır. Etkinliği değerlendirmek ve toksisiteden kaçınmak amacıyla kan konsantrasyonu bakılması gereken antibiyotikler mevcuttur. Beta-laktam antibiyotiklerde yeterli doku ve kan konsantrasyonları elde edilebilmesi için uzamış ve sürekli infüzyon şeklinde tedavi uygulanabilmektedir. Aminoglikozitler, kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak ve tek dozda verilmelidir. Ampirik olarak başlanan geniş spektrumlu antibiyotiklerde, kültür sonuçları dikkate alınarak, uygun olduğu takdirde, de-eskalasyon yapılmalıdır. Antibiyotikler uygun doz ve sürede kullanıldığı takdirde toksisite ve direnç gelişimi engellenir.

İnhale antibiyotik, parantral antibiyotik yerine kullanılamaz. Sadece kolistin veya aminoglikozite duyarlı, aşırı dirençli bakterilerin etken olduğu VİP'lerde kullanılması önerilmektedir (37,38). Bu hasta grubunda inhale antibiyotik alanların sonuçlarının daha iyi olduğu görülmüştür (39-41).

Yapılan meta-analiz sonucuna göre, *P. aeruginosa*'nın sebep olduğu VİP tedavisinde; karbapenem kullanımının mortaliteyi etkilemediği, bu nedenle karbapeneme karşı direnç gelişimini engellemek için non-karbapenem antibiyotiklerin tercih edilmesi önerilmektedir (42).

Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA), karbapenem dirençli *A.baumannii* tedavisinde yüksek doz ampisilin-sulbaktamın; yüksek doz tigesiklin, polimiksin ve diğer antibiyotiklerle kombinasyonunun en iyi seçenek olduğunu belirtmektedir. Durlobaktam ve sefiderokol da yeni tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (43). *A.baumannii*'ye bağlı VİP tedavisinde parantral antibiyotik tedavisine ek olarak yüksek doz inhale kolistin (9-15 milyon ünite/gün) kullanıldığı zaman 7 günlük ve 28 günlük mortalitenin azaldığı gösterilmiştir (44).

Türk Toraks Derneği Erişkinlerde Hastanede Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporunda kombinasyon tedavileriyle ilgili, tedavi belirlemede önemli olduğu düşünülen, öneriler aşağıdadır (36):

- Kotrimoksazole duyarlı *Acinetobacter* türleri: Tek başına kullanılmamalıdır, Kombinasyon tedavisine eklenmesi önerilmektedir.
- Sulbaktama duyarlı *Acinetobacter* türleri: Sinerjistik etkisi nedeniyle sulbaktam mutlaka kombinasyon tedavisi içerisinde bulunmalıdır.
- Tigesikline duyarlı *Acinetobacter* türleri: Tigesiklin kullanımının mortalite artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve FDA bu konuda uyarı yayımlamıştır. Ancak başka bir antibiyotik seçeneği olmadığı durumda, hastaya göre karar verilmesi uygun olacaktır.
- Sadece kolistine duyarlı *Acinetobacter* veya *Pseudomonas* türleri: Kolistin tek başına kullanılmamalıdır. Dirençli olsa bile karbapenem ile kombinasyon yapılması önerilmektedir. Kolistinin tedaviye inhalasyon yoluyla da eklendiğinde mikrobiyolojik eradikasyonun arttırdığı gösterilmiştir. Böbrek fonksiyonları yakından takip edilmelidir.
- Panrezistan *Acinetobacter* veya *Pseudomonas* türleri: MİK değerleri daha düşük olan antibiyotikler ile kombinasyon, yüksek doz uygulama, uzun süreli/sürekli infüzyon uygulamaları yapılabilir. Sulbaktamın tedaviye eklenmesi ile MİK değerlerinde düşme görülebilir ve kırılma noktası aşılabılır (karbapenem+sulbaktam ya da sefepim+sulbaktam). İntravenöz fosfomisin, kombinasyon tedavisine eklenebilir.
- Sadece kolistine duyarlı *Klebsiella* türleri: Klinik ve mikrobiyolojik etkinlik için tek başına kolistin kullanılmamalıdır. Dirençli görünse bile bir karbapenem ile kombine edilmelidir.
- Karbapenemaz üreten panrezistan *Klebsiella* türleri: Karbapenemazların affinitesi ertapeneme karşı daha yüksektir. Bu durumda bakteri ertapenemle uğraşırken, meropenem+ertapenem veya kolistin MİK değerlerinin düşük olduğu kökenlerde kolistin+ertapenem+meropenem kombinasyonlarında diğer antibiyotikler etki gösterebilecektir.

Tedavi süresi:

Ana amaç gereksiz ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımından kaçınmak olmalıdır. Kültür sonuçları ve antibiyogramlara göre tedavi modifikasyonu yapılmalıdır. Bazen de yapılan örneklemeler sonucu VİP ekarte edilebilmektedir. Bu sonuçlara göre antibiyotiklerin kesilmesi, daha dar spektrumlu antibiyotiklere geçiş gündeme gelebilmektedir. Kültür sonuçlarında MRSA dışlanmışsa anti-MRSA antibiyotik kesilmelidir. Karbapenemler, “sadece karbapenem duyarlı” bakterilerin tedavisinde kullanılmalıdır. Yeni kuşak beta-laktamlar karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*, aşırı dirençli *P. aeruginosa*'nın etken olduğu durumlar için saklanmalıdır. *P. aeruginosa* gibi non-fermentatif gram negatif bakterinin etken olduğu ve kültür sonucunun uygun olduğu durumlarda, tedaviye monoterapi şeklinde güvenle devam edilebilir (45).

Avrupa ve Amerika kılavuzlarına göre tedavi süresinin, non-fermentatif gram negatif bakteriler de (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp*) dahil, 7 günü geçmemesi önerilmektedir. Yedi günden daha kısa tedavi söz konusu bile olmamalıdır (12,17,25). İmmüsupresyon, ampiyem, nekrotizan pnömoni, abse veya kistik fibrozis varlığında tedavi süresi daha uzun olmalıdır. Etken MRSA ise antibiyotik tedavi süresi 14 güne uzayabilmektedir. Non-fermentatif gram negatif bakterilerin etken olduğu VİP'lerde kısa ve uzun süreli tedaviler karşılaştırıldığında; kısa süreli tedaviyle VİP nükslerin arttığını ve artmadığını gösteren meta-analizlerde, mortalite açısından sonucun değişmediği gösterilmiştir (46,47).

Tanıda kullanımı kısıtlı olan biyobelirteçlerden prokalsitoninin, tedavi sırasında ve tedavinin sonlandırılmasında klinik bulgular ile birlikte değerlendirilerek kullanılması önerilmektedir. Klinik değerlendirme; vücut sıcaklığı, sekresyon miktarı ve rengi, radyolojik değerlendirme, lökosit sayısı, PaO₂ /FiO₂, bir veya birden fazla yöntemle yapılacak olan CPIS, SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), SAPS II (Simplified Acute Physiological Score II) ve APACHE II gibi skorlamaları içermektedir (12,17). İzlemede CPIS ≤ 6 bulunması tedavinin sonlandırılması konusunda yol gösterici olabilir.

Tablo 5'de intravenöz ve **Tablo 6'**da inhale olarak uygulanabilecek antibiyotiklerin dozları gösterilmiştir.

Korunma

Mortalitesi yüksek, tanısı ve tedavisi zor olan, hastanede gelişen bu pnömoni tipinde belki de en önemli girişim korunma olacaktır.

- En önemli korunma entübasyondan kaçınmadır. Mümkün olduğunca kısa sürede ekstübasyonun gerçekleştirilmesi ve mekanik ventilasyon gün sayısını azaltmak, hafif sedasyon, erken mobilizasyon önemli yaklaşımlar arasındadır (8).
- Hasta ve ekipmanlardan sürveyans yapılması önerilmektedir. Özellikle önceden yapılmış olan solunum örneklerin kültür sonuçlarına göre ampirik tedavi başlarken yol gösterici olabilmektedir.
- Mikro-organizma bulaşının önlenmesinde el hijyeni ve koruyucu ekipman kullanımı önem taşımaktadır. Bulaşıcı hastalık, çok ilaca dirençli etken saptandığı takdirde

Tablo 5. Renal Fonksiyonları Normal Olan Hastalar İçin Önerilen Tedavi Dozları

Antibiyotikler	Günlük uygulama
Seftazidim	3 x 2 gram
Sefoperazon-Sulbaktam	2 x 2 gram
Sefepim	3 x 2 gram
Piperasilin-Tazobaktam	4 x 4.5 gram
İmipenem	4 x 500 miligram
Meropenem	3 x 2 gram
Levofloksasin	1 x 750 miligram
Siprofloksasin	3 x 400 mg
Kolistin*	2-3 x 150 miligram
Linezolid	2 x 600 miligram
Teikoplanin**	1 x 6 mg/kg
Vankomisin***	2-3 x 15-20 mg/kg
Amikasin	2 x 15-20 mg/kg
Gentamisin	1 x 5-7 mg/kg
Tobramisin	1 x 5-7 mg/kg
Seftolozan-tazobaktam	3 x 3gr
Seftazidim-avibaktam	3 x 2.5 gram
Meropenem-vaborbaktam	3 x 4 gram
İmipenem-relebaktam	4 x 1.5 gram
* Kolistin tedavisinde yükleme dozu önerilmektedir. Bunun için 5 mg/kg, maksimum 300 mg olacak şekilde yükleme dozu uygulanır ve ilk dozdan 12 saat sonra normal doz uygulamasına geçilir.	
** Teikoplanin tedavisinde 6-12 mg/kg olacak şekilde yükleme dozu önerilmektedir. İlk üç doz 12 saat arayla sonraki dozlar 24 saat arayla olmak üzere uygulanmaya devam edilir.	
*** Vankomisin yükleme dozu 25-30 mg/kg önerilir.	

Tablo 6. İnhalasyon Antibiyotik İçin Önerilen Tedavi Dozları

Antibiyotikler	Günlük uygulama
Kolistin	3 x 75 miligram
Amikasin	2 x 250 miligram
Gentamisin	2 x 80 miligram
Tobramisin (hazır flakon)	2 x 300 miligram
Aztreonam (hazırlanmış solüsyon)	3 x 75 miligram

olgunun izolasyonu gerekmektedir. Yine kullanılan malzemelerin temizliğinin uygun yapılması, kontaminasyon önlemlerine dikkat edilmesi önemlidir.

- Pnömonok ve influenza aşılarının endikasyon grubunda olan popülasyona uygulanması, influenza aşısının hizmet veren personele yapılmasıyla çalışanların bağışıklığı sağlanabilir.
- Burunda MRSA kolonizasyonu saptanan hastalarda, intranazal mupirosin tedavisinin 5 gün boyunca, günde 2 kez uygulanmasıyla eradikasyon sağlanabilir (36).
- Yatak başının 30-45 derece eğimli olarak yukarıda olması
- Subglottik sekreyonların aspirasyonu
- Otomatik endotrakeal tüp kaf basıncı takibi
- Ventilator devrelerinin kirlenmedikçe değiştirilmemesi
- VİP önlemek için bundelları uygulanması (8,36).

Klorheksidin ile ağız bakımı ve stres ülseri profilaksisinin zararlı olabileceğini; oral ve sindirim sistemi dekontaminasyonunun düşünüldüğü kadar etkin olmadığı, antibiyotik direnç artışına ve fazla kullanımına neden olduğu; subglottik aspirasyonun da mekanik ventilasyon veya yoğun bakım ünitesinde kalış süresini kısaltmadığını ve mortaliteyi azaltmadığını gösteren veriler mevcuttur. Bunların etkinliği hala tartışmalıdır (8).

KAYNAKLAR

1. Chou CC, Shen CF, Chen SJ, Chen HM, Wang YC, Chang WS, et al. Recommendations and guidelines for the treatment of pneumonia in Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2019; 52(1):172–99.
2. Reigner J. Effect of Not Monitoring Residual Gastric Volume on Risk of Ventilator-Associated Pneumonia in Adults Receiving Mechanical Ventilation and Early Enteral Feeding. *JAMA*. 2013;309(3):249.
3. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):388–416.
4. Seguin P, Laviolle B, Dahyot-Fizelier C, Dumont R, Veber B, Gergaud S, et al. Effect of Oropharyngeal Povidone-Iodine Preventive Oral Care on Ventilator-Associated Pneumonia in Severely Brain-Injured or Cerebral Hemorrhage Patients. *Crit Care Med*. 2014;42(1):1–8.
5. Dudeck MA, Horan TC, Peterson KD, Allen-Bridson K, Morrell G, Anttila A, et al. National Healthcare Safety Network report, data summary for 2011, device-associated module. *Am J Infect Control*. 2013;41(4):286–300.
6. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2017;36(11):1999–2006.
7. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Ventilator ilişkili olay kılavuzu. Aralık 2020. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/bulasici-hastaliklar-ve-erken-uyari-db/Dokumanlar/Rehberler/Ventilator_Iliskili_Olay_Klavuzu.pdf. Erişim tarihi: 12.8.2024
8. Papazian L, Klompas M, Luyt CE. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):888–906.
9. Zimlichman E, Henderson D, Tamir O, Franz C, Song P, Yamin CK, et al. Health Care–Associated Infections. *JAMA Intern Med*. 2013;173(22):2039.

10. Ağırbaş İ, Akbulut Y, Azap A, Çiftçi E, Önder ÖR, Doğanay Payziner P. Sağlık Bakımı İle İlişkili İnfeksiyonların Maliyet Analizi. *J Ankara Univ Fac Med.* 2015;68(2):71-6.
11. Hellyer TP, Ewan V, Wilson P, Simpson AJ. The Intensive Care Society recommended bundle of interventions for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *J Intensive Care Soc.* 2016;17(3):238-43.
12. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, 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. *Clinical Infectious Diseases.* 2016;63(5):e61-111.
13. Rotstein C, Evans G, Born A, Grossman R, Light RB, Magder S, et al. Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. *Can J Infect Dis Med Microbio.* 2008;19(1):19-53.
14. Di Pasquale M, Ferrer M, Esperatti M, Crisafulli E, Giunta V, Li Bassi G, et al. Assessment of severity of ICU-acquired pneumonia and association with etiology. *Crit Care Med.* 2014;42(2):303-12.
15. Luyt CE, Hékimian G, Koulenti D, Chastre J. Microbial cause of ICU-acquired pneumonia: Hospital-acquired pneumonia versus ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care.* 2018;24(5):332-38.
16. Huang Y, Zhang J, Xu J, Cheng Q, Li Y, Liang S, et al. Microbial Etiology and Prognostic Factors of Ventilator-associated Pneumonia: A Multicenter Retrospective Study in Shanghai. *Clin Infect Dis.* 2018;67(suppl_2):146-152.
17. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J.* 2017;50(3):1700582.
18. Denis JB, Lehingue S, Pauly V, Cassir N, Gainnier M, Léone M, et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and mortality in mechanically ventilated ICU patients. *Am J Infect Control.* 2019;47(9):1059-64.
19. Chung DR, Song JH, Kim SH, Thamlikitkul V, Huang SG, Wang H, et al. Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens Study Group. High prevalence of multidrug-resistant nonfermenters in hospital-acquired pneumonia in Asia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(12):1409-17.
20. Pérez A, Gato E, Pérez-Llarena J, Fernández-Cuenca F, Gude MJ, Oviaño M, et al. High incidence of MDR and XDR *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from patients with ventilator-associated pneumonia in Greece, Italy and Spain as part of the MagicBullet clinical trial. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(5):1244-52.
21. Shen X, Feng B, Shi W, Cheng W, Zhang T. Concomitant viral and bacterial pneumonia among patients in ICU with mechanical respiratory support. *J Infect Dev Ctries.* 2022;16(9):1482-89.
22. Bekaert M, Timsit JF, Vansteelandt S, Depuydt P, Vésin A, Garrouste-Orgeas M, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: A reappraisal using causal analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(10):1133-1139.
23. Melsen WG, Rovers MM, Koeman M, Bonten MJM. Estimating the attributable mortality of ventilator-associated pneumonia from randomized prevention studies. *Crit Care Med.* 2011;39(12):2736-42.
24. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RHH, Bergmans DCJJ, Camus C, Bauer TT, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: A meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(8): 665-71.

25. Leone M, Bouadma L, Bouhemad B, Brissaud O, Dauger S, Gibot S, et al. Brief summary of French guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of hospital-acquired pneumonia in ICU. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):104.
26. Bouhemad B, Dransart-Rayé O, Mojoli F, Mongodi S. Lung ultrasound for diagnosis and monitoring of ventilator-associated pneumonia. *Ann Transl Med*. 2018;6(20):418–418-29.
27. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM. Diagnosis of Ventilator-associated Pneumonia by Bacteriologic Analysis of Bronchoscopic and Nonbronchoscopic “Blind” Bronchoalveolar Lavage Fluid. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143(5 Pt 1):1121-29.
28. Jeng M, Orsini EM, Yerke J, Mehkri O, Mireles-Cabodevila E, Khouli H, et al. Nonbronchoscopic Bronchoalveolar Lavage Improves Respiratory Culture Accuracy in Critically Ill Patients. *Crit Care Explor*. 2023;5(11):e1008.
29. Agarwal A, Malviya D, Harjai M, Tripathi S, Das A, Parashar S. Comparative evaluation of the role of nonbronchoscopic and bronchoscopic techniques of distal airway sampling for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Anesth Essays Res*. 2020;14(3):434-40.
30. Peiffer-Smadja N, Peiffer-Smadja N, Bouadma L, Bouadma L, Mathy V, Allouche K, et al. Performance and impact of a multiplex PCR in ICU patients with ventilator-associated pneumonia or ventilated hospital-acquired pneumonia. *Crit Care*. 2020;24(1):366.
31. Luyt CE, Hékimian G, Bonnet I, Bréchet N, Schmidt M, Robert J, et al. Usefulness of point-of-care multiplex PCR to rapidly identify pathogens responsible for ventilator-associated pneumonia and their resistance to antibiotics: an observational study. *Crit Care*. 2020;24(1):378.
32. Restrepo MI, Peterson J, Fernandez JF, Qin Z, Fisher AC, Nicholson SC. 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(7):1220-25.
33. Ferrer M, Liapikou A, Valencia M, Esperatti M, Theessen A, Martinez JA, et al. Validation of the American thoracic society Infectious diseases society of America guidelines for hospital-acquired pneumonia in the intensive care unit. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;50(7):945-52.
34. Martin-Loeches I, Deja M, Koulenti D, Dimopoulos G, Marsh B, Torres A, et al. Potentially resistant microorganisms in intubated patients with hospital-acquired pneumonia: The interaction of ecology, shock and risk factors. *Intensive Care Med*. 2013;39(4):672-81.
35. Martin-Loeches I, Torres A, Rinaudo M, Terraneo S, de Rosa F, Ramirez P, et al. Resistance patterns and outcomes in intensive care unit (ICU)-acquired pneumonia. Validation of European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) classification of multidrug resistant organisms. *Journal of Infection*. 2015;70(3):213-22.
36. Türk Toraks Derneği Erişkinlerde Hastanede Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu 2018. Available from: https://toraks.org.tr/site/sf/boks/pre_migration/4500cdf26926c6f5c-c9f197b8f8dfa92639c96046aff8b9866b60be3e001a366.pdf
37. Luyt CE, Hékimian G, Bréchet N, Chastre J. Aerosol Therapy for Pneumonia in the Intensive Care Unit. *Clin Chest Med*. 2018;39(4):823-36.
38. Myriantefs P, Zakyntinos GE, Tsolaki V, Makris D. Aerosolized Antibiotics to Manage Ventilator-Associated Infections: A Comprehensive Review. *Antibiotics (Basel)* 2023;12(5):801.
39. Valachis A, Samonis G, Kofteridis DP. The role of aerosolized colistin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: A systematic review and metaanalysis. *Crit Care Med*. 2015;43(3):527-33.
40. Zampieri FG, Nassar AP, Gusmao-Flores D, Taniguchi LU, Torres A, Ranzani OT. Nebulized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2015;19(1):150.

41. Liu D, Zhang J, Liu HX, Zhu YG, Qu JM. Intravenous combined with aerosolised polymyxin versus intravenous polymyxin alone in the treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant pathogens: A systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;46(6):603-9.
42. Shuto H, Komiya K, Tone K, Matsumoto H, Moro H, Shime N. Carbapenem vs. non-carbapenem antibiotics for ventilator-associated pneumonia: A systematic review with meta-analysis. *Respir Investig*. 2024;62(2):200-205.
43. Zhang S, Di L, Qi Y, Qian X, Wang S. Treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024;14:1395260.
44. Andrianopoulos I, Kazakos N, Lagos N, Maniatopoulou T, Papathanasiou A, Papathanakos G, Koulenti D, Toli E, Gartzonika K, Koulouras V. Co-Administration of High-Dose Nebulized Colistin for *Acinetobacter baumannii* Bacteremic Ventilator-Associated Pneumonia: Impact on Outcomes. *Antibiotics*. 2024; 13(2):169.
45. Peña C, Suarez C, Ocampo-Sosa A, Murillas J, Almirante B, Pomar V, et al. Effect of adequate single-drug vs combination antimicrobial therapy on mortality in pseudomonas aeruginosa bloodstream infections: A post hoc analysis of a prospective cohort. *Clin Infect Dis*. 2013;57(2):208-16.
46. Cheema HA, Ellahi A, Hussain HU, Kashif H, Adil M, Kumar D, et al. Short-course versus prolonged-course antibiotic regimens for ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care*. 2023;78:154346.
47. Daghmouri MA, Dudoignon E, Chaouch MA, Baekgaard J, Bougle A, Leone M, et al. Comparison of a short versus long-course antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *E Clinical Medicine*. 2023; 58:101880.

BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ BASKILANMIŞ HASTALARDA PNÖMONİ TEDAVİSİ

Dr. Öğr. Üyesi Demet Polat Yuluğ¹, Uzm. Dr. Emel Cireli²

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

²SBÜ Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları

Son zamanlarda solid organ ve hematopoietik hücre nakli, konjenital veya kazanılmış (Human Immundeficiency virüs/HIV) bağışıklık yetersizlikleri ve otoimmün bozuklukların yanı sıra immünoterapi ve kanser tedavileri sonucunda bağışıklığı baskılanmış (BB) hastaların sayısı artmıştır (1). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yetişkin nüfusun %3'ünün immün sisteminin baskılanmış olduğu tahmin edilmektedir (2). Hastanede yatan toplumda gelişen pnömoni (TGP) hastalarının yaklaşık %20-30'unda immün sistemi baskılayan koşullar mevcuttur (3). Bu nedenlerle, fırsatçı enfeksiyonlara zemin hazırlayan çeşitli immün yetmezlikler ortaya çıkmakta ve bu hastalarda düşük virülansa sahip organizmalarla zaman zaman şiddetli olabilecek enfeksiyonlar görülmektedir.

Genel İlkeler

Solunum sistemi, BB hastalarda en sık enfeksiyon görülen alanıdır (3). Pulmoner infiltrasyonu olan BB hastalarda temel ilke, erken mikrobiyolojik tanıyı koymak için gerekli işlemleri yapmaktır. Böylece ilaç toksisiteleri ve etkileşimleri önlenmiş olur.

Pnömoni Riskini Arttıran Faktörler

Pnömoni insidansı ve şiddeti, bağışıklık yetmezliğinin doğası, süresi ve etkilenen bireyin özelliklerine göre değişmektedir. Rutin profilaksi uygulamaları, bu ajanlara dirençli patojen riskini artırmıştır. Enfeksiyona yönelik ampirik tedaviler planlanırken, yakın geçmişte profilaksi için kullanılmamış ajanlar seçilmeli ve önceki mikrobiyoloji verileri dikkate alınmalıdır

Nötropeni

Nötropeni, BB hastalarda akciğer enfeksiyonu için en yaygın risk faktörüdür, derinliği ve süresi enfeksiyon riski ile ilişkilidir. Solid tümörü olan hastalarda ve solid organ alıcılarında enfeksiyon oranları biraz daha düşüktür. Pulmoner enfeksiyonlar, ateşli nötropenik hastalarda morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenleri arasındadır (4). Hematolojik malignite tedavileri uzun süreli nötropeni ve immünosupresyona neden olur ve profilaksiye rağmen invaziv mantar enfeksiyonu ortaya çıkabilir (5,6).

Glukokortikoid Kullanımı

Glukokortikoidler alveoler makrofajların ve nötrofillerin fagositik fonksiyonunun baskılanması, inflamatuvar hücrelerin enfeksiyon alanlarına mobilizasyonunun azalması ve antijen sunumu ve lenfosit mobilizasyonundaki değişiklikler nedeniyle pnömoni patogenezinde önemli bir rol oynar. Bakteriyel ve fungal enfeksiyon riskini, herpes virüsü enfeksiyonlarında akciğer tutulumu riskini artırır (3).

T Lenfosit Baskılanması ve Tükenmesi

Lenfopeniye neden olan ajanların kullanımı, ilacın türüne ve kullanım süresine bağlı olarak diğer hücre tiplerinin de (örneğin NK hücreleri, B lenfositleri) azalmasına neden olarak bazı enfeksiyonlar için artan risk ile ilişkilidir. En sık görülen enfeksiyonlar, küf enfeksiyonları ve latent herpes virüslerinin reaktivasyonudur (3). CMV (Sitomegalivirüs) enfeksiyonu, *pneumocystis jirovecii* (*P. jirovecii*) ve aspergillus gibi mantar enfeksiyonlarına zemin hazırlar (7).

mTOR İnhibitörleri

Sıklıkla toplum kaynaklı viral enfeksiyonlara bağlı pnömoniye neden olur. Bu sendrom, interstisyel pnömoni ve fibrozis ile nefes darlığı, öksürük ve bazen de alveoler kanama ile kendini gösterir (3).

B Lenfosit Tükenmesi

Plazmaferez, proteazom inhibisyonu, ekulizumab gibi tedaviler sonucunda kapsüllü bakteri enfeksiyonlarına yatkınlık oluşabilir (3).

Transplantasyon

Solid organ ve hematopoietik hücre nakli alıcılarında enfeksiyon riski büyük ölçüde T lenfosit disfonksiyonu ile ilişkilidir.

Otoimmün ve İnflamatuvar Durumlar

Otoimmün hastalıkları, antikör eksiklikleri ve bazı hematolojik maligniteleri olan hastalar bakteriyel enfeksiyonlara ve daha düşük oranlarda olsa da kanser ve organ nakli hastalarına benzer fırsatçı enfeksiyonlara karşı duyarlıdır. Özellikle kortikosteroid veya siklofosamid tedavileri sırasında opsonizasyon ve fagositoz yetersizlikleri enfeksiyon riskini artırır (3).

Check-Point İnhibitörleri ve CAR-T Hücreleri

Pnömoni ve diğer enfeksiyonları taklit eden veya güçlenen sistemik immün yanıtla ilişkili pnömonitise neden olabilir, bunları enfeksiyondan ayırmak çoğu zaman zordur (7-11).

Tablo 1. İmmün Yetmezliği Olan Hastada Toplum Kökenli Pnömoniye Neden Olabilecek Temel Solunum Patojenleri

Gram Pozitif Bakteriler	Gram Negatif Bakteriler	Atipik Etkenler	Solunum virüsleri
<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>L. pneumophila</i>	Influenza virüsü
<i>S. aureus</i> (MSSA)	<i>M. catarrhalis</i>	<i>C. pneumoniae</i>	Parainfluenza virüsü
<i>S. pyogenes</i>	Enterobacterales (eg, <i>Klebsiella</i> , <i>E. coli</i>)	<i>M. pneumoniae</i>	Koronavirüsler
Diğer streptokoklar		<i>C. burnetii</i>	Respiratuar sinsitiyal virüs
			Rhinovirus
			Adenovirus İnsan metapnömovirus

* MSSA: Metisiline duyarlı *S.aureus*

Biyolojik Ajanlar ve Hedefe Yönelik Tedaviler

Tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa inhibitörleri hücre içi patojen, virüs ve mantar enfeksiyonlarına zemin hazırlar. İbrutinib gibi bazı ajanlar invaziv mantar enfeksiyonları ile ilişkilidir (12).

Eşzamanlı Viral Enfeksiyon

CMV, İnfluenza ve COVID-19 enfeksiyonlarında pnömoni sık görülür [13]. Viral enfeksiyonu takip eden haftalarda pulmoner mantar enfeksiyonları (örneğin *P. jirovecii* pnömonisi, Aspergilloz) nadir değildir. İmmünolojik patolojiye bağlı olası mikrobiyolojik etkenler **Tablo 1**'de özetlenmiştir.

Etyoloji

İmmünsüpresif ilaçların inflamatuvar yanıtta oluşturduğu değişiklikler nedeniyle pnömonide klinik bulgular farklı olabilir. Yetersiz inflamatuvar yanıt nedeniyle akciğer grafisinde belirgin bir infiltrasyon oluşmayabilir. BB konakçılarda pulmoner infiltrasyonların enfeksiyöz ve enfeksiyon dışı nedenleri bir arada bulunabilir.

BB hastalarda pnömoni etkenleri çeşitlilik gösterir (14). Aynı zamanda antimikrobiyal profilaksi nedeniyle enfeksiyon ajanları farklılık gösterir. Nötropeni olan ve/veya graft-versus-host hastalığı (GVHD) ile ilişkili hastalarda *Fumigatus* dışı *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.* ve *Mucorales spp.* bağlı enfeksiyonlar gelişebilir. Solunum yolu virüsleri, CMV, *Aspergillus* türleri ve/veya gram-negatif bakterilerin kombinasyonu ile oluşan enfeksiyonlar, nötropenik konakçılarda ve hematopoetik hücre nakli alıcılarında yaygındır. *P. jirovecii* glukokortikoid kullanan hastalarda en yaygın olan ajandır. İnvaziv CMV pnömonisini BB konakçıda belirlemek zor olabilir (14).

SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI Patofizyoloji, Yönetim ve Korunma

Sistemik enfeksiyonlarda akciğerler: Bazı enfeksiyonlar, özellikle tüberküloz, *Nocardia spp* ve *Cryptococcus spp*'ye bağlı olanlar akciğerlerden başlar ancak diğer bölgelere yayılım gösterebilirler. *Staphylococcus aureus*'a bağlı septik emboli veya gram-negatif bakteriyemi gibi durumlarda akciğerler etkilenen bölgeler arasındadır.

Enfeksiyöz olmayan: BB hastalarda pulmoner emboli, tümör, radyasyon pnömonisi, kanser, fibrozis, pulmoner ödemle birlikte ateletazi, ilaç alerjisi /toksikitesi ve pulmoner kanama dahil olmak üzere pulmoner infiltrasyonların enfeksiyöz olmayan etiolojileri yaygındır. Çoğu zaman, antibiyotik tedavisine yanıt olarak ateşin düzelmesi, enfeksiyonun mevcut olduğunu gösteren tek kanıttır.

Enfeksiyonu taklit eden durumlar

- Akciğer ödemi/enfarktüsü/kanaması
- Alveolar proteinozis
- Primer bağ dokusu/kollajen vasküler hastalıkları
- Romatizmal hastalıklara yönelik geçmiş dönemlere ait tedaviler (penisilinlamin, altın tuzları, antiinflamatuvar ajanlar)
- Akut solunum sıkıntısı sendromu
- Transfüzyonla ilişkili lökoaglutinin reaksiyonları
- Akciğer nakli alıcılarında allograft reddi, kronik akciğer allograft disfonksiyonu veya primer greft disfonksiyonu
- Transplant sonrası lenfoproliferatif bozukluklar
- Allojeneik hematopoietik hücre naklini takip eden bronşiolitis obliterans
- PD-1 reseptörü veya PD-1 ligandı antagonistleri tedavisi ve sitotoksik T lenfositlerle ilişkili protein 4 (CTLA-4) blokajı (15).

Klinik Değerlendirme

BB konakçılarda enflamatuvar yanıtın zayıflığı nedeniyle enfeksiyonun olağan belirtileri görülmez ve tanı sıklıkla gecikir. Örneğin nötropenik bir hastada balgam ve radyolojik değişiklikler olmayabilir. Pek çok enfeksiyon yalnızca ateş, klinik semptomlar (örn. öksürük, konfüzyon), açıklanamayan hipotansiyon, immunsupresyon veya nötropeni düzeldikten sonra radyolojik anormallikler geliştiğinde fark edilir.

Pnömoni ve olası enfeksiyonu olan BB hastalar hastaneye yatış ihtiyacı açısından değerlendirilmelidir. Bu hastalarda hastaneye yatış kararı öncelikle klinik karara dayanmaktadır (16). Semptomlar şiddetli olmasa da genel durum bozukluğunda hastaneye yatış düşünülmelidir. Belirgin bir neden olmaksızın ateşi olan BB hastalar hızlı progresyon açısından yüksek risk altındadır. BB hastalar ilk değerlendirmelerinde stabil görünebilir ancak hızla kötüleşerek saatler içinde yoğun bakım gerektiren pnömoniyeye ilerleyebilir. Tedavide çoğunlukla paranteral ajanlar tercih edilmelidir (16).

Tanı

Ateşi olan BB hastalarda oksijen saturasyonu ve diğer yaşamsal belirtiler hızlıca değerlendirilmeli, tam kan sayımı, elektrolitler, böbrek fonksiyon testleri, kan kültürleri idrar sediment incelemesi ve kültürü, balgam örneklerinde gram boyama ve mantar yaymaları/kültürleri, akciğer görüntülemesi, deri muayenesi, CMV ve diğer virüsler açısından kantitatif testler ve kültür bazlı olmayan tanı yöntemler için materyal alınması önerilir (17).

Hipoksemi, BB hastalarda pulmoner infiltrasyonların ayırıcı tanısı için önemlidir. Serum laktat dehidrogenaz (LDH) veya beta-1,3-glukan düzeyinde artışla birlikte hipoksemi ve minimal radyografik bulgular *P. jirovecii* pnömonisinde sık görülürken, pulmoner konsolidasyonla birlikte hipokseminin olmaması nokardiyoz, tüberküloz ve mantar enfeksiyonlarında daha yaygındır (17).

Ampirik Antimikrobiyal Rejimin Seçiminde Faydalı Olabilecek Bazı Özellikler

Seyahat ve meslek öyküsü, nötropeni süresi (gram negatif enfeksiyonları, *Aspergillus spp.* ve *Fusarium spp.* için daha yüksek risk), geçmişte sık antimikrobiyal maruziyeti, greft reddi (CMV, *P. jirovecii*) veya graft-versus-host hastalığı (*Aspergillus* veya küfler), aspirasyon şüphesi, önceden alınmış örneklerde potansiyel akciğer patojenlerinin varlığı (özellikle küfler), endokardit, kalıcı kateter varlığı, trombüs varlığı, intratorasik maligniteler, diyabeti olan hastada sinopulmoner enfeksiyonlar (mukormikoz) olarak sıralanabilir (17).

Radyolojik İpuçları

Olası bir akciğer enfeksiyonunu düşündüren solunum semptomları varlığında akciğer grafisi akciğer tutulumunu dışlamak için yeterli değildir, toraks bilgisayarlı tomografi (BT) gerekir (18). Radyolojik anormalliklerin ortaya çıkma zamanı, ilerleme hızı ve düzelme süresi klinik-radyolojik-patolojik korelasyonların geliştirilmesinde faydalıdır. Radyolojik özellikler eski tetkikler ile karşılaştırılarak tanımlanmalıdır (18).

Transplantasyon hastalarında azalmış inflamatuvar yanıt nedeniyle özellikle nötropeni mevcut ise radyolojik olarak pulmoner lezyonun görünümü değişebilir, gecikebilir. Örneğin bakteriyel enfeksiyona göre daha az şiddette bir inflamatuvar yanıtı neden olan mantar enfeksiyonunun akciğer grafisinde görülmesi genellikle çok yavaş olacaktır. Bunun tersine, immün yeniden yapılanma veya immün uyarım daha önce fark edilmeyen pulmoner infiltrasyonları ortaya çıkarabilir (18).

Bazı radyolojik bulgular hastalığın ilerleme hızı ile birlikte değerlendirildiğinde ayırıcı tanı hakkında yardımcı olabilir. Örneğin akut başlangıçlı fokal/multifokal konsolidasyonun muhtemelen bakteriyel bir enfeksiyondan kaynaklandığı düşünülebilir. Buna karşılık subakut/kronik seyir gösteren benzer multifokal lezyonlar daha yaygın olarak mantar, tüberküloz veya *Nocardia* enfeksiyonlarına bağlı olabilir (18).

Radyolojik olarak büyük nodüller, özellikle de başlangıç subakut veya kronik ise genellikle mantar veya nokardiyal enfeksiyonun bir belirtisidir. Peribronkovasküler

tipte veya miliyer yayılım gösteren mikronodüllerin olduğu subakut hastalığa genellikle virüsler (özellikle CMV veya solunum virüsleri), *P. jirovecii* veya akciğer nakli alıcısında rejeksiyon neden olur. Kavitasyon varlığı filamentli mantarlar, *Nocardia* türleri, mikobakteriler, bazı gram-negatif basiller (en yaygın olarak *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa*) ve anaerobların neden olabileceği nekrotizan bir enfeksiyonu düşündürür.

İnvazif pulmoner aspergillozda radyolojik görünüm heterojendir (19). En sık görülen özellikler arasında yamalı infiltrasyonlar, nodüller, kavitasyon ve plörezi ile ilişkili plevra tabanlı kama şeklindeki lezyonlar yer alır. Nötropeni olanlar da dahil olmak üzere bazı hastalarda, ilk görünüm çevrede hipoatünasyon (halo işareti) ile nodüller ve takiben kavitasyon (hava hilal işareti) olabilir. Halo işareti aynı zamanda enfarktüse neden olan diğer enfeksiyonlarda (örn. diğer anjiyoinvaziv mantarlar, *Nocardia spp.*, *P. aeruginosa*) ve malignitelere de görülebilir. BT taramasında bulunan anormalliklerin morfolojisi ayırıcı tanının geliştirilmesinde yararlı olabilir; çok az lezyon mikrobiyolojik tanı ihtiyacını ortadan kaldıracak kadar spesifiktir (20).

- Kaviter BT lezyonları mikobakteriler, *Nocardia spp.*, *Cryptococcus spp.*, *Aspergillus spp.* ve bazı gram-negatif basillerin (*P. aeruginosa*, *Klebsiella spp.*) neden olduğu enfeksiyonları düşündürür. Kavitasyon ve/veya kanama ile hızla genişleyen akciğer lezyonları, özellikle diyabetiklerde *Mucorales* ve *Scedosporium spp.* ile ilişkilidir.
- Akciğer periferindeki opaklaşmış sekonder pulmoner lobüller, hafif pulmoner enfarktüsleri veya septik veya hemorajik *Aspergillus* enfarktüslerini (özellikle kaviter ise) düşündürür. Peribronşiyal (veya interstisyel) dağılımdaki opasiteler aşırı sıvı yükünü, CMV gibi viral bir enfeksiyonu veya *P. jirovecii* enfeksiyonunu, akciğer nakli alıcısında allograft reddini düşündürür.
- BT'de yoğun bölgesel veya lobar konsolidasyon alanları genellikle bakteriyel pnömoni veya invaziv mantar enfeksiyonunda görülür.
- Lenfadenopati, Epstein Barr virüs ile ilişkili lenfoma veya transplantasyon sonrası lenfoproliferatif bozukluğu olan hastalar dışında BB hastalarda yaygın bir bulgu değildir. Bazı akut viral enfeksiyonlarda (CMV), sarkoidozda, mikobakteri ve *Cryptococcus* türlerine bağlı enfeksiyonlarda ve ilaç reaksiyonlarında lenfadenopati görülebilmektedir. Pozitron emisyon tomografisi enfeksiyonun tümörden ayırt edilebilmesinde kullanılacak görüntüleme yöntemidir.

BT taramaları aynı anda birden fazla paterni tespit ederek kombine süreçleri (örneğin fibrozis ve enfeksiyon) veya akciğerlerde ardışık enfeksiyonları ortaya koyabilir. Örneğin *P. jirovecii* pnömonisi tedavisi gören bir hastada asiner, makronodüler veya kaviter lezyonların ortaya çıkması, invaziv *Aspergillus* enfeksiyonunu ortaya koyabilir.

BT taramasının bir diğer önemli kullanım alanı uygun örnekleme için en doğru bölgenin ve en uygun invazif prosedürün belirlenmesine yardımcı olmasıdır. Ayrıca bronkoskopinin yararlı olup olmayacağını tahmin edilmesine de yardımcı olabilir.

İmmünyüpresyonun düzelmesi ile beraber klinik iyileşme sağlanırken radyolojik progresyonu saptanabilir.

İnvaziv Tanısal Girişimler

Spesifik teşhisler için doku veya solunum örnekleri almak amacıyla sıklıkla invaziv prosedürlere ihtiyaç duyulur. Hastaların genel durumu bozulabileceğinden veya prosedürlerin yapılmasını engelleyecek durumlar gelişebileceğinden dolayı invaziv prosedürlere ilişkin kararlar sürecin erken safhalarında vermelidir.

Akciğer örnekleme; balgam veya akciğer örneği almak için sıklıkla bronkoalveoler lavaj (BAL) ve/veya transbronşiyal biyopsi (TBB), peruktan iğne biyopsisi, video yardımcı torakoskopik biyopsi (VATS) veya açık akciğer biyopsisi gibi invaziv tanı prosedürleri gerekebilir (21). Uygun olan prosedürün seçimi pulmoner lezyonun yaygınlığına (fokal/yaygın), konumuna, yapacak merkezin imkanlarına ve yapacak ekibin becerisine göre belirlenir. BAL'ın duyarlılığı erken örneklemede (1-2 gün), geç örnekleme göre daha yüksektir ve antimikrobiyal tedavi ile duyarlılık azalır (21). İnvaziv prosedürlerin verimliliği, incelenen hasta popülasyonuna bağlı olarak %25-60 arasında değişmektedir. İnvaziv prosedürleri beklerken indüklenmiş balgam elde edilebilir, olumlu sonuçlar daha invaziv prosedürlerden kaçınmaya olanak sağlayabilir. İndüklenmiş balgam örneklerinin verimliliği mikobakteriler, *P. jirovecii* ve sitoloji için rutin balgam örneklerinden daha yüksektir.

BAL'ın tanısal verimliliği diğer BB bireylerle karşılaştırıldığında çok sayıda organizma (örneğin *P. jirovecii*, mikobakteriler) nedeniyle tedavi edilmemiş HIV ile enfekte hastalarda en yüksektir. HIV ile enfekte olmayan BB konakçılarda BAL ile TBB düşünülebilir.

Tek başına BAL örneklerinin faydası invaziv mantar enfeksiyonu tanısında *P. jirovecii* veya bakteri enfeksiyonlarına göre daha düşüktür. Biyopsi mantar veya virüsler için kolonizasyon ve invazyon arasında ayırım yapılmasına olanak tanır ve bronşiyolit obliterans ve ilaca bağlı akciğer hasarı gibi altta yatan süreçleri de tespit edebilir.

TBB'nin mümkün olmadığı hastalarda VATS veya açık akciğer biyopsisi, sıklıkla tanı koymak için en iyi yöntemlerdir (21).

Mikrobiyolojik Analizler

Rutin balgam örnekleri kültür ve boyama çalışmaları için toplanmalıdır. İndüklenmiş balgam örnekleri en çok mikobakteri ve *P. jirovecii* teşhisinde ve sitolojik değerlendirmede faydalıdır. Balgam numunelerinin mikrobiyolojik incelemesine ek olarak, kültüre dayalı olmayan analizler başka numuneler üzerinde gerçekleştirilerek kültüre dayalı tekniklere yardımcı olarak kullanılabilir, ancak negatif sonuçlar belirli tanıları kesin olarak dışlamayabilir.

- İnfluenza, *parainfluenza*, *adenovirüs*, *metapnömovirüs*, COVID-19 ve RSV'ye bağlı toplum kökenli enfeksiyonların tanısında nazal yıkama veya sürüntü örnekleri (direkt floresan antikor ve virüs kültürleri) kullanılabilir.

- *Legionella pneumophila*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* ve *Streptococcus pneumoniae* tanısında idrarda antijen testleri kullanılabilir.
- Kan örneklerinin yanı sıra beyin omurilik sıvısı ve BAL sıvısı kullanılarak çeşitli antijen tespiti ve nükleik asit bazlı testler yapılabilir. Nükleik asit amplifikasyonu ve moleküler tanı teknikleri kültüre edilemeyen patojenleri tanımlamak için doku ve solunum örneklerine uygulanabilir (21).

Solunum yolu örneklerinde bazı yaygın organizmaların (örneğin *Candida*) saptanması enfeksiyondan ziyade kolonizasyonu temsil edebilir. Bu nedenle pozitif test sonuçlarının klinik ile birlikte yorumlanması önemlidir.

BB hastalarda enfeksiyon tanısında serolojik teknikler genellikle çok az kullanılır, çünkü bu tür hastalar yeni bir patojene karşı yeterli bir bağışıklık tepkisi oluşturamayabilir veya bağışıklık sistemi baskılanmadan önceki bir enfeksiyona verilmiş yanıt tespit edilebilir. Moleküler tekniklere ve antijen tespitine (*Aspergillus galaktomannan* antijeni, β -D-glukan ve kriptomokal antijen) dayalı kültür bazlı olmayan tanı yöntemleri, klinik bulgulara ve görüntüleme bulgularına göre seçici olarak kullanılabilir.

Bakteriyel Pnömonisi Tedavisi

BB olgularda enfeksiyon ile ilişkili komplikasyonlar arasında en sık karşılaşılan hastalık bakteriyel pnömonilerdir. TGP benzeri klinik tablo ile başvuran BB hastalarda ilaca dirençli bakteriler için herhangi bir risk faktörü yoksa BB olmayan hastalarda olduğu gibi yalnızca temel solunum yolu patojenlerini hedef alan ampirik antibiyotik tedavisi önerilmektedir (22). Hastanın öyküsü, laboratuvar sonuçları, görüntüleme bulguları dirençli bir bakteri veya fırsatçı bir etkeni düşündürdüğünde veya mikrobiyolojik sonuçları beklemenin mortalite artışına yol açma olasılığı bulunduğu anda ampirik tedavi temel solunumsal patojenlerin ötesinde genişletilmelidir.

Pnömoni şiddeti tek başına ilaç direncinin veya fırsatçı bir enfeksiyonun göstergesi olmasa da ampirik tedavi seçiminde dikkate alınmalıdır. Örneğin *S. pneumoniae* yaşamı tehdit eden septik şoka neden olabilirken, invaziv pulmoner aspergilloz yavaş ve ilerleyici bir seyirle ortaya çıkabilir. Başlangıçtaki yetersiz antibiyotik tedavisi mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır, bu nedenle uygun ampirik tedaviye erken başlamak gerekir. İzlemede çok ilaca dirençli bir patojen tanımlanmadığı takdirde hızlı bir şekilde tedavinin azaltılması gerekir (23).

MRSA (Metisiline dirençli *S. Aureus*)

Son 1 yılda MRSA kolonizasyonu veya enfeksiyonu öyküsü olan hastalarda ampirik tedavi MRSA ilişkili enfeksiyon olasılığını göz önüne alarak planlanmalıdır. MRSA prevalansının yüksek olduğu bölgelerde, yoğun bakıma yatışı gereken hastalarda ampirik anti-MRSA tedavisine başlanması düşünülebilir. Negatif nazal PCR sonucu, gram boyamada gram pozitif kokların bulunmaması ve solunum kültüründe MRSA saptanmaması tedaviyi azaltmak için kullanılabilir. Vankomisin veya linezolid ampirik tedavide ilk seçenektir (24).

İlaca Dirençli Gram Negatif Basil

Son 12 ayda ilaca dirençli gram-negatif basil ile kolonizasyon veya geçirilmiş enfeksiyon öyküsü, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanıldığı daha önceki hastane yatış öyküsü, trakeostomi varlığı, nötropeni, pulmoner ek hastalıklar (örneğin kistik fibrozis, bronşektazi veya glukokortikoid ve antibiyotik kullanımını gerektiren tekrarlayan KOAH alevlenmeleri) dirençli gram negatif basil ile enfeksiyon riskini artırır (25,26). Bu risk faktörlerinden herhangi birine sahip hastalarda *P. aeruginosa* dahil dirençli gram negatif basillere karşı ampirik tedavi düşünülmelidir. Piperasilin-tazobaktam veya karbapenem gibi beta-laktam grubu antibiyotikler temel tedavi olarak kullanılmalıdır. *S. pneumoniae*'ye karşı güvenilir etkinliği olmayan seftazidimin monoterapi olarak kullanılmaması gerekir (24).

Çok ilaca dirençli (ÇİD) gram negatif basillerle yakın zamanda kolonizasyon veya enfeksiyon öyküsü olan hastalarda ampirik tedavi ÇİD gram negatif basilleri kapsamalıdır. Gram negatif basillerin lokal duyarlılık profili ve ÇİD basillerin güncel duyarlılık profili ampirik tedavi seçimine yardımcı olacaktır. MDR gram negatif basillerin ampirik tedavisinin yeni beta-laktam antibiyotiklerle değiştirilmesi gerekebilir. Bu hastalarda seftazidim-avibaktam, seftolozan-tazobaktam veya meropenem-vaborbaktam eklenmesi düşünülmelidir. Geleneksel bir beta-laktam grubu ilaca kolistin eklenmesi, diğer ajanların mevcut olmadığı durumlarda uygulanabilir. Ampirik olarak geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi edilen hastalarda mikrobiyolojik inceleme sonrasında uygunsa tedavinin hızla azaltılması önemlidir (24).

Nocardia

Kalp, akciğer, karaciğer veya hematopoetik kök hücre nakli olan, akciğer veya beyin apsesi bulunan ve trimetoprim/sulfametoksazol (TMP-SMX) profilaksisi almayan hastalarda başlangıç ampirik tedavisi olası *Nocardia* enfeksiyonunu da kapsamalıdır. Tedavide TMP-SMX tercih edilen ilaçtır. Bu hastalarda başlangıç ampirik tedavisine 15 mg/kg/gün trimetoprim IV dozunun üç veya dörde bölünmüş dozlarda eklenmesi önerilir. TMP-SMX direnci nadirdir, TMP-SMX kontrendike ise linezolid ampirik olarak başlanabilir. Tedavide *Nocardia* türlerine karşı aktiviteye sahip bir ilaç yer alıyorsa (örneğin linezolid, imipenem), ampirik TMP-SMX eklenmesi önerilmez. (24,27).

M. tuberculosis

M. tuberculosis enfeksiyonları, TNF inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda ve uzun süreli yüksek doz steroid kullanan hastalarda yaygındır, ancak şüpheli olgularda ampirik tedavi başlanması uygun değildir. Etken belirlendikten sonra tedaviye başlanması önerilir. Bu yaklaşımın istisnası, yakın zamanda maruz kalma öyküsü olan, uyumlu diğer klinik ve radyografik özellikleri olan HIV hastalardır. Bu hastalarda mikrobiyolojik incelemeye kadar TB için ampirik tedaviye başlanabilir.

Fungal Pnömoni

Uzamış nötropeni (> 7 gün) ve tedaviye rağmen inatçı ya da tekrarlayan ateşi olan hastalarda ampirik tedavinin mantara bağlı pnömoni olasılığını kapsamaması gereklidir (28).

Candida

Candida spp. genellikle orofarinkste bulunur ve solunum yolu örneklerinden elde edilen *Candida* izolatları genellikle kolonizasyona bağlıdır, *Candida* pnömonisi nadirdir. Bu nedenle etiyolojik patojen olup olmadığı dikkatle değerlendirilmelidir (29). Bununla birlikte, akciğer transplantında donörde veya alıcının BAL örneğinde önemli miktarda *Candida* organizmasının ($\geq 10^5$ koloni oluşturan ünite/mL) izolasyonu hastaları *Candida* ampiyemi ve/veya anastomoz bölgesinde enfeksiyon gelişimine yatkın hale getirebileceğinden bu hastalara antifungal tedavi başlanmalıdır. Akciğer nakli yapılanlarda ateş, lökositoz ve plevra efüzyonu ile prezente olan *Candida* ampiyemi ve *Candida* trakeobronşiti tedavi edilmesi gereken durumlardır (30). Yaygın Candidiazis ağırlıklı olarak derin nötropeni olan hastalarda inatçı ateş, yaygın makulopapüler döküntüler ve toraks BT'de iki taraflı mikronodüler ve buzlu cam paterni ile tanımlanmıştır (31).

Candida enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılacak antifungal ajanlar; azol grubu (flukonazol, vorikonazol, posakonazol ve izavukonazol), ekinokandin grubu (anidulafungin, kaspofungin ve mikafungin), ve polien grubudur (amfoterisin-B deoksikolat ve amfoterisin-B lipid formülasyonları). İmmüsuprese bir hastalarda belirli bir antifungal ajanın daha önce kullanılmış olması veya son 90 gün içinde ampirik tedavi yapılmış olması ilaç direncinin habercisi olabilir (32).

Ekinokandin grubu ilaçlar invaziv *Candida* enfeksiyonu tedavisinde benzer şekilde etkili olup birincil ilaç olarak önerilmektedir. İzolatların duyarlı olması durumunda flukonazol veya vorikonazol alternatif bir ajan olarak kullanılabilir. İnاتçı ateş ile beraber *Candida* kolonizasyonu ve invaziv *Candida* enfeksiyonu için diğer risk faktörleri varlığında ve alternatif bir teşhisin olmaması durumunda ampirik antifungal tedavi hemodinamik olarak stabil değilse ekinokandin grubu ile, stabilse flukonazol ile başlanabilir. Fungal pnömonide tedavi süresi hem nötropenin hem de ilgili klinik belirti ve semptomların düzelmesinden ve kan kültürünün negatifleşmesinden sonra en az 14 gün uygulanmalıdır (31).

Aspergillus

İnvaziv aspergilloz (İA) altta yatan hematolojik hastalığı, kanseri, otoimmün hastalıkları olan BB hastalar ve solid organ nakli alıcıları veya solunum yolu viral enfeksiyonları olanlar da dahil olmak üzere kritik hastaları etkileyen ve yaşamı tehdit eden hastalıklara neden olur (33).

İA'nın tedavisi için azoller, polienler ve ekinokandinler kullanılabilir (34). İA'dan şüphelenildiğinde antifungal tedavinin mümkün olduğu kadar erken başlatılması gerekir. IA tedavisinde triazol grubunda yer alan vorikonazol hem oral hem intravenöz kullanım avantajları ve nefrotoksik olmaması nedeniyle birincil ilaç olarak önerilmektedir (34). Vorikonazol, ilk gün 12 saat ara ile 6 mg/kg, takip eden günlerde 12 saat ara ile 4 mg/

kg dozunda kullanılır. Isavukonazol daha iyi tolere edilebilen ve daha az yan etkisi olan alternatif bir ajandır (35). Posakonazolün vorikonazole göre yan etkilerinin daha az olduğu gösterilmiştir (36). Zayıf emilimi ve öngörülemeyen farmakokinetiği nedeniyle itrakonazol endikasyonları çok sınırlıdır, ancak kaynakların kısıtlı olduğu ortamlarda alternatif bir ajan olarak düşünülebilir. Azol grubu için de ilaç etkileşimleri de dikkate alınmalıdır.

Amfoterisin-B'nin daha az nefrotoksik olan ve karaciğer yetmezliğinde tercih edilebilecek lipit formülasyonları (LAmB ve ABLC gibi) IA'nın ikinci basamak veya kurtarma (salvage) tedavisi için önerilmektedir. Bu formülasyonlardan LAmB ABLC'den daha iyi tolere edilir (35).

Ekinokandin grubu ajanlar (kaspofungin, anidulafungin, mikafungin) sınırlı klinik etkinlikleri nedeni ile nadiren monoterapi olarak kullanılır ve bu nedenle yalnızca diğer antifungallerle kombinasyon tedavisinde tavsiye edilir. Kaspofungin kurtarma tedavisi olarak IA tedavisinde FDA tarafından onaylanan tek ekinokandin grubu üyesidir (35).

Yanıt değerlendirmesi temel olarak klinik iyileşmeye ve en erken iki hafta sonra yapılacak görüntülemelere dayanır, çünkü başlangıçtaki radyolojik progresyon gerçek bir klinik kötüleşmeyi yansıtmayabilir. En az iki haftalık uygun tedaviden sonra klinik semptomların veya radyografik bulguların ilerlemesi tedavi başarısızlığı olarak kabul edilir. Bu durumda ilaç sınıfı değişikliği 'azol grubundan LAmB'ye geçiş' önerilir. Alternatif olarak ekinokandin grubu ile kombinasyon tedavisi düşünülebilir.

Optimum tedavi süresi genellikle bireysel olarak klinik, mikrobiyolojik ve radyolojik yanıtı göre belirlenmeli, mutlak minimum tedavi süresi 6 hafta olmalı, hastaların çoğu en az 12 hafta tedavi görmelidir. İyileşmeden sonra BB hastalar için ikincil profilaksi İA tekrarını önlemek için tavsiye edilir. Antifungal tedaviye rağmen invaziv aspergillozis mortalitesi %30-90'dır. Lokalize, medikal tedaviye yanıt alınamayan hastalarda cerrahi tedavi gündeme gelebilir (37).

Mukor

Vorikonazol ile profilaksisi alan bir hastada mantar enfeksiyonundan şüphelenildiğinde *Mucorales* spp. için ampirik tedavi özellikle önemlidir. Başlangıç ampirik rejiminin bir parçası olarak günlük 5-7.5 mg/kg lipozomal amfoterisin önerilmektedir. Amfoterisini tolere edemeyen hastalarda, her 8 saatte bir 200 mg'lık başlangıç dozunda isavukonazol kullanılabilir (38).

P. jirovecii

P. jirovecii için koruyucu tedavi almayan, antiretroviral tedavi almayan veya CD4 <200 olan HIV hastalarında veya hücre aracılı bağışıklığı ciddi şekilde bozulmuş olan HIV olmayan hastalarda (örneğin sitotoksik ajanlarla birlikte glukokortikoidlerin alınması), difüz bilateral interstisyel infiltrasyonlar veya alveolar opasiteler varlığında başlangıç ampirik tedavi *P. jirovecii* tedavisini de içermeli (40), başlangıç rejimine TMP-SMX eklenmelidir. Önerilen doz; TPM için üç veya dörde bölünmüş dozlar halinde oral veya IV olarak günde 15-20 mg/kg'dır. Oda havasında PaO₂ <70 mm/Hg ve/veya alveolar

arteriyel (A-a) oksijen gradyanı <35 mm/Hg olan HIV ile enfekte hastalar için ek olarak glukokortikoid tedavisi önerilmektedir. Kortikosteroidler HIV negatif hastalarda faydalı değildir. *P. jirovecii* pnömonisi tanısı kanıtlanmış olgularda TMP-SMZ tedavisine en az iki hafta devam edilmelidir. Bu süre HIV ile enfekte olgularda en az üç hafta olmalıdır (39,40).

Viral Pnömoni

Viral enfeksiyonlarda tedavi seçenekleri sınırlıdır ve büyük oranda destekleyicidir. Antiviral tedavilerin etkinliği bağışıklığı yeterli olgularda gösterilmiştir. İnfluenza A ve İnfluenza B enfeksiyonlarında nöraminidaz inhibitörleri (zanamivir, oseltamivir) ilk 48 saatte başlandığında hastalığın süresini ve şiddetini azaltabilir. Sınırlı tedavi alternatifleri nedeni ile korunmaya ağırlık verilmelidir. Yüksek bulaşıcılık riski nedeni ile enfeksiyon kontrol önlemleri, özellikle enfekte bireyle yakın temasın engellenmesi ve sık el yıkama ile risk azaltabilir.

CMV

CMV hastalığı viral bir sendrom (yani ateş, halsizlik, lökopeni ve/veya trombositopeni) veya invaziv doku (“son organ”) hastalığı olarak kategorize edilebilir (41).

Tedavinin temeli antiviral ajanın erken başlatılmasıdır. Erken tedavinin viral replikasyonun kontrol edilmesine yardımcı olduğu ve ikincil enfeksiyonların gelişimi gibi ek morbiditeleri azaltabileceği düşünülmektedir.

CMV pnömonisinde birinci basamak tedavide IV gansiklovir önerilir (12 saatte bir 5 mg/kg). Optimum tedavi dozunun altında, klinik tedavinin başarısızlığı ve direnç gelişimi riski artar. Gansiklovir nefrotoksiktir ve nötropeniye neden olabilir, böbrek fonksiyonları ve tam kan sayımı düzenli aralıklarla tekrarlanmalıdır. Lökopeni geliştiğinde tedavi değişikliği, tedavinin kesilmesi veya doz ayarlamasından ziyade öncelikle granülosit koloni stimüle edici faktör (GCSF) başlanarak takibe devam edilir (41).

Solid organ nakli alıcılarında yürütülen VICTOR çalışmasına göre, oral valgansiklovir ve intravenöz gansiklovir tedavisinin dokuya invaziv CMV hastalığı olan hastalarda uzun vadeli sonuçlarının benzer olduğu gösterilmiştir (41). Hayatı tehdit etmeyen CMV enfeksiyonlarında hastanede kalış süresini azaltabilecek ve intravenöz tedavi ile ilişkili enfeksiyöz ve vasküler komplikasyonları en aza indirebilecek oral kullanım seçeneği nedeni ile valgansiklovir (12 saatte bir 900 mg) tercih edilebilir. Ayrıca IV gansiklovir tedavisine yanıt veren hastaların idame tedavisinde de valgansiklovir düşünülebilir. Foskarnet ve sidofovir CMV tedavisinde alternatif seçeneklerdir (41).

Varicella Zoster

Varicella zoster birincil enfeksiyondan sonra nöral ganglionlarda yaşam boyu latent kalabilen bir virüsdür. Bu nedenle solid organ nakli sonrasında mutlaka profilaksi kullanılması önerilir, profilaksi uygulanmayan alıcıların %70’inde enfeksiyon gelişebilir. Bilateral retikülodüler infiltrasyonlar ile birlikte veziküler döküntüleri olan hastalarda ampirik tedavinin varicella zoster virüsünü kapsayacak şekilde genişletilmesi

önerilmektedir. Başlangıç ampirik tedaviye 8 saatte bir 10-15 mg/kg IV asiklovir eklenir (42).

KAYNAKLAR

1. Harpaz R, Dahl RM, Dooling KL. Prevalence of immunosuppression among US adults, 2013. *JAMA* 2016; 316(23): 2547-48.
2. Di Pasquale MF, Sotgiu G, Gramegna A, Radovanovic D, Terraneo S, Reyes LF, et al. Prevalence and etiology of community-acquired pneumonia in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2019 24; 68(9): 1482-93.
3. Fishman JA. Infection in Organ Transplantation. *Am J Transplant* 2017; 17: 856-79.
4. Evans SE, Ost DE. Pneumonia in the neutropenic cancer patient. *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21: 260-71.
5. Girmenia C, Busca A, Candoni A, Casero S, Luppi M, Nosari AM, et al. Breakthrough invasive fungal diseases in acute myeloid leukemia patients receiving mould active triazole primary prophylaxis after intensive chemotherapy: An Italian consensus agreement on definitions and management. *Med Mycol* 2019; 57: 127-37.
6. Lionakis MS, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Breakthrough Invasive Mold Infections in the Hematology Patient: Current concepts and future directions. *Clin Infect Dis* 2018; 67: 1621-30.
7. Fishman JA, Gans H, AST Infectious Diseases Community of Practice. P. jiroveci in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019; 33: e13587.
8. Herrera S, Husain S. Early diagnosis of fungal infections in lung transplant recipients, colonization versus invasive disease? *Curr Opin Organ Transplant* 2018; 23: 381-7.
9. Lemonovich TL. Mold Infections in Solid Organ Transplant Recipients. *Infect Dis Clin North Am* 2018; 32: 687-701.
10. Fishman JA, Hogan JI, Maus MV. Inflammatory and Infectious Syndromes Associated With Cancer Immunotherapies. *Clin Infect Dis* 2019; 69: 909-20.
11. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018; 378: 158-68.
12. Ghez D, Calleja A, Protin C, Baron M, Ledoux MP, Damaj G, et al. Early-onset invasive aspergillosis and other fungal infections in patients treated with ibrutinib. *Blood* 2018; 131: 1955-59.
13. Sen P, Wilkie AR, Ji F, Yang Y, Taylor IJ, Velazquez-Palafox M, et al. Linking indirect effects of cytomegalovirus in transplantation to modulation of monocyte innate immune function. *Sci Adv* 2020; 6: eaax9856.
14. Di Pasquale MF, Sotgiu G, Gramegna A, Radovanovic D, Terraneo S, Reyes LF, et al. Prevalence and Etiology of Community-acquired Pneumonia in Immunocompromised Patients. *Clin Infect Dis* 2019; 68: 1482-93.
15. Naidoo J, Wang X, Woo KM, Iyriboz T, Halpenny D, Cunningham J, et al. Pneumonitis in patients treated with Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35: 709-17.
16. Gonzalez C, Johnson T, Rolston K, Merriman K, Warneke C, et al. Predicting pneumonia mortality using CURB-65, PSI, and patient characteristics in patients presenting to the emergency department of a comprehensive cancer center. *Cancer Med* 2014; 3(4): 962-70.
17. Rossen JWA, Friedrich AW, Moran-Gilad J, ESCMID Study Group for Genomic and Molecular Diagnostics (ESGMD). Practical issues in implementing whole-genome-sequencing in routine diagnostic microbiology. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24: 355-60.

18. Kunihiro Y, Tanaka N, Kawano R, et al. Differential diagnosis of pulmonary infections in immunocompromised patients using high-resolution computed tomography. *Eur Radiol* 2019; 29: 6089-99.
19. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Executive Summary: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 433-42.
20. Lionakis MS, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Breakthrough Invasive Mold Infections in the Hematology Patient: Current Concepts and Future Directions. *Clin Infect Dis* 2018; 67: 1621-30.
21. Maschmeyer G, Donnelly JP. How to manage lung infiltrates in adults suffering from haematological malignancies outside allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2016; 173: 179-89.
22. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 200(7): e45-e 67.
23. Murali S, Marks A, Heeger A, et al. Pneumonia in the Immunocompromised Host. *Semin Roentgenology* 2021;57:90-104.
24. Ramirez JA, Musher DM, Evans SE, Dela Cruz C, Crothers KA, Hage CA, et al. Treatment of Community-Acquired Pneumonia in Immunocompromised Adults: A Consensus Statement Regarding Initial Strategies. *Chest* 2020; 58(5): 1896-11.
25. Villafuerte D, Aliberti S, Soni NJ, Faverio P, Marcos PJ, Wunderink RG, et al. Prevalence and risk factors for Enterobacteriaceae in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Respirology* 2020; 25(5): 543-51.
26. Restrepo MI, Babu BL, Reyes LF, Chalmers JD, Soni NJ, Sibila O, et al. Burden and risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* community-acquired pneumonia: a multinational point prevalence study of hospitalised patients. *Eur Respir J* 2018; 52(2): 1701190.
27. Restrepo A, Clark NM; Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation. *Nocardia* infections in solid organ transplantation: Guidelines from the Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation. *Clin Transplant* 2019; 33(9): e13509.
28. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikos G, Groll AH, Skiada A, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* 2017; 102(3): 433-44.
29. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62(4): e1-50.
30. Aslam S, Rotstein C; AST Infectious Disease Community of Practice. *Candida* infections in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019; 33(9): e13623.
31. Neofytos D, Steinbach WJ, Hanson K, Carpenter PA, Papanicolaou GA, Slavin MA. American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series, #6: Management of Invasive Candidiasis in Hematopoietic Cell Transplantation Recipients. *Transplant Cell Ther* 2023; 29(4): 222-7.
32. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Playford G, Reboli AC, Rex JH, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis* 2012; 54(8): 1110-22.
33. Arastehfar A, Carvalho A, Houbraken J, Lombardi L, Garcia-Rubio R, Jenks JD, et al. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis: from basics to clinics. *Stud Mycol* 2021;100: 100115.

34. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016
35. Maertens JA, Rahav G, Lee DG, Ponce-de-León A, Ramírez Sánchez IC, Klimko N, et al.; study investigators. Posaconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive aspergillosis: a phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2021; 397(10273): 499-509.
36. Dodds-Ashley E. Management of drug and food interactions with azole antifungal agents in transplant recipients. *Pharmacotherapy*. 2010; 30(8): 842-54.
37. Dadwal SS, Hohl TM, Fisher CE, Boeckh M, Papanicolaou G, Carpenter PA et al. American Society of Transplantation and Cellular Therapy Series, 2: Management and Prevention of Aspergillosis in Hematopoietic Cell Transplantation Recipients. *Transplant Cell Ther* 2021; 27(3): 201-11.
38. Ramirez JA, Musher DM, Evans SE, Dela Cruz C, Crothers KA, Hage CA, et al. Treatment of Community-Acquired Pneumonia in Immunocompromised Adults: A Consensus Statement Regarding Initial Strategies. *Chest* 2020; 158(5): 1896-911.
39. Wieruszewski PM, Barreto JN, Frazee E, Daniels CE, Tosh PK, Dierkhising RA et al. Early Corticosteroids for Pneumocystis Pneumonia in Adults Without HIV Are Not Associated With Better Outcome. *Chest* 2018; 154(3): 636-44.
40. Weyant RB, Kabbani D, Doucette K, Lau C, Cervera C. Pneumocystis jirovecii: a review with a focus on prevention and treatment. *Expert Opin Pharmacother* 2021; 22(12): 1579-92.
41. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. Transplantation Society International CMV Consensus Group. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation* 2018; 102(6): 900-3
42. Mirouse A, Vignon P, Piron P, Robert R, Papazian L, Géri G, et al. Severe varicella-zoster virus pneumonia: a multicenter cohort study. *Crit Care* 2017; 21(1): 137.

TRANSPLANTASYON SONRASI AKCİĞER ENFEKSİYONLARI

Dr. Öğr. Üyesi Damla Serçe Unat¹, Doç. Dr. Mine Gayaf²

¹SBÜ, İzmir Tıp Fakültesi
²SBÜ, İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

GİRİŞ

Organ nakli konusunda bilinçlenmenin artması, daha başarılı preoperatif, operatif ve postoperatif yaklaşımlar organ naklini artırmıştır. Bu nedenler, organ nakli alıcı sayısını artırmış ve yaşam sürelerindeki uzama ile enfeksiyonları daha çok görmemize neden olmuştur.

Akciğer enfeksiyonlarının hızla kliniği kötüleştirebilmesi nedeniyle transplantasyon sonrası profilaksi ve aşılama, enfeksiyonlardan korunmanın temelini oluşturmaktadır. Klinik ve radyolojik olarak organ nakli alıcılarında enfeksiyonlar ve non-enfeksiyöz akciğer tutulumları benzerlik gösterdiğinden tanı da zor konulabilmektedir. Tüm bu nedenlerle transplantasyon sonrası gelişen akciğer enfeksiyonlarının yönetimi, transplantasyon öncesinden başlayan korunma yöntemlerini de içeren ve uzun yıllar hassasiyet gerektiren karmaşık bir durumdur.

Transplantasyon sonrası her dönemde birçok farklı etkenin solunum yolu enfeksiyonu nedeni olabilmesi etkenin belirlenmesini zorlaştırmaktadır. Etkenlerin süre ile ilişkisi değerlendirildiğinde; *sitomegalovirüs (CMV)* ve *herpesvirüs (HSV)* enfeksiyonlarının ilk 50 günde pik yaptığı fakat tüm süreç boyunca görülebildiği, solunum yolu virüslerinin (*influenza, parainfluenza, respiratuar sinsityal virüs, rhinovirus vb.*) transplantasyon sonrası 1 yıl boyunca daha çok görüldüğü gösterilmiştir. *Aspergillus spp.* enfeksiyonlarının ilk 5 ay boyunca daha çok görüldüğü belirtilirken, *Pneumocystis* enfeksiyonlarının 50-350 gün arasında, *Enterococcus spp.* enfeksiyonlarının ilk 180 günde daha çok görüldüğü gösterilmiştir. Ayrıca yapılan organ transplantasyonun çeşidi de etkenin enfeksiyona neden olma süresini etkileyebilmektedir. Örneğin; *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterobacteriaceae* kalp nakillerinden sonra genellikle ilk 1 ay içerisinde, akciğer ve böbrek alıcılarında genellikle 1 yıllık süre zarfında solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmaktadır (1).

BAKTERİYEL ENFEKSİYONLAR

Bakteriyel enfeksiyonlar, organ nakli alıcılarında en çok görülen enfeksiyon tipidir. Patolojik alt yapısı hala tam aydınlatılamamış olmasına rağmen, geç mortalitenin en sık sebebi olan kronik rejeksiyonun en önemli sebebi bakteriyel enfeksiyonlardır (2,3). Denver ve ark.'larının yaptığı çalışmada solid organ transplantasyonu (SOT) olan hastalar bir

yıl boyunca enfeksiyon geçirilmesi açısından incelenmiş, bakteriyel enfeksiyon gelişen 273 hastanın 143 'ünde (%52) solunum yolu enfeksiyonları geliştiği gösterilmiştir. Bu hastalar da böbrek ve akciğer nakli baskın gruptur (1).

Göğüs hastalıkları açısından önemli olan nokta, kolonizasyonu önleyebilmek, kolonizasyon aşamasında enfeksiyon oluşmadan tanıyı koyabilmek ve toplum kökenli enfeksiyonların aksine bu hasta grubunda etkeni tespit edebilmektir. Bakteriyel kolonizasyon, solunum yolu enfeksiyonu tanısını destekleyen klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgular olmadan solunum yolu örneklerinden bakteri izolasyonudur. Solunum yolunun bakteriyel enfeksiyonu ise, bakteri izolasyonu ile birlikte öksürük, balgam, nefes darlığı, ateş, lökositoz ve C reaktif protein ve prokalsitonin yüksekliği gibi solunum yolu enfeksiyonunu destekleyen bulguların eşlik etmesidir. Bakteriyel kolonizasyon aşamasında da immüsuprese olan bu hastaların enfeksiyon varmış gibi tedavisinin yapılması önerilmektedir (2,4).

Trakeobronşit ve Pnömoni

Yukarıda tanımı yapılan enfeksiyon bulgularına radyolojik bulgular eşlik ediyor ise pnömoni, etmiyor ise trakeobronşit olarak değerlendirilir. Bakteriyel solunum yolu enfeksiyonları her zaman doğrudan mortalite ve morbidite sebebi olmasa da, rejeksiyon, bronşiolitis obliterans (BO) gibi komplikasyonlara neden olarak erken ya da geç dönemde ciddi sorunlara yol açmaktadır (5).

Yapılan çalışmalara göre SOT' ları arasında akciğer naklinin daha yüksek enfeksiyon oranına sahip olduğu gösterilmiştir (6,7). Bu durumdan enfeksiyon ajanlarına maruziyet, immüsupresif ajanlar ve konak savunmasındaki değişiklikler sorumludur. Alıcının preoperatif dönemdeki nazofaringeal florası, genetik özellikleri, transplantasyon sonrası dönemde çevresel maruziyetler bakteriyel enfeksiyonlara neden olmaktadır. Ayrıca, akciğer transplantasyonunda donörün kendi alt solunum yolu florası ve postoperatif anatomik değişiklikler de solunum yolu enfeksiyonları üzerinde etkilidir. Bu anatomik değişiklikler nedeni ile oluşan azalmış öksürük refleksi ve mukosilyer klerens, bronş stenozu, lenf drenajındaki bozukluklar trakeobronşit ve pnömoni riskinde belirgin artışa neden olur (5).

Transplantasyon sonrası erken dönemde beta-laktam/aminoglikozid ya da beta-laktam/kinolon grubu kombinasyonu kullanılmalıdır. Hastane kaynaklı pnömonide ise antipsödomonal etkinliğe sahip olan sefepim, piperasillin-tazobaktam veya meropenem ile kinolon kombinasyonu seçilebilir. Ünite de sık metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) görülen ya da katater gibi predispozan nedenlerle MRSA riski yüksek hastalarda linezolid (600 mg/12 saatte bir) ya da vankomisin (20 mg/kg/12 saatte bir) verilmelidir. Ampirik tedavi planlanmasında önemli olan belirleyiciler arasında hastane ya da nakil yapılan merkezdeki etken ve direnç dağılımıdır. Pnömoni ile takip edilen hastalardan alınan balgam, kan, bronkoalveolar lavaj (BAL) örneklemeleri ile kültür sonucuna göre tedavi değişikliğine gidilmelidir. Transplantasyon sonrası altı aydan fazla zaman geçmiş, bir ay içinde yatış öyküsü bulunmayan ve toplum kökenli pnömoni tanısı konulan hastalarda tedavi moksifloksasin 400 mg/gün veya levofloksasin 750 mg/gün

veya seftriakson 2 g/gün ve azitromisin 500 mg/gün olarak planlanabilir. Burada dikkat edilmesi gereken husus ise influenza riskidir. İnfluenza salgını varsa oseltamivir 75 mg eklenmelidir (4).

Tüberküloz

Özellikle ülkemizde tüberküloz (TB), immünsüprese bireylerde önemli bir enfeksiyon hastalığıdır. Her ne kadar aşılama, takip ve tedavi protokolleri ile oldukça başarılı bir yol alınsa da hem bireysel, hem de toplumsal olarak önemli bir halk sağlığı sorunudur. Transplant alıcılarında, risk faktörü olmayan kişilere göre TB enfeksiyonunun, hastalığa dönüşme riski 70-300 kat daha fazladır (8). Bu kişilerde tüberkülin deri testi 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir ve latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE) tespit edildiğinde tedavi başlanmalıdır. Bağışıklığı baskılanmış bireylerde, LTBE tedavisi için 9 ay boyunca 5 mg/kg/gün izoniyazid tedavisi önerilmektedir. Nakil hastalarında TB olgu tanımları, tedavi ilkeleri, ilaç rejimleri ve tedavinin izlemi standart rehberlere göre yapılır. Ancak bu hastalarda klinik ve radyolojik bulguların gizlenebileceği de unutulmamalıdır. Taiwan 'da yapılan bir çalışmada, SOT yapılan 476 adet tüberküloz hastası incelenmiş. Hastaların %51'inde pulmoner tüberküloz, %16'sında ekstrapulmoner tüberküloz, %33 'ünde yaygın tüberküloz hastalığı saptanmıştır. Bu hastalarda akciğer dışı tüberkülozun atlanmaması gerektiği ve tüberkülozla eş zamanlı diğer fırsatçı patojenlerin de görülebileceği vurgulanmıştır (9). TB tedavisi sırasında ilaç etkileşimi nedeniyle, nakil sonrası organ reddini önlemeye yönelik kullanılan bağışıklığı baskılayıcı ilaçların kan düzeyi azalacağından bu ilaçların dozları artırılmalıdır ya da ilaç etkileşimine yol açan TB ilacı (genellikle rifampisin) yerine uygun ilaç (rifabutin) seçilmelidir (10).

Nokardiyoz

Nocardia; actinomycetesler içinde, aerobik, katalaz pozitif, gram pozitif bir basildir. Klasik olarak pulmoner (en yaygın) ve primer kutanöz enfeksiyon yer alır. İmmünsüprese olmayan bireylerde görülse de, tipik olarak, öncelikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastaları etkileyen fırsatçı bir patojendir (11).

Solunum şikayetleri olmadan konstitüsyonel semptomlar tek başına hastalık belirtisi olabileceği gibi; nefes darlığı, kuru veya produktif öksürük, hemoptizi, ateş, kilo kaybı, asteni gibi semptomlar görülebilir (12).

Radyolojik olarak genellikle nodüller, retikülönodüler infiltrasyonlar görülse de, ampiyeme kadar geniş yelpazede radyolojik bulguları olabilir. Üst loblar daha belirgin tutulur. Bu da tanıda tüberküloz, fungal enfeksiyon ve malignitelerden ayırt edilmesini gerektirmektedir (13). İki haftaya kadar süren uzun inkübasyon periyodu nedeniyle, gram inceleme ve uygun besiyeri gibi durumlar açısından klinik şüphe halinde mikrobiyoloji uzmanları bilgilendirilmelidir (14).

Pulmoner nokardiyoz tedavisinde hafif ve orta dereceli tutulumlarda günde 3-4 doza bölünmüş şekilde trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) (15 mg/kg/gün) veya alternatif olarak imipenem (6 saatte bir 500 mg) ve amikasin (10-15 mg/kg/gün) veya seftriakson (12 saate bir 2 gr) veya linezolid (12 saatte bir 600 mg) verilebilir. Daha

Tablo 1. Pulmoner Nokardiyoz Tedavisi

	Birincil Tedavi	Alternatif Tedavi	Süre
Hafif-Orta Dereceli Tutulum	Trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) (15 mg/kg/gün) – günde 3,4 doza bölünmüş	Imipenem (6 saatte bir 500 mg) + amikasin (10-15 mg/kg/gün)/seftriakson (12 saatte bir 2 gr) / linezolid (12 saatte bir 600 mg)	6 – 12 Ay
Ciddi Dereceli Tutulum	Imipenem (6 saatte bir 500 mg) + amikasin (10-15 mg/kg/gün)	Imipenem (6 saatte bir 500 mg) + amikasin (10-15 mg/kg/gün)/ TMP-SMX ya da alternatif olarak linezolid	

ciddi tutulumlarda ise imipenem ve amikasin veya TMP-SMX ya da alternatif olarak linezolid tedavisi verilebilir (15).Tedavi süresi ile ilgili net veriler olmamakla birlikte 6-12 aylık tedavi önerilir. Tedavi seçenekleri ve süreleri **Tablo 1**'de verilmiştir. 700'den fazla SOT hastanı içeren 13 çalışmanın incelendiği bir sistematik derlemede TMP-SMX profilaksisi alan grupta belirgin ölçüde nokordiyaz riskinin azaldığı gösterildi (16).

Nokardiyozlu SOT alıcıları arasında yaklaşık %5'lik bir nüks oranı rapor edilmiştir; bu oran bazen ikincil profilaksi uygulananlarda da ortaya çıkmaktadır. Bu yüzden sekonder profilaksi amacıyla TMP- SMX kullanımı da halen tartışmalıdır (17).

TRANSPLANTASYON SONRASI FUNGAL ENFEKSİYONLAR

Funguslar, doğada birçok alanda bulunan, küf ve mayalar olmak üzere iki ana gruptan oluşan ökaryotik canlılardır. İnsan vücudunda funguslara karşı savunmada temel olarak T helper-1 aracılı hücresel immunité sorumlu gösterilse de, antikorların da bu savunmada yeri olduğu tanımlanmıştır (18). Transplantasyon sonrası T hücre aktivitesindeki baskılanma fırsatçı fungal enfeksiyonların görülmesini artırmaktadır. Pulmoner enfeksiyonlar geliştiğinde, immün sistemi baskılanmış bireyler genellikle akut ve daha şiddetli solunum semptomları geliştirir. Eşlik eden diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, TB, kistik fibrozis ve influenza fungal enfeksiyon riskini artırmaktadır (19). Bunların dışında rejeksiyon ve buna bağlı immünsüpresif ajan kullanımında artış, diyaliz ya da benzeri invaziv işlemler gibi faktörler transplant alıcılarında diğer enfeksiyonları artırdığı gibi fungal enfeksiyonları da artırmaktadır.

Aspergilloz

Aspergillus spp., adını aseksüel sporlar taşıyan morfolojik yapıdan alan, aspergillum adı verilen bir küf mantarı cinsidir. Doğada hava, bitkiler, toprak, baharatlar, besinler gibi birçok alanda bulunabilir (20). Transplant alıcılarında en çok görülen küf mantarı etkenidir. Ölümcül akciğer enfeksiyonlarına sebep olmaktadır. *A. fumigatus* izole edilen en yaygın türdür (%73) ve invaziv aspergilloz (İA) vakalarının çoğu (%74-%78) akciğerlerle sınırlıdır (21).

Trakeobronşiyal aspergilloz genellikle enfeksiyöz ve obstrüktif bulgular gösterir. Ateş, nefes darlığı, boğaz ve göğüs ağrısı en çok görülen semptomlardır. Nadir görülmekle birlikte siyah trakeal plaklar ve ülserler görülebilir (22). Plakların büyümesine bağlı obstrüktif bulgular, wheezing, atelektatik akciğer alanları, hatta asfiksiye kadar gidebilmektedir. Tutulum yerine göre trakeal ve endobronşiyal yumuşak doku alanları olabileceği gibi, radyolojik olarak bilateral alt loblarda daha belirgin infiltrasyon alanları ya da atelektatik alanlar görülebilir (23). %40'a varan mortalite oranına sahiptir. Tedavide mold-aktif triazololler (posakonazol, vorikonazol ve izavukonazol), inhale ve/veya intravenöz amfoterisin-B ve seçilmiş vakalarda havayolunun bronkoskopik debridmanı önerilmektedir (24).

Semptomları öksürük, ateş, göğüs ağrısı gibi pnömöni belirtileri ile benzerdir. Hastalık kan damarları ile yayılır, invaziv formda dispne, hipoksi gibi bulgular ortaya çıkabilir. *Aspergillus spp.* tipik olarak rutin besiyerlerinde büyür, ancak mantarlara özgü besiyerlerinin kullanılması üreme olasılığını artırabilir. Kolonizasyonu risk altındaki popülasyonlarda bile yaygın olduğundan, steril olmayan bölgelerden alınan örneklerdeki üremeler dikkatle yorumlanmalıdır. Ayrıca profilaksi veya önceki tedaviler, kültür verimini azaltabilir (25).

Transplant alıcısı hastalarda aspergillozun erken tanısında serum galaktomannan (GM) ölçümünün kullanımı ile ilgili veriler kısıtlıdır. Hatta kemik iliği nakli alıcılarında yanlış pozitiflikler verebileceği de gösterilmiştir. BAL sıvısında GM ölçümü ile ilgili veriler de benzer şekilde olup, yanlış pozitiflik özellikle akciğer transplantasyonu olan hastalarda görülebilir (21,26). 1-3-β-D-Glucan patojenik mantarların hücre duvarlarında bulunan spesifik olmayan bir belirteçtir. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile tespit yöntemi GM' de olduğu gibi lavaj örneğindeki duyarlılığı kandan daha yüksek olsa da hala kesin tanı yöntemleri değildir (27). Asit-Schiff veya metenamin gümüş boyası ile alınan doku örneklerinde dar açı ile dallanan septalı hiflerin doku invazyonunun gösterilmesinin kesin tanısal değeri vardır (28).

Resitra çalışmasında transplant alıcısı olan 156 İA hastası tanımlanmış ve aspergilloz enfeksiyonu için risk faktörleri belirlenmiştir. Çalışmaya göre transplantasyon sonrası ilk üç ay içinde risk faktörleri; vazoaktif ajanların kullanımı, yoğun bakım ünitesinde uzun süreli kalış, hemodiyaliz gerektiren böbrek yetmezliği, CMV hastalığı veya bir bakteriyel enfeksiyon atağı olarak saptanmış.3 aydan daha uzun süreli risk faktörleri ise ileri yaş, böbrek yetmezliği, CMV hastalığı, bakteriyel enfeksiyon, kronik greft reddi ve immünsüpresif ilişkili neoplazm olarak belirtilmiştir (29). Vorikonazol halen tercih edilen antifungal olmaya devam etmektedir, ancak izavukonazol ve posakonazol benzer etkinliğe ve daha az toksisiteye sahiptir. Kombinasyon tedavisi yaygın enfeksiyonda ve şiddetli immünsüpresyonda kullanılır .Karaciğer yetmezliği olanlarda Amfoterisin-B tercih edilebilir (18,21).

Kriptokokoz

Pulmoner kriptokokoz, *Cryptococcus neoformans* veya *Cryptococcus gattii* kompleksinin neden olduğu invaziv akciğer mikozunu tanımlar. Kuş dışkısı ile temas bilinen tipik

öyküdür, maya hücrelerinin veya basidiosporların solunması yoluyla ortaya çıkan akciğer enfeksiyonudur. Yanlışlıkla akciğer kanseri olarak teşhis edilerek tedavide gecikmeye yol açabilir.

Ateş, öksürük, nefes darlığı, kilo kaybı semptomlarına neden olur. Nörotropik bir etken olması dolayısıyla sıklıkla meningoensefalite yol açar. Bu yüzden akciğer ve santral sinir sistemi bulguları sıklıkla birlikte görülür .

Pulmoner nodül, pulmoner kriptokokozda en sık görülen radyografik bulgudur. Konsolidasyon da görülebilir. Retiküler, nodüler patern nadirdir. Nodüllerin kavitasyonu, bağışıklığı baskılanmış hastalarda, bağışıklığı yeterli olan hastalara göre önemli ölçüde daha yaygındır. Plevral efüzyon nadir olup, %10 kadar meydana gelir; ancak tek akciğer bulgusu da olabilir (29).

Tanının temeli, histopatolojiye, kültüre dayalı yöntemlere ve kriptokokal antijen testine dayanır. Transbronşiyal biyopsi ile alınan akciğer dokusu örnekleri, kriptokokal akciğer lezyonunun periferik yerleşimli olması nedeniyle en uygun örnek türleridir. Santral sinir sistemi de sıklıkla eşlik ettiğinden, pulmoner kriptokokozlu tüm hastalarda beyin omurilik sıvısı örneklenmeli ve uygun beyin görüntülemesi yapılmalıdır (30).

Tedavi; indüksiyon, konsolidasyon ve idameden oluşmaktadır. İndüksiyon en az 2 hafta boyunca lipozomal amfoterisin B (0.7-1 mg/kg) ve flusitozin (100 mg/kg) ile yapılır. Konsolidasyon aşamasında ise 8 hafta süreyle oral flukonazol (400-800 mg/gün) uygulanır. İdame tedavisinde , oral flukonazol (200-400 mg/gün) en az 6 ila 12 ay süreyle verilir (31).

Mukor

Mukormikoz, *Rhizopus*, *Mucor* ve *Lichtheimia*'nın yer aldığı *Mucorales* familyasının neden olduğu sıklıkla ölümcül bir mantar enfeksiyonudur. Sporların inhalasyonu, aspirasyonu ya da hematogen yolla yayılımı ile akciğerler etkilenir. Patogenezinde konakçı reseptörleri (GRP78) ve sinyal yollarının (EGFR aktivasyon kademesi) yanısıra, *Mucorales* tarafından istila için kullanılan adezinlere odaklanılmaktadır. Ayrıca, demir homeostazı ile mikotoksinlerin doku invazyonu ilişkisi halen araştırılmaktadır (32). Ateş en sık belirtidir. Öksürük, göğüs ağrısı ve nefes darlığı eşlik eder. Radyolojik olarak nodül, konsolidasyon, kavite, buzlu cam lezyonu, plevral efüzyon, ateletazi, halo işareti vb. görülebilir.

Histopatoloji ve kültür altın standart tanı yöntemidir. Fakat son zamanlarda moleküler bazlı teşhis yöntemleri de geliştirilmiştir. Hastalık riski taşıyan, bağışıklığı baskılanmış hastalardan alınan BAL numunelerindeki mukorları saptamak için PCR ve yüksek çözünürlüklü erime analizleri valide edilmiştir (33). Nadir görülen ve ölümcül seyreden bir hastalık olması, alt tipleri arasında antifungal direnç farklılıkları görülmesi nedeniyle tedavi konusunda verileri kısıtlıdır. Nefrotoksisitenin daha az olması ve azollere karşı olan direnç farklılıklarından dolayı tedavide amfoterisin B tercih edilir. Azollerle kombine ya da devamlılık halinde kullanıldığı vakalar da vardır (32).

Pneumocystis Jirovecii

Pneumocystis jirovecii pnömonisi (PJP), immünsuprese hastalarda ateş, öksürük, nefes darlığı hatta solunum yetmezliğine neden olabilen fırsatçı bir patojendir. Bağışıklık sistemi normal olan kişilerde asemptomatik akciğer kolonizasyonu olabilir ve bu kişiler immünsuprese bireyler için asemptomatik taşıyıcılar haline gelebilirler.

Tip I alveolar epitelyuma bağlanarak etki eder. *Pneumocystis*'in alveollere yapışması, yaygın alveolar hasarın tek nedeni değildir; daha ziyade, hipoksiye ve muhtemelen solunum yetmezliğine yol açan, önemli akciğer hasarına ve bozulmuş gaz değişimine neden olan konağın inflamatuvar tepkisidir (34).

PJP için en riskli dönem transplantasyon sonrası ilk 6 aylık dönemdir. Bu nedenle profilaksi verilmiştir. Fakat bu durum, profilaksi kesilen hastalarda ikinci yılda PJP görülme sıklığının artmasına neden olmuştur (35).

İn vitro kültür ortamında üremez. Tanı için altın standart, alt solunum yolu örneklerinin mikroskopik boyama incelemesi ile karakteristik kistlerin veya trofoblastların görülmesidir. Son yıllarda PJP'nin rutin tanısı için gerçek zamanlı PCR önerilmektedir (36).

Birinci basamak ajan ve tedavi seçeneği yüksek dozlarda TMP-SMX (15-20 mg/kg/gün TMP bileşeni, üç veya dört doza bölünmüş) veya alternatif olarak pentamidin veya primakin ve klindamisin kullanılır (35).

VİRAL ENFEKSİYONLAR

Özellikle COVID-19 pandemisinden sonra viral enfeksiyonların immünsüprese hastalardaki ölümcül etkisi çok gündem olmuştur. Hücresel bağışıklığın oldukça önemli olduğu viral enfeksiyonlar; SOT ve hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) olan hastalarda hızla ilerleyerek ölümcül akciğer enfeksiyonlarına yol açabilmektedir.

CMV

Özellikle myeloid hücrelerde uzun süre hayatta kalabilmesi ile özgün bir virüstür. *CMV*, *betaherpesvirus* ailesine dahil özellikle akciğer nakli sonrası hastalarda sık pnömoniye yol açan bir etkidir. Enfeksiyonun ağırlığı immün yanıtın durumuna ve viral yüke bağlı olarak hafif bir grip benzeri tablodan, son organ hasarına yol açabilen ağır bir enfeksiyon tablosunda yol açabilir (37-39).

CMV, SOT ve HKHN sırasında bulaşabilmektedir. Özellikle seronegatif alıcı ve seropozitif donör varlığı durumunda enfeksiyon riski en fazladır. Bu durum primer enfeksiyon olarak tanımlanmaktadır. Öte yandan riski daha az olmakla birlikte seropozitif alıcı varlığında reaktivasyon enfeksiyonu şeklinde de hastalık görülebilmektedir (40). Primer *CMV* enfeksiyonu öncelikli olarak transplantasyon yapılan organda enfeksiyona neden olur, ancak viral replikasyon engellenemezse bulunduğu organdan sistemik yayılıma neden olabilir. Böbrek, karaciğer ve akciğer nakillerinde bulunduğu organda enfeksiyona yol açmanın yanı sıra enterit, retinit, meningoensefalit gibi enfeksiyonlara yol açar (41).

Akciğer transplantasyonundan sonra alıcılarda pnömoni gelişme riski, profilaksi olmaksızın, %55-90 arasında olduğu yayınlarda gösterilmiştir (5). Bu nedenle akciğer nakli alıcılarında profilaksi uygulanması gerekmektedir. Seropozitif donörden organ alan hastalarda profilaksi uygulanır. Profilakside günde bir kez 5 mg/kg gansiklovir ya da günde bir kez oral valgansiklovir 900 mg verilir. Tedavinin en az 6 ay boyunca sürmesi önerilmektedir. Fakat bu ilaçlar ile böbrek yetmezliği (renal tübüler hasar), pansitopeni, gastrointestinal yan etkiler gibi sorunlar görülebilmekte ve başka ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır (3). Bu iki ajanın yanısıra son dönemde letermovir ile ilgili pek çok çalışma yapılmaktadır. Ancak letermovir kullanımında *Herpes simplex virus* ve *Varicella* için ayrı profilaksi kullanımı gerekmektedir (42).

SOT alıcılarında profilaktik tedavi uygulanırken HKHN alıcılarında düzenli viral kan *CMV* düzeyi ölçülerek önleyici tedavi yapılması klinik pratikte sıkça kullanılmaktadır (39).

Hastalığa özgü bir klinik bulgu olmamakla birlikte ateş, öksürük, yeni gelişen nefes darlığı, hipoksemi ve takipne görülmektedir (43). Tanıda radyolojik görüntüleme oldukça önemlidir. En sık görülen patoloji bilateral yaygın buzlu cam şeklindedir ve hastaların %65-70 'inde bulunur. İkinci sırada ise küçük pulmoner nodüller gelmektedir, bu görünüm özellikle PJP ile karışabilmektedir. Ayrıca konsolidasyon, bronşektazi de literatürde bildirilmiştir (44).

Tomografi dışında *CMV* spesifik IgM pozitifliği ya da IgG titresinde 4 kat artış seropozitif olarak kabul edilmektedir. Ancak, klinik pratikte *CMV* DNA'nın PCR ile kan ya da BAL'da saptanması kullanılmaktadır. BAL *CMV* PCR sonuçlarının pnömoni tanısında özgül ve duyarlı olduğu ortaya konulmuştur (45).

Standart tedavide günde iki kez 5 mg/kg gansiklovir uygulamasıdır. Başlangıç gansiklovir tedavisinden sonra idame tedavisinde valgansiklovir uygulanır. Valgansiklovir tedavisinin yan etki profili daha az iken, etkinliği gansiklovir'den daha düşüktür. Valasiklovir tedavisinin gansiklovir kadar etkin olduğu saptanırken lökopeni riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Asiklovir en etkisiz tedavi ajanı iken yan etki konusunda en avantajlı ilaçtır (37). Gansiklovir dirençli hastalarda ise, maribavir ve letermovir denenmektedir. Ayrıca *CMV*'ye spesifik T hücre transferi de deneysel olarak gündeme gelmektedir (40). Antiviral tedaviyle kombine edilen bir başka tedavi de *CMV* spesifik IgG tedavisidir. Bu tedavinin klinik yanıtı arttırdığı gösterilmiştir (46).

COVID-19

Koronavirus ailesinden olan ve pandemiye yol açan COVID-19 virüsü, SOT ya da HKHN alıcılarında hayatı tehdit eden enfeksiyonlara yol açmaktadır. Mortalite oranları SOT alıcılarında %30'a kadar ulaşabilmektedir. Mortalite için risk faktörleri genel popülasyondaki risk faktörleri ile benzerdir. İleri yaş, obezite, diyabetes mellitus, kronik böbrek ve karaciğer yetmezliği, altta yatan akciğer hastalığı gibi faktörler *COVID-19* enfeksiyonunda mortalite riskini arttırmaktadır (47).

Transplant alıcı ve vericisinin son 48 saat içinde nazofaringeal *COVID-19* PCR sonucunun negatif olması gerekmektedir. Bunun dışında bir tanı metodu ya da profilaktik bir tedavi önerilmemektedir (47).

COVID-19 tedavisinde antiviral tedaviler arasında etkinliği kanıtlanan tedavi yoktur. Ancak kortikosteroid ve plazma tedavilerinin etkin olduğu gösterilmiştir. *COVID-19* aşılarının ise SOT ya da HKHN alıcılarında güvenle kullanılabilirdiği ve etkinliği düşük olsa da kullanılması gerektiği belirtilmiştir (47).

Diğer Viral Pnömoniler

Transplantasyon yapılan hastalarda *HSV*, *VZV* enfeksiyonları *CMV*'den sonra en sık görülen enfeksiyonlardır. Bunlar dışında *Adenovirüs*, *İnsan Metapnömovirus*, *Rinovirus*, *Respiratuvar Sinsityal Virus (RSV)* gibi virüsler sıklıkla görülür. *İnfluenza-Parainfluenza* virüsü, diğer *Koronavirüs* türleri daha nadir olsa da pnömoni etkenleri arasındadır. Bu enfeksiyonlar, pnömoni hatta akut respiratuvar distress sendromuna yol açabilir (48).

RSV tedavisinde kullanılan ajan Ribavirindir, 2 gr/gün günde 3 kez olacak şekilde aerosol olarak verilmektedir. İmmün bağıışıklığı baskılanmış 96 *RSV* enfeksiyonu hastası ile yapılan çalışmada hastalara oral ribavirin tedavisi verilmiş ve sadece 2 hastada yan etki (bilinç değişikliği, hemolitik anemi, laktik asidoz) görülürken diğer hastalarda görülmemiştir. Hastaların 4 'ünde tekrar ribavirin tedavisi gerekirken, *RSV* nedenli ölüm görülmedi (49) .*Parainfluenza virüs* tedavisi *RSV* ile benzerdir. *İnfluenza* tedavisinde ise oseltamivir önerilmektedir (2x75 mg olan doz ağır hastalarda 2x150 mg'a kadar çıkarılabilir). Oseltamivirin influenza etkinliğinin değerlendiren bir makalede kanıtlanmış influenza enfeksiyonuna bağlı alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda oseltamivir kullanımının hastane yatışını ve antibiyotik kullanımını azalttığı istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır(50). *Adenovirus* tedavisinde cidofovir ya da probenesid verilmektedir (51). Neofytos D. ve arkadaşlarının cidofovir tedavisi alan adenovirüs enfeksiyonlu 6 hastayı kapsayan bir olgu serisinde hastaların %80 'inde hızlı klinik ve laboratuvar iyileşme görüldüğü belirtilmiştir. Ayrıca önemli bir nokta olarak nefrotoksik bir ajan olarak bilinen cidofovirle bağlı nefrotoksisite hiçbir hastada görülmemiştir. Ayrıca tedavi başlangıcında sınırdaki kreatinin yüksekliği olan bir hastada bile tedavi ile kreatinin değerlerinin düzeldiği bununla adenovirüse bağlı nefrit olduğu (52) .

PARAZİTER ENFEKSİYONLAR

Toksoplazma

Toksoplazma, immün sistemi baskılanmış hastalarda akut solunum yetmezliğine neden olabilen ölümcül enfeksiyonlara neden olmaktadır. Pulmoner toksoplazmozis öksürük, ateş, nefes darlığı, kemik-eklem ağrıları gibi belirtilere yol açmaktadır. Görüntülemelerde atipik pnömoni, PJP pnömonisi ve interstisyel akciğer hastalıklarını taklit edebilir. En sık görülen bulgu interstisyel pnömonidir. Ayrıca lenfadenomegali ve hepatomegali de eşlik edebilir (53).

Nakil öncesi hazırlık yapılırken *Toksoplazma* IgG düzeylerine bakılır. Seropozitif hastalar reaktivasyon açısından tehlikeli iken, seronegatif hastalar özellikle seropozitif donörden organ aldığı anda risk taşır. Aktif enfeksiyonun tanısında kan ya da BAL örneğinden alınan PCR kullanılmaktadır (54).

Toksoplazmosisin altın standart tedavisi primetamin (200 mg yükleme, 75 mg idame), sulfasalazin (1,5 gr/gün 4'e bölünmüş dozda) ve folikasit (10-50 mg/gün) kombinasyonudur. Tedaviye yanıtızsızlık durumunda TMP-SMX (50 mg/kg sülfametoksazol olacak şekilde) ya da atovaquone/proguanil, hatta makrolid grubu antibiyotikler kullanılmaktadır (55).

Strongyloides Stercoralis

Strongyloides stercoralis toprakta yaşayan bir nematod helminttir. Bir parazit olarak insanın ince bağırsağında bulunur (56). Larvalar deriye nüfuz ettiğinde veya yutulduğunda insanlar enfekte olur. Konakçıda üretilen larvaların konağı yeniden enfekte etmeye devam ettiği otoenfeksiyon, sıklıkla eozinofil ile kronik asemptomatik enfeksiyon durumuna yol açar. Hiperenfeksiyon sendromu, hastalarda kortikosteroidler gibi ilaçlara bağlı olarak veya SOT 'u takiben gelişebilir. Hiperenfeksiyon, parazit yükünün katlanarak artmasıyla karakterize olup, doku istilasına ve yaşamı tehdit eden hastalığa yol açar. Strongyloidiasis, dışkıda veya diğer vücut sıvılarında larvaların doğrudan görülmesi veya seroloji ile teşhis edilebilir (57).

Bağışıklığı yeterli hastalarda tek doz veya iki doz 200 mcg/kg/gün ivermectin tedavisi 1 hafta süre ile genellikle yeterlidir. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda önerilen tedavi kürü dört dozluk rejimdir (İki gün boyunca günde 200 mcg/kg, iki haftada bir tekrarlanır). Hiperenfeksiyon mevcutsa, dışkı muayenesi 2 hafta boyunca negatif çıkana kadar doz günlük 200 mcg/kg olarak kalır. Hastanın eozinofilinin düzelmesi her zaman bu tenyanın ortadan kalktığı anlamına gelmez. Enfeksiyonun klinik olarak ortadan kaldırıldığını doğrulamak zor olduğundan, kalıcı semptomları ve enfeksiyonu olan hastalarda, ilk tedaviden bir hafta sonra iki günlük tedavi kürünün tekrarlanması tercih edilmektedir (58).

KAYNAKLAR

1. Van Delden C, Stampf S, Hirsch HH, Manuel O, Meylan P, Cusini A, et al. Burden and Timeline of Infectious Diseases in the First Year After Solid Organ Transplantation in the Swiss Transplant Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2020;71(7):159-69.
2. Paglicci L, Borgo V, Lanzarone N, Fabbiani M, Cassol C, Cusi MG, et al. Incidence and risk factors for respiratory tract bacterial colonization and infection in lung transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 ;40(6):1271-82.
3. Lin CM, Zamora MR. Update on bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplantation. *Curr Transplant Rep* 2014 ;1(4):282– 89.
4. Depali K, Humar A, The AST Handbook of Transplant Infections. Paperback B; Condition. Brand New; Quantity 201; p.11-101.
5. McCort M, MacKenzie E, Pursell K, Pitrak D. Bacterial infections in lung transplantation. *J Thorac Dis*. 2021;13(11):6654-72.

6. Burguete SR, Maselli DJ, Fernandez JF, Levine SM. Lung transplant infection. *Respirology* 2013;18(1):22-38.
7. Gagliotti C, Morsillo F, Moro ML, Masiero L, Procaccio F, Vespasiano F, et al. Infections in liver and lung transplant recipients: a national prospective cohort. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018; 37(3):399-407.
8. Meije Y, Piersimoni C, Torre-Cisneros J, Dilektasli AG, Aguado JM; ESCMID Study Group of Infection in Compromised Hosts. Mycobacterial infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20:89-101.
9. Chiang CY, Chen CH, Feng JY, Chiang YJ, Huang WC, Lin YJ, et al. Prevention and management of tuberculosis in solid organ transplantation: A consensus statement of the transplantation society of Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2023; 122(10):976-85.
10. *Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, 2. Baskı* Ankara, ISBN: 978-975-590-717-8 Sağlık Bakanlığı Yayın No: 112, Mayıs 2019
11. Rathish B, Zito PM. *Nocardia*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 32809707.
12. Majeed A, Beatty N, Iftikhar A, Mushtaq A, Fisher J, Gaynor P, et al. A 20-year experience with nocardiosis in solid organ transplant (SOT) recipients in the Southwestern United States: A single-center study. *Transpl Infect Dis* 2018;20(4): e12904.
13. Oliveira Cabrita BM, Correia S, Jordão S, Correia de Abreu R, Alves V, Seabra B, et al. Pulmonary nocardiosis: A Single Center Study. *Respir Med Case Rep* 2020; 31:101175.
14. Williams E, Jenney A, Spelman D. Nocardia bacteremia: a single-center retrospective review and a systematic review of the literature. *Int J Infect Dis* 2020; 92:197e207.
15. Restrepo A, Clark NM; Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation. Nocardia infections in solid organ transplantation: Guidelines from the Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation. *Clin Transplant* 2019 ;33(9): e13509.
16. Passerini M, Nayfeh T, Yetmar ZA, Coussement J, Goodlet KJ, Lebeaux D, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole significantly reduces the risk of nocardiosis in solid organ transplant recipients: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2024 Feb;30(2):170-177.
17. Hemmersbach-Miller M, Stout JE, Woodworth MH, Cox GM, Saullo JL. Nocardia infections in the transplanted host. *Transpl Infect Dis* 2018; e12902.
18. Koltsida G, Zautis T. Fungal lung disease. *Paediatr Respir Rev* 2021; 37:99-104.
19. Rayens E, Rayens MK, Norris KA. Demographic and Socioeconomic Factors Associated with Fungal Infection Risk, United States, 2019. *Emerg Infect Dis*. 2022; 28(10):1955–69.
20. Gómez Londoño LF, Brewer MT. Detection of azole-resistant *Aspergillus fumigatus* in the environment from air, plant debris, compost, and soil. *PLoS One* 2023;18(3): e0282499.
21. Husain S, Camargo JF. Invasive Aspergillosis in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9): e13544.
22. Mishima Y, Nosaka N, Oi K, Gu Y, Arai H. Tracheobronchial aspergillosis presenting with black mucus plugs and tracheal ulcers. *Clin Case Rep*. 2022 ;10(2): e05456.
23. Lee SY, Nguyen P, Chapman S. Invasive tracheal aspergillosis after chemoradiotherapy treatment. *Respirol Case Rep*. 2019;7(7):e00473.
24. Sato S, Kamata W, Fukaguchi K, Tsunoda S, Kamio T, Koyama H, et al Successful treatment of invasive tracheobronchial pulmonary aspergillosis with venovenous extracorporeal membrane

- oxygenation and combined systemic, intratracheal instillation of liposomal amphotericin B: a case report. *J Med Case Rep.* 2022; 16(1):470.
25. Cadena J, Thompson GR 3rd, Patterson TF. Aspergillosis: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Infect Dis Clin North Am* 2021; 35(2):415-34.
 26. Avcu G, Karapinar DY, Akinci AB, Sivas ZO, Sahin A, Bal ZS, et al. Utility of the serum galactomannan assay for the diagnosis of invasive aspergillosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Int J Infect Dis* 2017; 54:8-12.
 27. Avni T, Levy I, Sprecher H, Yahav D, Leibovici L, Paul M. Diagnostic accuracy of PCR alone compared to galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: a systematic review. *J Clin Microbiol* 2012;50(11):3652-58.
 28. Hage CA, Carmona EM, Epelbaum O, Evans SE, Gabe LM, Haydour Q, et al. Microbiological Laboratory Testing in the Diagnosis of Fungal Infections in Pulmonary and Critical Care Practice. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 ;200(5):535-50.
 29. Yamamura D, Xu J. Update on Pulmonary Cryptococcosis. *Mycopathologia.* 2021;186(5):717-28.
 30. Howard-Jones AR, Sparks R, Pham D, Halliday C, Beardsley J, Chen SC. Pulmonary Cryptococcosis. *J Fungi (Basel)* 2022; 8(11):1156.
 31. Liu M, Sun LY, Zhu ZJ, Wei L, Qu W, Zeng ZG, Liu Y. Successful Treatment of Pulmonary Cryptococcosis in a Liver Transplant Recipient Before and After Liver Transplant: Case Report and Literature Review. *Exp Clin Transplant.* 2021;19(3):264-68.
 32. Alqarihi A, Kontoyiannis DP, Ibrahim AS. Mucormycosis in 2023: an update on pathogenesis and management. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023; 13:1254919.
 33. Yang N, Zhang L, Feng S. Clinical Features and Treatment Progress of Invasive Mucormycosis in Patients with Hematological Malignancies. *J Fungi (Basel).* 2023;9(5):592.
 34. Truong J, Ashurst JV. Pneumocystis jirovecii Pneumonia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024, PMID: 29493992.
 35. Burzio C, Balzani E, Corcione S, Montrucchio G, Trompeo AC, Brazzi L. Pneumocystis jirovecii Pneumonia after Heart Transplantation: Two Case Reports and a Review of the Literature. *Pathogens* 2023;12(10):1265.
 36. Lu X, Zhang J, Ma W, Xing L, Ning H, Yao M. Pneumocystis Jirovecii Pneumonia Diagnosis via Metagenomic Next-Generation Sequencing. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9:812005.
 37. Zhang Y, Zhou T, Huang M, Gu G, Xia Q. Prevention of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation: a Bayesian network analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2020;19(1):34.
 38. Limaye AP, Babu TM, Boeckh M. Progress and Challenges in the Prevention, Diagnosis, and Management of Cytomegalovirus Infection in Transplantation. *Clin Microbiol Rev.* 2020;34(1): e00043-19.
 39. Kotton CN, Torre-Cisneros J, Aguado JM, Alain S, Baldanti F, Baumann G, et al. Cytomegalovirus in the transplant setting: Where are we now and what happens next? A report from the International CMV Symposium 2021. *Transpl Infect Dis.* 2022;24(6): e13977.
 40. Haidar G, Singh N. Viral infections in solid organ transplant recipients: novel updates and a review of the classics. *Curr Opin Infect Dis.* 2017;30(6):579-88.
 41. Zamora MR. Cytomegalovirus and lung transplantation. *Am J Transplant.* 2004 ;4(8):1219-26.
 42. Ljungman P, Schmitt M, Marty FM, Maertens J, Chemaly RF, Kartsonis NA, et al. A mortality analysis of letermovir prophylaxis for cytomegalovirus (CMV) in CMV-seropositive recipients of allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2020; 70:1525-33.

43. Ming LH, Deh-Feng H, Wei-Sheng C, Chien-Chih L, Ming-Han C, Hsien-Tzung L, et al. The clinical features and mortality risk factors of cytomegalovirus infection in patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 2019; 52 :114-21.
44. Moon JH, Kim EA, Lee KS, Kim TS, Jung KJ, Song JH. Cytomegalovirus pneumonia: high-resolution CT findings in ten non-AIDS immunocompromised patients. *Korean J Radiol* 2000;1(2):73-8.
45. Lodding, Isabelle Paula ; Schultz, Hans Henrik ; Jensen, Jens-Ulrik , et al. Cytomegalovirus Viral Load in Bronchoalveolar Lavage to Diagnose Lung Transplant Associated CMV Pneumonia. *Transplantation* 2018; 102(2): 326-32
46. Ye X, Ku Z, Zhang N, Fu TM, An Z. Recent progress in development of monoclonal antibodies against human cytomegalovirus. *Curr Opin Virol* 2022; 52:166-73.
47. Azzi, Yorg, Bartash, Rachel ; Scalea, Joseph ; et al. COVID-19 and Solid Organ Transplantation: A Review Article. *Transplantation* 2021; 105(1): 37-55.
48. Unal E, Topcu A, Demirpolat MT, Özkan ÖF. Viral Infections after Kidney Transplantation: An Updated Review. *Int J Virol AIDS* 2018; 5:040.
49. Marcelin JR, Wilson JW, Razonable RR; Mayo Clinic Hematology/Oncology and Transplant Infectious Diseases Services. Oral ribavirin therapy for respiratory syncytial virus infections in moderately to severely immunocompromised patients. *Transpl Infect Dis*. 2014 Apr;16(2):242-50. doi: 10.1111/tid.12194. Epub 2014 Mar 13. PMID: 24621016.
50. Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F. Impact of Oseltamivir Treatment on Influenza-Related Lower Respiratory Tract Complications and Hospitalizations. *Arch Intern Med*. 2003;163(14):1667–1672. doi:10.1001/archinte.163.14.1667
51. Liu, C., Ho, D.Y., Boeckh, M. Respiratory Viral Infections in Transplant Recipients. In: Safdar, A. (eds) *Principles and Practice of Transplant Infectious Diseases*. Springer, New York, NY, 2019.
52. Neofytos D, Ojha A, Mookerjee B, Wagner J, Filicko J, Ferber A, et al. Treatment of adenovirus disease in stem cell transplant recipients with cidofovir. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007 Jan;13(1):74-81. doi: 10.1016/j.bbmt.2006.08.040. PMID: 17222755.
53. Desoubeaux G, Cabanne É, Franck-Martel C, Gombert M, Gyan E, Lissandre S, et al. Pulmonary toxoplasmosis in immunocompromised patients with interstitial pneumonia: a single-centre prospective study assessing PCR-based diagnosis. *J Clin Pathol* 2016 ;69(8):726-30.
54. Wu Y, Wang F, Wang C, Tang X, Liu X, Li S, et al. Detection of *Pneumocystis jirovecii* and *Toxoplasma gondii* in patients with lung infections by a duplex qPCR assay. *PLoS Negl Trop Dis* 2021 ;15(12): e0010025.
55. Dunay IR, Gajurel K, Dhakal R, Liesenfeld O, Montoya JG. Treatment of Toxoplasmosis: Historical Perspective, Animal Models, and Current Clinical Practice. *Clin Microbiol Rev* 2018 ;31(4): e00057-17.
56. Karanam L SK, Basavraj GK, Papireddy CKR. Strongyloides stercoralis Hyper infection Syndrome. *Indian J Surg*. 2021; 83(Suppl 3):582-86.
57. Czeresnia JM, Weiss LM. Strongyloides stercoralis. *Lung* 2022 Apr;200(2):141-48.
58. Smith CJ, Gaballah AH, Bowers K, Baxter C, Caruso CR. Atypical pulmonary presentation of Strongyloides stercoralis hyperinfection in a patient with philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Case report. *IDCases* 2022;29: e01530.

ASPIRASYON PNÖMONİSİ

Doç. Dr. Şule Taş Gülen

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş

Aspirasyon pnömonisi (AP) ayrı bir hastalık olarak değil, toplumda gelişen pnömoniler (TGP) ve hastanede gelişen pnömonilerin klinik bir parçası olarak kabul edilmektedir. Aspirasyon oral veya gastrik içeriğin larinks ve alt solunum yollarına ulaşması olarak tanımlanmaktadır ve akciğerlerde akut veya kronik bir inflamatuvar reaksiyon ile sonuçlanabilen yaygın bir durumdur. Aspirasyon sendromları hem hava yollarını hem de akciğer parankimi etkileyerek akut akciğer hasarına sebep olabilir. Hastalarda kliniğin daha da kötüleşmesine ve hastaneye yatış oranının artmasına yol açabilir.

Aspirasyon sonrası üç klinik tablo karşımıza çıkmaktadır. Birinci tablo; steril gastrik içeriğin aspirasyonu ile oluşan akut inflamatuvar akciğer hasarı olan kimyasal pnömonitistir. İkinci tablo; non-toksik maddelerin aspirasyonuna bağlı olarak gelişen hava yolu obstrüksiyonudur. Üçüncü tablo ise; orofaringeal veya üst gastrointestinal içeriğin aspirasyonu sonrası gelişen spesifik mikroorganizmaların neden olduğu aspirasyon pnömonisi tablosudur. Aspirasyon pnömonisi belirli risk faktörleri olan hastalarda, mikroaspirasyon ya da makroaspirasyon öyküsü sonrası gelişen pnömoni bulguları ile karakterizedir.

Bu yazıda pulmoner aspirasyon sendromlarından biri olan aspirasyon pnömonisinin epidemiyolojisi, risk faktörleri, değişen mikrobiyolojisi, patogenezi, kliniği, tanısal yaklaşımı ile tedavi ve önleme yöntemlerinden ayrıntılı olarak bahsedilecektir.

Pulmoner Aspirasyon Sendromları

Pulmoner aspirasyon orofaringeal veya gastrik içeriklerin larinks ve alt solunum yoluna ulaşması olarak tanımlanmaktadır. Bakteriler, nazal sekresyon veya tükürük, toksik maddeler, sıvı, gıdalar veya mide içeriği gibi çeşitli materyaller aspire edilebilir. Aspirasyon sendromları tahmin edilenden daha sık görülmekte ve genellikle yanlış tanı almaktadır. Aspirasyon için daha riskli grup olarak bilinen yaşlı, yutma bozukluğu veya nörolojik komorbiditesi olanlar ile huzurevi, bakımevi gibi kurumlarda yaşayanlar ve yoğun bakımda yatan hastalarda aspirasyon tablosunun erken tanınması ve etkili önleyici tedbirler aspirasyon sendromları ile ilişkili komplikasyonların şiddetini ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltacaktır (1-3).

AP TANIMI, RİSK FAKTÖRLERİ VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Aspirasyon sonrası üç klinik tablo karşımıza çıkmaktadır. Birinci tablo; steril gastrik içeriğin aspirasyonu ile oluşan akut inflamatuvar akciğer hasarı olan kimyasal pnömonitistir. Tipik

örneği Mendelson Sendromu olarak refere edilen gastrik asit pnömonitisidir. İkinci tablo; nontoksik maddelerin aspirasyonuna bağlı olarak gelişen, diffüz aspirasyon bronşiolit olarak tanımlanan kronik bronşioler inflamasyon ile karakterize hava yolu obstrüksiyonudur. Üçüncü tablo ise; orofaringeal veya üst gastrointestinal içeriğin aspirasyonu ile spesifik mikroorganizmaların neden olduğu alveoler ve sistemik inflamasyon sonrası gelişen AP tablosudur (2,3).

AP, TGP'lerin bir alt grubu olarak tanımlanmakta ancak bu grup içinde tanısı, tedavisi ve takibi ile biz klinisyenler için zor bir hastalık olmaya devam etmektedir. AP, TGP vakalarının %5-15'ini oluşturduğu tahmin edilmektedir (4). Dünyada ve ülkemizde ortalama yaşam süresinin uzamasına bağlı olarak yaşlı nüfusun toplum içindeki oranı giderek artış göstermektedir. Pnömoni insidansının da yaş ile artış gösterdiği bilinmekle beraber tanımlamadaki zorluklar nedeni ile yaşlı hastalarda aspirasyona bağlı gelişen pnömoniler genellikle göz ardı edilmektedir. AP özellikle yaşlı, nörolojik problemi olan veya bakımevinde kalan hastalarda en önemli hastaneye yatış nedenlerinden biridir ve önümüzdeki on yıllarda yaşlı nüfusta mortalite ve morbiditede artan bir katkıya sahip olması beklenmektedir (4,5). Aspirasyon; ileri yaş, bozulmuş yutma fonksiyonu, öksürük refleksinde bozulma, bilinç bulanıklığı, mide içeriğinin akciğere ulaşma olasılığının artması ve diş-dişeti bozuklukları durumunda gelişir. Disfaji, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, inme veya demans gibi nörolojik hastalıklar, mekanik ventilasyon ihtiyacı, akut inme, kafa travması, beyin lezyonları, nöbetler, alkol, uyuşturucu, anestezi veya sedatif kullanımı, reflü ve tüple beslenme AP için risk oluşturabilecek durumlara örnek olarak verilebilir. AP'nin multipl skleroz, motor nöron hastalığı, Huntington hastalığı, Down sendromu ve serebral palside kötü prognoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir (6,7).

Tüm hastane başvurularının %0.4'ünün AP kaynaklı olduğu tahmin edilmektedir. Huzurevinde gelişen pnömonilerin, %18 ile %30'unun bir aspirasyon olayıyla ilişkili olduğu ve ek hastalıklar ya da psikolojik ve/veya sosyal kısıtlılıklarından dolayı günlük aktiviteleri sınırlanmış hastalarda (kırılgan yaşlı) AP riskini 10 kat arttırdığı bilinmektedir. Nörolojik hastalığı olanlarda özellikle inme geçirenlerin %3 ile %50'sinde AP gelişebilmektedir. Parkinson hastalığı veya demans ile hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık %11'inde 3 aylık takip sürecinde AP geliştiği bilinmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada, AP'den kaynaklı mortalite yükü araştırılmış ve yıllık ortalama 58.000 ölüm vakası olduğu, ölümlerin %76'sının 75 yaş ve üzeri yetişkin grubunda meydana geldiği rapor edilmiştir (5). AP'nin mortalitesi hastanede yatan hastalarda %10-15 arasında değişmekle beraber mortalite için en önemli risk faktörleri ileri yaş, nörolojik, üst gastrointestinal ve pulmoner hastalıklar, sedatif madde/ilaçlar ile ilişkili durumlardır (4,7).

AP'NİN DEĞİŞEN PATOGENEZİ VE MİKROBİYOLOJİSİ

Normalde sağlıklı erişkinlerin yaklaşık yarısında özellikle uyku sırasında mikroaspirasyon görülebilir. Ancak etkin bir öksürme refleksi, mukosilyer klirens, normal humoral ve hücrel immün sistem sayesinde pnömoni gelişimi önlenir. Daha önceleri akciğer ve hava yollarının steril olduğu bilinmekteyken 'İnsan Mikrobiyom Projesi' ile bağırsak mikroorganizmalarının mukozal bağıışıklığın gelişimi ve sağlık ile hastalık arasındaki rolü

tanımlanmıştır. Bu bağlamda akciğer mikrobiyomu üzerine yapılan çalışmalar ile hava yolları ve akciğerin de bir floraya sahip olduğu belirlenmiştir. Akciğer mikrobiyomunun stabilitesi muhtemelen bakterilerin göçü ve eliminasyonu arasındaki denge ile sağlanmaktadır. Göç, öncelikle mikroaspirasyon yoluyla bakterilerin orofarinksten akciğere hareketini içerirken, eliminasyon esas olarak siliyer temizlenme ve öksürük yoluyla gerçekleşir. İşte bu dengenin bozulduğu akciğer mikrobiyosunda disbiyozise yol açan yukarıda bahsedilen durumlarda AP gelişebilmektedir (7-10).

Aspirasyon pnömonisinin mikrobiyal etiyojisi zaman içinde değişmiştir. 1970'lerde, anaeroblar (aeroblarla birlikte veya tek başına) aspirasyon pnömonisinde baskın patojenlerdi. Son zamanlarda ise genellikle toplumda ve hastanede gelişen pnömonilerle ilişkili bakterilere doğru bir kayma olmuş ve anaeroblar daha az sıklıkla saptanmıştır. Ortaya çıkan ortak görüş, AP'nin genellikle polimikrobiyal olduğu ve aerobik gram-negatif basillerin ve gram-pozitif organizmaların da yaygın olarak izole edildiğidir (4,7). Yoğun bakım ünitesindeki aspirasyon pnömonisi hastalarında yapılan bir çalışma, toplumda gelişen vakalarda ana izolatların *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* ve *Enterobacteriaceae* olduğunu, hastane kökenli vakalarda ise *Pseudomonas aeruginosa* dahil gram-negatif basillerin anaeroblar olmaksızın bulunduğunu göstermiştir (11).

Bakteriler, insan oral kavitesinde diş eti, diş plağı ve dil gibi çeşitli bölgelerde kolonize olabilir. Normal konakçıda görülmeyen gram-negatif türler dahil olmak üzere patojenik bakteriler, yaşlılarda ve ayrıca bakımevlerinde veya hastanelerde bulunan hastalarda ve nazogastrik tüpü olan kişilerde ortaya çıkabilir.

Enfekte olmuş, mikroaspire edilmiş salgıların bir diğer kaynağı üst gastrointestinal (GI) sistemdir. Gastroözofageal reflü, AP riski altındaki hastalarda yaygın olup, hiatal herni ve enteral beslenme varlığında artmaktadır. Proton pompa inhibitörleri, yaşlı hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçlar mide pH'ını artırarak üst GI traktustaki bakteriyel öldürmeyi azaltabilir ve kullanımları ayakta tedavi gören ve hastanede yatan hastalarda pnömoni ile ilişkilendirilmektedir (6,7).

AP KLİNİĞİ VE TANISI

AP kliniği, hastanın maruz kaldığı bakteriyel virülans (örneğin aspire edilen materyalin niteliği, miktarı, yoğunluğu ve sıklığı, antibiyotiklere direnç), hastanın immün sistemi, komorbiditeleri, tekrarlayan aspirasyon riski (birden fazla pnömoni geçirmiş olma) ve aspirasyonun gerçekleştiği ortamdan (toplum, bakımevi, hastane) etkilenmekte ve bu faktörlerin tümü mikrobiyal etiyojisi, tedaviyi ve hasta yönetimini etkilemektedir (4).

Aspirasyon pnömonisi, hafif semptomlardan solunum yetmezliğine kadar değişen geniş bir spektruma sahip akut bir süreçtir. Hasta ile ilgili faktörler, kronik komorbiditeler ve fonksiyonel durum, aspirasyon pnömonisinin ortaya çıkışı ve şiddeti ile ilişkilidir (6). AP'de ateş, halsizlik, öksürük, kötü kokulu balgam, iştahsızlık, oral alımda azalma, kilo kaybı ve mental durumda kötüleşme genel semptomlardır (12). Yaşlılarda pnömoniyeye ait solunumsal semptomlar görülmeyebilir. Alttan yatan hastalığın dekompanse olması, hastanın

çevre ile iletişim eksikliği, oksijen saturasyonunda düşme ve buna bağlı siyanoz ve bilinç kaybı gibi semptomlar görülebilir (13). Fizik bakıda olguların çoğunda alt zonlarda raller işitilirken, olguların yaklaşık üçte birinde ronküsler veya siyanoz gelişebilir. Aspirasyon sonrası gelişen siyanoz ağır pnömoni ile ilişkili olduğunu gösteren bir bulgudur (8).

AP tanısı özellikle risk faktörleri (disfaji ve bilinç bozukluğu yapan durumlar) olan bir hastada karakteristik bir klinik öykü (tanık olunan makroaspirasyon) ve radyolojik olarak uyumlu bulgular ile konulmaktadır (4,14). AP ile karıştırılabilecek durumlardan biri olan aspirasyon pnömonitisi ile ayırıcı tanısı yapılması gerekmektedir. Çünkü aspirasyon pnömonitisi için destek tedavi yeterliyken, aspirasyon pnömonitisi için antimikrobiyal tedavi gerekmektedir Aspirasyon pnömonitisi; mide içeriğinin makroaspirasyonu sonucu oluşan akut akciğer hasarıdır ve klinik olarak ateş, siyanoz, bronkospazm, hipoksi, pulmoner ödem ve potansiyel ölüm ile karakterize kimyasal pnömonitis olarak tanımlanmaktadır. İlk olarak “Mendelson sendromu” olarak tanımlanmıştır. Akciğer grafisinde AP’den farklı olarak dağınık yerleşimli infiltrasyonlar görülebilir ve genellikle 48 saatte geriler. AP ayırımında prokalsitonin biyobelirteç olarak kullanılabilir. Normal koşullar altında mide içeriği sterildir. Ancak, mide sıvısının pH’ındaki değişiklik, potansiyel olarak patojenik mikroorganizmaların yaşayabilir hale geldiği bir ortam oluşturur. Örneğin, enteral beslenen hastalarda, gastroparezi olan hastalarda veya ince bağırsak tıkanıklığı olan hastalarda gram-negatif bakteriler gastrik kolonizasyona neden olabilir. Bu durumlarda gastrik aspirasyon meydana geldiğinde, mide içeriğinde bulunan bakteriler nedeniyle AP gelişebilir (3,14,15). AP ile karıştırılabilecek durumlardan biri de akciğer ödemidir. Bilateral ve genellikle simetrik akciğer infiltratları ile karakterize olan bu tanıyı dikkate almak önemlidir. Özellikle genel anestezi sonrası veya suda boğulma sonucu ortaya çıkabilir ve tüm bu durumlar aspirasyona da eşlik edebilir (4,6).

AP tanısında makroaspirasyon olayları genellikle tanık olmaksızın gerçekleşir, detaylı anamnez ile aspirasyon öyküsü ortaya çıkarılabilir. Akciğer grafisinde karakteristik bir bronkopulmoner segmentte pnömoninin radyolojik belirtilerinin doğrulanması veya seçilmiş vakalarda bilgisayarlı tomografi (BT) tanı için vazgeçilmezdir. Radyografik değişiklikler genellikle aspirasyondan 24 saat sonra geliştiği için, aspirasyon pnömonisinin erken dönemlerinde göğüs radyografisi normal olabilir (4,7,14). Miyashita ve ark.nın çalışmasında, BT taraması ile doğrulanan pnömoni vakalarının %28’inde akciğer grafisi normal bulunmuştur. Bu nedenle AP için risk faktörleri olan ve aspirasyon öyküsü olan hastalarda akciğer grafisi normal ise BT çekilebilir (16). BT yerçekimine bağlı bir dağılım gösterir ve en sık sağ alt lob etkilenir, aspirasyon yatar pozisyonda iken gerçekleşirse alt lob superior veya üst lob posterior segmentleri, hasta dik pozisyonda ise alt lobun bazal segmentlerinde bronkopnömoni veya bronşiolit bulguları saptanır. Akciğer ultrasonografisi de pnömoni tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Özellikle, kırılğan hastalarda veya yatağa bağımlı hastalarda, akciğer ultrasonografisi, pnömoni tanısına yardımcı olabilecek alternatif ve tamamlayıcı bir yaklaşım olabilir (4,14).

AP tanısı genellikle klinik ile konmakta, biyobelirteçler ve kantitatif yöntemlerin tanıdaki yeri ise tartışmalıdır. Bazı çalışmalar bakteriyel pnömoniyi enfeksiyöz olmayan pnömonitisten ayırt etmek için kantitatif akciğer lavajı kültürlerini kullanmıştır. Çeşitli

araştırmalar, aspirasyon sonrası bakteriyel enfeksiyonu öngörmek için biyobelirteç ve biyokimyasal ölçümleri incelemiştir. Aspirasyon için risk faktörleri olan ve yeni akciğer infiltratı bulunan 65 entübe hastayı içeren bir çalışma, kantitatif bronkoalveoler lavaj kültürlerini serum prokalsitonin seviyeleri ile ilişkilendirmiştir. 1. ve 3. günlerde yapılan prokalsitonin seviyesi ölçümleri, kültür-pozitif aspirasyon pnömonisi olan 32 hastayı kültür-negatif pnömonitisi olan 33 hastadan ayırt edememiştir (17). AP'de tanı ve takipte kullanılabilecek biyobelirteçler ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

AP TEDAVİSİ

Gastrik aspirasyonun ilk tedavisi; hava yolunun korunması, hava yolunda oluşan ödem veya bronkospazmın yönetimi ve doku hasarının minimize edilmesini gerektirir. Bunun için de ilk yapılması gereken üst havayollarının temizlenmesidir. Büyük miktarda orogastrik materyal aspire eden ve havayolu açıklığını koruyamayacak durumda olan hastalar endotrakeal entübasyon açısından değerlendirilmelidir. Aspirasyona tanıklık edilmiş olgularda kontrendikasyon yoksa elektif olarak fiberoptik bronkoskopi yapılarak aspirasyon içeriğinin temizlenmesi yararlı bir yaklaşım olacaktır. Kimyasal pnömonitiste hafiften orta şiddete kadar olan vakalarda, radyografik infiltrat belirtisi olsa bile antibiyotik verilmemesi, klinik ve radyografik bulguların izlenmesi ve 48 saat sonra yeniden değerlendirilmesi önerilmektedir. Kortikosteroidlerin rutin kullanımı önerilmemektedir (4,12).

AP tanısı konan olgularda temel tedavi antimikrobiyal tedavidir. Antibiyotik seçiminde belirleyici faktörler, **aspirasyonun meydana geldiği yer** (toplum, hastane veya bakımevinde yaşama), **dirençli patojenlere karşı risk faktörleri olması** (tekrarlayan pnömoniler, son 90 günde geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi almak ve en az 5 gün hastanede yatma), **anormal veya normal bir radyoloji** ve hastanın **hastaneye geliş kliniği ve şiddetidir** (ağır pnömoni; solunum yetmezliği, hipotansiyon) (18).

Toplumda gelişen vakaların çoğu için ampicilin-sulbaktam, karbapenem (ertapenem) veya bir fluorokinolon (levofloksasin veya moxifloksasin) ile tedavi etkili olabilir. Bu hastalarda, anaerobik enfeksiyon riskinin yüksek olduğu durumlarda yani şiddetli **periodontal hastalık, nekrotizan pnömoni veya akciğer apsisi** gibi durumlarda genel görüş tedaviye klindamisin eklenmesidir. Tedavi seçiminde, *Clostridium difficile* koliti gibi olası ilaçla ilişkili olaylar ve antibiyotik direnci de dikkate alınmalıdır (4,19). AP tedavisinde İngiliz Toraks Derneği (BTS) rehberi, aerobik patojenlerin eliminasyonunun genellikle lokal redoks potansiyelini değiştirerek anaerob bakterileri de ortadan kaldırdığı bu nedenle aerob ve anaerob bakterilerin birlikteliği durumunda antianaerobik aktiviteye de sahip bir ajanın yeterli olabileceğini vurgulamaktadır. Buna göre BTS'nin AP tedavi önerisi, anti-anaerobik aktiviteye sahip bir ajan seçilmesi (örneğin, ko-amoksiklav veya piperasilin-tazobaktam) veya zayıf anti-anaerobik aktiviteye sahip ajanlara (örn; levofloksasin) metronidazol gibi bir antianaerobik ajan eklenmesi şeklindedir (7).

Hastane kökenli vakalarda, çoklu ilaç dirençli patojen riskinin düşük olduğu durumlarda benzer bir rejim uygulanabilir. Direnç endişesi varsa, piperasilin-tazobaktam, sefepim, levofloksasin, imipenem veya meropenem gibi geniş spektrumlu tedavi gerekebilir. Çoklu ilaç dirençli enfeksiyonlarda, aminoglikozid veya kolistin kombinasyon rejiminin bir parçası

olarak kullanılabilir, metisilin dirençli *S. aureus* ile nazal veya solunum kolonizasyonu belgelenmişse vankomisin veya linezolid tedaviye eklenmesi gerekebilir (4,19).

Toplumda gelişen pnömoni, hastanede gelişen pnömoni veya ventilatör ilişkili pnömoni çalışmalarından elde edilen verilere dayanarak, iyi klinik yanıt gösteren ve ekstrapulmoner enfeksiyon bulgusu olmayan hastalar için 5-7 gün tedavi yeterli iken, nekrotizan pnömoni, akciğer apsesi veya ampiyem bulunan hastalar için ise daha uzun süreli tedavi gerekebilir. Ancak AP'de seçilecek antibiyotik rejimleri ve tedavi süresi ile ilgili daha fazla veriye ihtiyaç vardır. Akciğer apsesi veya ampiyem durumunda tanı ve tedavi amaçlı drenaj gerekebilir. AP'de glukokortikoidlerin rolünü gösteren randomize kontrollü çalışmalar olmadığından rutinde glukokortikoid kullanımı önerilmemektedir (4,7).

ÖNLEME

Aspirasyon pnömonisini önlemek için rutin önlemler arasında yutma fonksiyonun değerlendirilmesi, besleme sırasında konumlandırma, diyet ve ağız bakımı yer alır (20).

Yutma fonksiyonun değerlendirilmesi postoperatif kimyasal pnömonitis riskini azaltmada da etkilidir. Bu riski en aza indirebilmek için hastanın ameliyattan önce en az 8 saat boyunca aç kalması ve en az 2 saat boyunca sıvı dahil uzak durması sağlanmalıdır. Yutmayı zorlaştıran ve aspirasyonu teşvik eden ilaçlardan kaçınılmalıdır; bu ilaçlar arasında sedatifler, antipsikotik ajanlar ve antihistaminikler sayılabilir. Özellikle inme sonrası yutma bozukluğu olan hastalar için tam bir konuşma ve yutma değerlendirmesi gereklidir. Enteral tüp beslenmesi yerine oral beslenmeyi teşvik etmek için mekanik yumuşak diyet ve koyulaştırılmış sıvılar kullanılarak saf gıda ve ince sıvılardan kaçınılmalıdır (4).

Yutma güçlüğü olan hastalarda yutma egzersizleri ve erken mobilizasyonda AP'nin tekrarının önlenmesine yardımcı olabilir. Mide aspirasyonu riskini en aza indirmek için sırt üstü yerine yarı yatar pozisyonda enteral beslenme ile beslenmesi sağlanmalıdır. Orofaringeal disfajisi olan hastalar için, beslenme sırasında hastanın çenesini aşağıda ve başını bir yana çevirmiş tutmak, küçük hacimlerde yutmayı, çoklu yutmaları ve her yutmadan sonra öksürmeyi teşvik etmek önemlidir (21,22).

Makroaspirasyon, mide tüpü ile beslenme için bir endikasyon değildir. Oral beslenme ile karşılaştırıldığında, nazogastrik veya perkütan gastrotomi tüpü ile beslenme, aspirasyon veya pnömoni riskini azaltmaz. AP'yi önlemek için nazogastrik tüplerin kullanımına dair bir kesinlik yoktur. Ayrıca, araştırmalar mide beslemesinin postpilorik beslemeye göre üstün olduğunu göstermiştir (23).

Asyalı inme geçirmiş hastalarda AP'ni önlemede anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri kullanılmaktadır. Kan basıncını kontrol altına almak amacıyla kullanılan ACE inhibitörlerinin aynı zamanda öksürmeyi teşvik eden ve yutma refleksini iyileştiren substans-P seviyelerini yükselterek AP riskini azaltabileceği vurgulanmaktadır. İnme geçirmiş 8693 hastanın verilerini içeren bir meta-analizde, ACE inhibitörü kullanan hastaların daha düşük aspirasyon riski taşıdığı bulunmuştur (24). Substans-P üzerinde benzer bir etkiye sahip olabilecek bir diğer ajanında antiplatelet ajan olan silostazol olduğu vurgulanmıştır (4).

Sonuç olarak, AP ileri yaşta, yutma fonksiyon bozukluğu ile seyreden hastalığı bulunan kişilerde mikro/makroaspirasyon sonrası gelişen, TGP ve HGP'lerin bir alt grubu olarak değerlendirilen, tanısı ve takibi zor olan, mordite hatta mortaliteyle seyredebilen bir hastalıktır. Bu yüzden özellikle ileri yaşta, huzur evinde yaşayan ve disfajisi olan hastalarda olası makroaspirasyonu önlemeye yönelik tedbirler alınması hastalığın gelişimini önlemede önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Son YG, Shin J, Ryu HG. Pneumonitis and pneumonia after aspiration. *J Dent Anesth Pain Med* 2017; 17(1): 1-12.
2. Almirall J, Boixeda R, de la Torre MC, Torres A. Aspiration pneumonia: A renewed perspective and practical approach. *Respir Med* 2021; 185: 106485.
3. Košutova P, Mikolka P. Aspiration syndromes and associated lung injury: incidence, pathophysiology and management. *Physiol Res.* 2021; 70(Suppl4): 567-83.
4. Mandell LA, Niederman MS. Aspiration Pneumonia. *N Engl J Med* 2019; 380(7): 651-63.
5. Gupte T, Knack A, Cramer JD. Mortality from Aspiration Pneumonia: Incidence, Trends, and Risk Factors. *Dysphagia* 2022; 37(6): 1493-1500.
6. Niederman MS, Cilloniz C. Aspiration pneumonia. *Rev Esp Quimioter.* 2022; 35 (Suppl 1): 73-7.
7. Simpson AJ, Allen J, Chatwin M, Crawford H, Elverson J, Ewan V, et al. BTS clinical statement on aspiration pneumonia *Thorax* 2023; 78: 3-21
8. Marik PE. Pulmonary aspiration syndromes. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2011; 17: 148-54.
9. Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez FJ, Huffnagle GB. The microbiome and the respiratory tract. *Annu Rev Physiol* 2016; 78: 481-504.
10. Dickson RP, Erb-Downward JR, Huffnagle GB. Towards an ecology of the lung: new conceptual models of pulmonary microbiology and pneumonia pathogenesis. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 238-46.
11. Suzuki J, Ikeda R, Kato K, Kakuta R, Kobayashi Y, Ohkoshi A, et al. Characteristics of aspiration pneumonia patients in acute care hospitals: A multicenter, retrospective survey in Northern Ja pan. *PLoS One* 2021; 16(7): e0254261.
12. O'Connor S. Aspiration pneumonia and pneumonitis. *Australian Prescriber* 2003; 26: 14-7
13. Teramoto S, Yoshida K, Hizawa N. Update on the pathogenesis and management of pneumonia in the elderly-roles of aspiration pneumonia. *Respiratory Investigation* 2015; 53(5): 178-84.
14. Almirall J, Boixeda R, de la Torre MC, Torres A. Aspiration pneumonia: A renewed perspective and practical approach. *Respir Med.* 2021; 185: 106485.
15. Son Yg, Shin J, Ryu Hg. Pneumonitis and pneumonia after aspiration. *J Dent Anesth Pain Med* 2017; 17: 1-12.
16. Miyashita N, Kawai Y, Tanaka T, Akaike H, Teranishi H, Wakabayashi T, et al. Detection failure rate of chest radiography for the identification of nursing and healthcare-associated pneumonia. *J Infect Chemother* 2015; 21: 492-6.
17. El-Solh AA, Vora H, Knight PR III, Porhomayon J. Diagnostic use of serum procalcitonin levels in pulmonary aspiration syndromes. *Crit Care Med* 2011; 39: 1251-56.
18. Di Bardino DM, Wunderink RG. Aspiration pneumonia: a review of modern trends. *J Crit Care* 2015; 30: 40-8.

SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI Patofizyoloji, Yönetim ve Korunma

19. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, 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(5): e61-e111.
20. Girard V, Bai AD. Aspiration pneumonia. *CMAJ* 2023; 195: E1417.
21. Momosaki R. Rehabilitative management for aspiration pneumonia in elderly patients. *J Gen Fam Med* 2017; 18: 12-5.
22. Adnet F, Borron SW, Finot MA, Minadeo J, Baud FJ. Relation of body position at the time of discovery with suspected aspiration pneumonia in poisoned comatose patients. *Crit Care Med* 1999;27: 745-8.
23. Leder SB, Suiter DM. Effect of nasogastric tubes on incidence of aspiration. *Arch Phys Med Rehabil* 2008; 89: 648-51.
24. Shinohara Y, Origasa H. Poststroke pneumonia prevention by angiotensin converting enzyme inhibitors: results of a meta-analysis of five studies in Asians. *Adv Ther* 2012; 29: 900-12.

YAŞAMI TEHDİT EDEN PNÖMONİ VE SEPSİS

Prof. Dr. Huriye Berk Takır, Uzm. Dr. Duygu Vezir

SBÜ Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Düzey 2 Yoğun Bakım Ünitesi

Pnömoni Tanımı ve Epidemiyolojisi:

Pnömoni, akciğer parankim dokusunun inflamasyonu ve enfeksiyonu olarak tanımlanabilir. Tüm dünyada yapılan araştırmalar ve gelişmelere rağmen, özellikle risk gruplarında ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Çocuklar (0-5 yaş arası), 65 yaş üstü bireyler, yapısal akciğer bozukluğu olanlar ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda, önemli oranda mortaliteye neden olmaktadır (1).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, en sık ölüm nedeni olan hastalıklar listesinde alt solunum yolu enfeksiyonları yılda 3,2 milyon ölüm ile üçüncü sırada yer almaktadır. DSÖ'nün yıllık sağlık istatistiklerinde 5 yaş altı ölüme neden olan hastalıklar dağılımında, pnömoni 2000 yılında %18 iken, 2010 yılında %11 olarak bildirilmiştir (2). Ölüm oranı açısından, alt solunum yolu enfeksiyonu, 2013'teki Küresel Hastalık Yükü Çalışması (Global Burden of Disease Study)'na göre ikinci en yaygın ölüm nedenidir (3).

DSÖ'ye göre, toplumda gelişen pnömonili (TGP) hastaların yaklaşık %40'ında hastane yatışı, yatanların %5-20'sinde yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takip gerekmektedir (2). Pnömoni nedeniyle erişkinlerde ölüm oranları ayaktan tedavi olabilenlerde %1-5, hastanede tedavi edilenlerde %12 iken, yoğun bakım hastalarında ise yaklaşık %40'tır (4).

Ampirik tedavi yaklaşımına göre pnömoniler; TGP, Hastanede Gelişen Pnömoni (HGP), Ventilatör İlişkili Pnömoni (VİP), İmmün sistemi baskılanmış hastada pnömoni, Aspirasyon pnömonisi şeklinde sınıflanmaktadır. Türk Toraks Derneği'nin 2021 yılında güncellenen, Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoniler Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporuna göre olası etkenler ve ampirik tedavi için hastalar; Grup 1 (Ayaktan izlenebilecek hastalar), Grup 2 (Hastaneye yatırılması gereken hastalar), Grup 3 (YBÜ'ye yatırılması gereken hastalar) olarak sınıflandırılmıştır (5). Güncel yayınlarda TGP olgularının %40'nın hastaneye yatırılması gerektiği, bunların %5'inin de yoğun bakım ihtiyacının olduğu vurgulanmıştır (6).

Bir hastaya pnömoni tanısı konulduktan sonra, pnömoni ve sepsis ilişkili mortalitesinin ön görülmesi, bir başka deyişle ciddiyetinin belirlenmesi, buna göre ayaktan mı, serviste mi yoksa yoğun bakımda mı tedavi edileceğine doğru karar verilmesi sağkalım üzerine etkilidir (5). CAPNETZ çalışmasında, ilk başvuruda yoğun bakıma yatış kriterlerini karşılamayan ancak, takipte kötüleşerek yoğun bakıma alınan hastalarda mortalitenin, ilk

başvuruda ağır pnömoni tanısı alan hastalardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (ciddi TGP (cTGP) %17, takipte 4-7. günde cTGP'de mortalite %48) (7).

Yaşamı tehdit eden pnömoni, aynı zamanda ciddi pnömoni, ağır pnömoni, organ yetmezliği nedeniyle destek ihtiyacı olan ya da yoğun bakım gerektiren pnömoni olarak isimlendirilebilir. Ciddi pnömonide genel mortalite %50'ye kadar yükselmektedir. Septik şok varlığında %22 daha yüksek, invaziv mekanik ventilasyon (IMV) ihtiyacı varsa %25 daha yüksektir. Şeptik şok ve IMV ihtiyacı çoğu zaman birlikte ve mortaliteyi %30 artırır (8).

Pnömonide Ciddiyet Skorum Sistemleri

YBÜ'ye yatış kriterleri, mevcut yatak sayısı, sosyal ve sağlık bakımı kaynakları doğrultusunda ülkeden ülkeye, merkezden merkeze farklılıklar göstermektedir. Yoğun bakıma kabul edilecek hastalarda öncelik sıralaması, yoğun bakımda tedavinin klinik gidiş ile sağkalıma etkisi, girişimsel işlemlerle ilgili komplikasyon ve enfeksiyon gibi riskler göz önünde bulundurularak yapılmalıdır.

Pnömonide ciddiyetin belirlenmesi, mortalitenin öngörülmesi, takip ve tedavi yerinin belirlenmesi için çok sayıda skorlama sistemi geliştirilmiştir. En sık kullanılanlar; IDSA/ATS majör ve minör kriterleri, CURB-65 (Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure ve Age \geq 65), CRB-65 (Confusion, Respiratory rate, Blood pressure ve Age \geq 65), Pnömoni ciddiyet skoru (Pneumonia Severity Score-PSI) ve SCAP/PS-CURXO 80 (Severe Community-Acquired Pneumonia) skorudur (4,9) (**Tablo 1**, **Tablo 2**, **Tablo 3**).

CURB-65 (**Tablo 3**), mortalite riski yüksek hastaları ayırt etmek için tanımlanmış bir puanlama sistemi olup, birinci basamakta bile kolaylıkla uygulanabilir (11). Serum üre düzeyinin bakılmadığı durumlarda, idrar miktarının azalması dikkate alınabilir veya üre ölçümünün dahil edilmediği CRB-65 indeksi kullanılabilir. CRB-65 indeksinde de puanlama CURB-65' de olduğu gibi yapılır. PSI gereksiz hastane yatışlarını önlemeyi amaçlayan bir skorlamadır (**Tablo 3**). Ayrıca PSI skorlamasının, CURB-65'e göre prognozu daha iyi belirlediğini gösteren validasyon çalışmaları bulunmaktadır (12,13).

Yaşlı nüfus ve bağışıklığı baskılanmış hasta sayısı tüm dünyada giderek artmaktadır. Dolayısıyla günümüzde yoğun bakıma yatan hastalar daha yaşlı, daha çok komorbiditesi olan daha karmaşık hastalardır. Yoğun bakıma kabul edilen >85 yaş hastaların oranı 2006'da %11 iken, 2015'de %16'ya yükselmiştir (14). Cilloniz ve arkadaşları çok yaşlı hastalarda toplumda gelişen pnömoni, sepsis ve mortalite oranlarını %11, %14 ve %17 olarak bildirmişlerdir (15). Pnömonili yaşlı hastalarda, klinik, radyolojik bulgular ve inflamatuvar belirteçlerin silik olması, ilk başvuruda pnömoni ciddiyetinin belirlenmesinde gecikmelere neden olmaktadır. Tedavi ve takiple ilgili girişimler için kritik zamanın kaçırılması, yaşlılarda mortalitenin yüksek olmasına neden olabilir. Aynı zamanda mevcut skorlamalar yoğun bakım mortalitesinin en yüksek olduğu hasta grubunu saptamada yeterli olmayabilir. Son yıllarda pnömoni ciddiyet skorlarının, değişen hasta popülasyonuna uyarlanması için yapılan çalışmalarda yeni bir skorlama olan pnömoni şok skoru valide edilmiştir. Pnömoni şok skoru, yoğun bakıma yatışı takiben ilk 6 saat

Tablo 1. IDSA/ATS Yoğun Bakım Ünitesi yatış kriterleri (4)

Majör Kriterler İnvaziv mekanik ventilasyon desteği Vazopressör gerektiren septik şok tablosu
Minör Kriterler PaO ₂ /FiO ₂ <250 mmHg Solunum sayısı ≥ 30/dakika Akciğer grafisinde bilateral veya multilober tutulum Konfüzyon Üremi (BUN ≥ 20 mg/dl) Lökopeni (lökosit < 4000/mm ³), Trombositopeni (trombosit < 100.000/mm ³) Hipotermi (< 36°C) Yoğun sıvı yüklemesi gerektiren hipotansiyon
Bir majör kriter veya en az 3 minör kriter varlığında hastanın YBÜ’de takibi önerilir.

Tablo 2. SCAP/ PS-CURXO 80 (9)

Majör Kriterler	Puan	Minör kriterler	Puan
P Arteriyel pH < 7.30	13	C Konfüzyon	5
S Sistolik kan basıncı < 90 mmHg	11	U BUN > 30 mg/dl	5
		R Solunum sayısı >30 /dk	9
		X Akciğer grafisinde multilobar tutulum	5
		O PaO ₂ <54 mmHg veya PaO ₂ /FiO ₂ / 250 mmHg	6 5
		80 Yaş ≥ 80	
En az 1 majör ya da 2 minör kriter varlığı, SCAP Skoru ≥ 10 skoru olanlar ciddi toplum kökenli pnömoni olarak kabul edilir (9). Ciddi Toplum Kökenli Pnömoni’yi tanımlar. < 10 puan: Düşük Risk Grubu, 10-19 puan: Orta Risk Grubu, ≥20 puan: Yüksek Risk Grubu.			

içinde, rutin YBÜ takip verilerini kullanarak, TGP ve HGP’li yoğun bakım gerektiren hastaların mortalitesini belirleyen, basit bir skorlamadır (16). Pnömoni şok skorunun bileşenlerinde 75 yaş ve daha yaşlı olmak ile vazopressör ihtiyacının olması 2 puan, kalp hızı ≥ 110/dk, hemotokrit ≤ %38, lökosit ≥ 15×10³ hücre/μL, sodyum ≥ 145 mmol/L, FiO₂ ≥ %30, Glasgow Koma Skoru < 15 olması durumunda 1 puan verilmiştir. Toplam puan 0-10 arasındadır. Yoğun bakım mortalitesini ve 30 günlük mortaliteyi öngörmek için kullanılabilceği sonucuna varılmıştır (16). Ciddi olan hastalarda daha yüksek organ yetmezliği skorları (1.9, 0.63; p < 0.001) ve daha fazla mortalite (% 22.0 , % 5.0; p < 0.001), daha uzun hastane kalış süresi (8 gün, 5 gün; p < 0.001) gözlenmiştir.

Yaşamı Tehdit Eden Pnömonide Etkenler ve Tedavi Prensipleri:

Tablo 3. CURB-65 ve PSI Skorlarının parametreleri, puanlama sistemleri ve beklenen 30 günlük mortaliteleri (10)

Ciddiyet skorlama sistemi	Skor bileşenleri		Puanlar		Puanlama	Risk sınıfı	30 günlük mortalite oranı	Önerilen durum
	Yaş	Erkek Yaş>50	Yaş (yıl)	Yaş+10				
PSI skoru	Huzurevinde kalmak		30		<70 puan	Grup 1-2	Grup1: % 0.1-0.4 Grup2: % 0.6-0.7	Ayaktan tedavi
	Tümör varlığı		30		70-90 puan	Grup 3	Grup 3: %0.9-2.8	Gözlem
	KKY		10					
	KVH-SVH		10		91-130 puan	Grup 4	Grup 4: % 8.2-12.5	Hastaneye yatırılma
	Böbrek hastalığı		10					
	Karaciğer hastalığı		20					
	Mental bozukluk		20					
	Kalp hızı ≥ 125 /dk		10		>130 puan	Grup 5	Grup 5: %27.1-31.1	YBÜ'de takip
	SS ≥ 30 /dk		20					
	Sistolik TA<90mmHg		20					
	Isı <35°C veya ≥ 40 °C		15					
	Arter pH<7,35		30					
	BUN ≥ 30 mg/dl		20					
	Na<130mmol/L		20					
Glukoz ≥ 250 mg/dl		10						
Htc < %30		10						
PaO ₂ <60mmHg ya da		10						
SaO ₂ < 90mm Hg								
Plevral efüzyon		10						

CURB-65	Confusion (Konfüzyon)	1	Toplam puan 0-5	0 puan	%0.7	Ayaktan tedavi düzenlenmesi
Urea (Üre) > 42.8 mg/dL, (BUN ölçülüyorsa > 20 mg/ dL [7 mmol/l])	1	2 puan	%9.2			
Respiratory rate (Solunum Sayısı) \geq 30/dk	1	3 puan	%14,5			YBÜ'de takip
Blood pressure (Kan basın- cı) (Sistolik < 90mmHg veya Diyastolik \leq 60mmHg)	1	4 puan	%40			
Yaş \geq 65 yıl	1	5 puan	%57			

Pnömonide, moleküler hızlı testler, kültür yöntemleri ve tüm gelişmelere rağmen hastaların ancak yarıdan azında etken tespit edilebilmektedir. Yaşamı tehdit eden pnömonide kültürde etken saptama olasılığı, toplumda gelişen ciddi olmayan pnömoniye göre daha yüksektir. Toplamda yaklaşık 155 bin pnömonili hastanın değerlendirildiği çalışmada, yaşamı tehdit eden pnömoni kriterlerine sahip (%14.1) hastalarla, ciddi olmayan hastalar karşılaştırılmıştır. Kan kültüründe üreme, yaşamı tehdit eden pnömonili hastalarda, ağır olmayanlara göre 2 kat fazla olmuştur (% 10, % 4; $p < 0.001$). Solunum yolu örneklerinin kültüründe etken izolasyonu ciddi pnömonili hastalarda daha sıktır (% 34.2 vs % 21.1; $p < 0.001$). Aynı zamanda ağır TGP'li hastalarda, ilk seçenek antibiyotiklere dirençli patojen sıklığı 3 kat fazladır (%10, %3.1; $p < 0.001$). Bu nedenle yaşamı tehdit eden pnömonili hastalarda, ağır olmayanlardan farklı olarak, balgam kültürü, bronkoskopik lavaj, mini bronkoalveolar lavaj, gram boyama, kan kültürü, pnömokok ve legionella için idrar antijen testleri, viral etkenler için moleküler testler yapılmalıdır. Hastalığın şiddetinden bağımsız olarak, kan kültüründe en fazla üretilen etken *Streptococcus pneumoniae*, solunum yolu örneklerinin kültüründe ise *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas* olduğu bildirilmiştir (17). Ülkemizde 2013'de çok merkezli Erdem ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, yoğun bakım gerektiren TGP'li olgularda, kan kültüründe %7.7, bronkoskopik lavajda %20.5, balgam kültüründe %25 hastada üreme bildirmişlerdir. En sık saptanan patojenler, sırasıyla *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella spp*'dir (18). Eşlik eden hastalık (KOA, bronşektazi, diyabet vb), kortikosteroid kullanımı, HIV enfeksiyonu, organ transplantasyonu ve posttransplant geçen süre, malignite, ileri yaş, bakım evinde kalma gibi özellikli durumlar, belirli mikroorganizmalar için spesifik risk oluştururlar. Bu faktörlerin göz önünde bulundurulması, etkenin doğru tahmin edilmesi ve uygun ampirik tedaviyi belirlemek için son derece önemlidir (5).

Dirençli patojenlerle enfeksiyon için risk faktörleri; son 90 gün içinde hastane yatış ve/veya IV antibiyotik kullanımı, daha önce dirençli mikroorganizma ile enfeksiyon veya kolonizasyondur (5). Bu nedenle HGP'li hastalarda bulunduğu kliniğin o anki florasını oluşturan ve çoğu zaman çok ilaca dirençli olan etken patojenler yaşamı tehdit edebilir. Yoğun bakım üniteleri, onkoloji klinikleri, yanık üniteleri yüksek riskli kliniklerdir (19). Mekanik ventilasyon tek başına HGP riskini 6-21 kat arttırmaktadır (20). VİP' de çok ilaca dirençli patojenle enfeksiyon için risk faktörleri benzerdir. Septik şok, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) varlığı, VİP öncesi ≥ 5 gün hastanede yatış öyküsü ve akut renal replasman tedavisi almış olması VİP'de dirençli patojenle enfeksiyon olasılığını artırır. VİP' de mortalite oranları, tüm dünyada %20-50 arasında bildirilmektedir (21-24). Doğrudan VİP'e bağlı mortalitenin tahmin edilmesi zor olmakla birlikte %13 olarak bildirilmiştir (25). VİP gelişmesi mekanik ventilasyon süresini ortalama 10 gün, yoğun bakım ünitesinde kalış süresini ise 12 gün uzatmaktadır (26).

HGP' de çoğunlukla hastanın endojen florasına ait mikroorganizmalar etkindir. Bu etkenler, hastanın orofarinksinde önceden mevcut olabilir (primer endojen). Ancak hastaneye yatıştan 48 saat sonra, orafarengeal floranın, dirençli hastane florası ile değiştiği bilinmektedir. Yatış sonrası üst hava yolu sekresyonlarının, daha az oranda gastrointestinal sistemde kolonize olan patojenlerin mikroaspirasyonu (sekonder

endojen/ekzojen) patogeneizde esastır. Bununla birlikte, kontamine sıvı ve aerosolların inhalasyonu sonucu pnömoni gelişebilir. Ekzojen kaynaklı etkenler, hastaya temas eden tüm hastane personelinin elleri aracılığıyla taşınır (19). Ciddi klinik sonuçlara neden olan HGP/VİP riskini azaltmak için, izolasyon, başın 45 derece yuksekte tutulması, entübe hastada kaf basıncının takibi, uygun olan en kısa sürede weaning, hepsinden önemlisi el hijyenine çok dikkat edilmelidir.

Yaşamı tehdit eden pnömonide çok ilaca dirençli *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Klebsiella*, *Metisiline dirençli stafilkokoklar*, *Stenotrophomonas Maltophilia* ilk akla gelen etkenlerdir. Ancak unutulmamalıdır ki etkenler, ülkelere, merkezlere, ünitelere, çalışılan hasta popülasyonuna göre değişir. Dahası aynı ünite zaman içerisinde hem etkenler, hem de direnç paternleri farklılaşır. Bu nedenle ünitenin güncel florasını ve direnç paternini bilmek uygun ampirik tedavinin başlanabilmesi için gereklidir.

Moleküler testlerin günümüzde ulaşılabilirliğinin artmasıyla cTGP’de viral etkenlerin saptanma sıklığı artmıştır. Hızlı sonuç vermesi, aynı anda bakteri, virüs, mantarların (*pneumocystis jirovecii*) tespit edilebilmesi açısından klinik kullanımda faydalıdır. Ancak canlı olmayan bakteriye ait DNA saptanması veya taşıyıcılık nedeniyle her pozitif sonuç, hastalık etkeni olduğu anlamına gelmez. Bununla birlikte pahalı testlerdir. ERS’nin cTGP 2023 yılı rehberinde kritik hastalıkta ve çoklu etken ile enfeksiyon riskinin yüksek olduğu immünsüpresif hastalarda eğer hasta yönetimini değiştirmekse, multipleks PCR testlerinin kullanımı önerilmektedir (27). Viral pnömoni etkenleri; *Respiratuar Sinsityal Virüs (RSV)*, *İnfluenza virüs*, *Parainfluenza virüs*, *Adenovirüs*, *Rhinovirüs*, *Human metapneumovirüs*, *Human bocavirus*, *Human coronavirus*, *Enterovirus* olarak sayılabilir. COVID-19 etkeni SARS-CoV-2, 2019 yılında pandemiye ve 6 milyondan fazla ölüme neden olmuştur (28).

İnfluenza dışında viral etkenlere etkili antiviral tedavi yoktur. Ciddi TGP 2023 rehberinde PCR ile kanıtlanmış influenza varsa ya da influenza mevsimi ise, tedaviye oseltamivir 2x75 mg 5-7 gün, eklenmesi önerilmektedir. Semptom başlangıcından sonraki 48 saat içinde başlanması daha iyi sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Tanı konulmuş hastalarda ilk 5 gün içinde tedaviye başlanması yarar sağlayabilir (5). Viral pnömonide bakteriyel süperenfeksiyon sıklıkla eşlik eder. İnfluenza pandemisi sırasında (2009 H1N1) yapılan çalışmalarda hayatını kaybeden olguların üçte birinde eş zamanlı bakteriyel enfeksiyon tespit edilmiştir (29). Viral enfeksiyon sonrası epitel bariyeri bozulur, siliyer fonksiyon azalır, bakteriyel adezyon kolaylaşır. Aynı zamanda virüs aracılı doğal immünite baskılanır, fagositoz zayıflar, lökosit migrasyonu azalır (30). İnfluenza epidemisi ve pandemisinde *Staphylococcus Aureus* ve *Streptococcus pyogenes* bakteriyel koenfeksiyonda en sık rastlanan bakterilerdir. TGP için kullanılan standart antibiyotik rejimleri *Streptococcus pyogenes*’i ve *Metisilin hassas Staphylococcus Aureus*’u kapsayacaktır. Ancak yoğun bakım gerektiren pnömonili, nekrotizan, kaviter lezyonları olan hastalarda *Metisilin dirençli Staphylococcus Aureus*’u kapsayacak vankomisin veya linezolid ampirik tedaviye eklenmelidir (4).

Mantarlardan *Pneumocystis Jiroveci*, *Aspergillus* ve *Candida spp*, bağışıklığı baskılanmış hastada (özellikle HIV enfeksiyonu), pnömoni etkeni olup, mortalitesi yüksektir. *Pneumocystis Jiroveci*, multiplex PCR testleri, bronkoalveolar lavaj sıvısının

özel boyalarla incelenmesi ile tespit edilebilir. Tedavide, trimetoprim sulfometaksazol ve hipoksemik solunum yetmezliği de eşlik ediyorsa metilprednisolon 21 gün kullanılır. Aspergillus mantar kültüründe üretilebilir. Aynı zamanda bronkoalveolar lavaj sıvısında galaktomannan pozitifliği, uygun klinik ve eşlik eden risk faktörü ile birlikte değerlendirilmelidir. Aspergillus saptandığında tedavide, Vorikanozol 6 mg/kg yüklemeyi takibe 12 sa sonra, 2x4 mg/kg idame dozu ile uzun süreli (en az 4-6 hafta olmak üzere kronik kaviter hastalarda lezyonlar kaybolana kadar 6 ay) tedaviyi gerektirir. Candida akciğerde mukozal plaklarla seyreden yüzeysel enfeksiyon olarak izlenebildiği gibi, candidemiye de neden olabilir. Tedavide Flukanozol kullanılır. Karaciğer ve böbrek yetmezlikli hastalarda doz azaltımı yapılmalıdır. Anidulafungin bu grup hastada ikinci bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilir.

Çok ilaca direnç için risk faktörleri olmayan olgularda; Seftazidim, Sefepim, Piperasilin-Tazobaktam, Sefoperazon-Sulbaktam, İmipenem, Meropenem ampirik tedavide kullanılabilir.

Çok ilaca direnç riski olan ve/veya yüksek mortalite riski bulunan olgularda; İmipenem, Meropenem, Piperasilin-Tazobaktam veya Sefoperazon-Sulbaktam'dan biri ile Siprofloksasin veya Levofloksasin veya Amikasin kombinasyonu ampirik tedavi için uygun olabilir. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT 2023 yılı, cTGP rehberinde, dirençli patojen için risk faktörü yoksa, kombinasyon tedavisi için beta laktam/beta laktamaz inhibitörü ile makrolid kombinasyonunun, kinolon kombinasyonuna üstün olduğu bildirilmiştir (31). Makrolidlerin, beta laktam antibiyotiklerle sinerjistik etkileri, antiinflamatuvar ve immün modülatör özelliklerine bağlanmıştır. Yapılan çalışmalar entübe olan TGP'li hastalarda makrolidlerin sağkalımı iyileştirdiği sonucunu desteklemiştir (32).

Ciddi pnömonide, etken saptamada distal solunum yolu örnekleri, mümkünse antibiyotik başlamadan önce alınmalıdır. Ateş varlığından bağımsız olarak kan kültürü, idrarda streptokok ve Legionella antijen testleri, seçilmiş hastada solunum multiplex PCR testleri, varsa plevral sıvı alınarak kültüre gönderilmelidir. Ayrıca hastanın spesifik mikroorganizmalar için risk faktörleri, önceki üreme, kolonizasyon durumu da göz önüne alınarak etken saptamaya yönelik testler istenmeli ve ampirik tedavi planlanmalıdır.

Yaşamı Tehdit Eden Pnömoni ve Sepsis

Yaşamı tehdit eden pnömoni, sepsis ve septik şokla yakından ilişkilidir. Sepsis enfeksiyona bağlı gelişen patofizyolojik anormalliktir. Septik şok yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen arter kan gazında laktat seviyesinin 2 mmol/L'den yüksek olması ve ortalama arter basıncını 65 mmHg'nın üzerinde tutmak için vazopressör desteğinin gerekli olmasıdır. Özellikle erkek cinsiyet, ileri yaş, sigara ve alkol kullanımı, immunsupresyonda risk daha yüksektir. Enfeksiyona karşı konağın verdiği disregüle immün yanıtın neden olduğu yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu sepsis olarak tanımlanır. Sepsisin, pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar yolakların aktivasyonu sonucu, kardiyovasküler, nörojenik, otonomik, hormonal, metabolik ve pıhtılaşma gibi immün olmayan yollarda önemli değişikliklere neden olduğu, tümünün prognozu etkilediği bilinmektedir (33).

Çocuklarda en sık sepsise neden olan bakteri *Staphylococcus aureus* iken (%18), erişkinde *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.* gram negatif bakterilerden *Pseudomonas spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*'dir. RSV, Hepatit virüsleri, *Influenza tip A ve tip B*, Coronavirüsler (SARS-CoV-2), *Herpes simplex virüs*, *Human metapneumovirus*, *Adenovirus*, *Candidia spp.*, başta olmak üzere virüs ve mantarlar da sepsise neden olabilir (34,35).

Sepsis kaynaklı organ disfonksiyonunun şiddetini ölçen çeşitli puanlama sistemleri vardır. En yaygın olarak kullanılan skor SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment (sepsisle ilişkili organ yetmezliği değerlendirilmesi)'dir. Yüksek SOFA skoru, artan ölüm oranı ile ilişkilidir. Organ disfonksiyonu, enfeksiyona bağlı olarak toplam SOFA skorunda ≥ 2 puanlık akut değişiklik olarak tanımlanabilir. Quick SOFA (qSOFA: Quick Sepsis-Related Organ Failure Assessment); Glasgow Coma Score (GKS) <15 , solunum sayısı ≥ 22 /dk, sistolik kan basıncı ≤ 100 mm Hg olarak tanımlanmıştır. Üç parametreden 2'sinin varlığında qSOFA pozitif kabul edilir. Uluslararası 3. sepsis konsensus konferansında bilinen veya şüpheli enfeksiyon varlığında, kötü klinik gidiş belirteci olarak belirlenmiştir. Ancak qSOFA'nın sepsis tarama aracı olarak kullanılabilirliği, çalışmalarla desteklenememiştir. SIRS veya qSOFA tarama için ideal olmamakla birlikte klinisyeni, hastada sepsis konusunda dikkatli olması açısından uyarıcı olabilir. Lui ve arkadaşları, 1,5 milyon hastane yatışında, enfeksiyon şüphesi olsun veya olmasın, erken uyarı sistemlerini tetikleyici olarak qSOFA, SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome), NEWS (National Early Warning Score), MEWS (Modified Early Warning Score)'u karşılaştırmışlardır. Hastane mortalitesini belirlemede, özellikle de enfeksiyon şüphesi olanlarda NEWS'in daha iyi olduğu sonucuna varmışlardır (36). MEWS, 5 fizyolojik parametre olan: solunum hızı, sistolik kan basıncı, kalp hızı, bilinç düzeyi ve vücut sıcaklığı ile ölçülür. NEWS, yatak başı, rutin olarak kaydedilen 6 fizyolojik parametrelerden oluşan bir puanlama sistemidir. Amacı, sepsisi olanlar dahil olmak üzere akut hastaları belirlemektir. Bu 6 parametre; solunum sıklığı, oksijen saturasyonu, sistolik kan basıncı, nabız hızı, nörolojik bilinç düzeyi ve vücut sıcaklığıdır. 2021 yılında en son güncellenen sepsis ve septik şok yönetimi rehberinde, qSOFA'nın tek başına (NEWS, SIRS veya MEWS ile karşılaştırıldığında) sepsis ve septik şokta kullanımı önerilmemiştir (37). Pnömoni ve sepsis/septik şok birlikteliğinde ilk 6 saatte yoğun bakıma transfer ve septik şok varlığında ilk 1 saatte uygun ampirik antibiyotik tedavisinin IV olarak başlanması önerilmektedir. İlk 3 saatte en az 30 ml/kg IV dengeli kristaloid infüzyon önerisi, yeni rehberde, güçlü öneriden zayıf öneri olarak değiştirilmiştir. Sepsis ve septik şokta sıvı tedavisinin, dinamik ölçümler ve serum laktat düzeyine göre yapılması (zayıf öneri), hedef ortalama arter basıncının (MAP) 65 mmHg (güçlü öneri) olması önerilir. Kapiller dolum zamanı, perfüzyonun değerlendirilmesi için kullanılacak başka bir yöntemdir. İlk tercih vazopressör norepinefrindir, eğer hedef MAP sağlanamaz ise norepinefrin dozunu arttırmak yerine Vazopressin (Dopamin, epinefrin eklenebilir, Terlipressin önerilmemektedir) eklenmelidir. Uygun sıvı ve vazopressör tedaviye rağmen MAP <65 mmHg ise hidrokortizon 200 mg/gün önerilmektedir (37).

Sepsis ve septik şoklu hastalarda yalnızca MRSA riski yüksek ise, ampirik antibiyotikler MRSA'yı kapsamalıdır. Benzer şekilde, yalnızca çok ilaca dirençli mikroorganizma

için risk faktörü varsa ikili gram negatif etkili antibiyotik ya da fungal etkenler için risk yüksekse antifungal tedavi ampirik olarak başlanmalıdır. Sepsis ve septik şok için optimal tedavi süresi belirsizdir. Bununla birlikte prokalsitonin ve klinik değerlendirmenin birlikte kullanılması önerilmektedir (37).

Sepsis ilişkili akciğer hasarı ve hipoksemik solunum yetmezliği tedavisinde uygun hastalarda yüksek akım oksijen tedavisinin, noninvazif mekanik ventilasyona (NIMV) üstün olduğu bildirilmiştir. Yaşamı tehdit eden pnömoni nedeniyle akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) geliştiğinde, genel kabul görmüş akciğer koruyucu ventilasyon stratejileri (Düşük tidal volüm 4-6 ml/kg, yüksek alveollerde ekspirasyon sonundaki pozitif basınç-PEEP, plato basıncı <30 cmH₂O) geçerlidir (37).

Sonuç olarak, pnömoni ve sepsis/septik şok, tüm gelişmelere rağmen yaşamı tehdit etmeye devam etmektedir. Yoğun bakım ihtiyacı olan pnömonili hastaların, zamanında ve doğrudan yoğun bakıma kabulü, en kısa sürede uygun ampirik tedavinin başlanması ile mortalite azaltılabilir. Uygun ampirik tedavinin seçimi ise ancak, ortam florasının, direnç paterninin, önceki üreme ve kolonizasyonun bilinmesi, belirli mikroorganizmalar için hastaya özgü risk faktörlerinin değerlendirilmesi ile mümkündür.

KAYNAKLAR

1. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği Pnömoni kitabı, 2017, ISBN: 978-605-4899-58-6.
2. Heron M. Deaths leading causes for 2014. National vital statistics reports 2014;65:201.
3. Darkwah S, Kotey FCN, Ahenkorah J, Adutwum-Ofosu KK, Donkor ES. Sepsis-Related Lung Injury and the Complication of Extrapulmonary Pneumococcal Pneumonia. Diseases. 2024 Apr 3;12(4):72.
4. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, 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 Mar 1;44 Suppl 2(Suppl 2):S27-72.
5. Türk Toraks Derneği Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoniler Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu 2021, ISBN: 978-605-74980-6-9.
6. Calabretta D, Martin-Loeches I, Torres A. New Guidelines for Severe Community-acquired Pneumonia. Semin Respir Crit Care Med. 2024 Apr;45(2):274-286.
7. Kolditz M, Ewig S, Klapdor B, Schütte H, Winning J, Rupp J, et al. CAPNETZ study group. Community-acquired pneumonia as medical emergency: predictors of early deterioration. Thorax. 2015 Jun;70(6):551-8.
8. Ferrer M, Traverso C, Cilloniz C, Gabarrus A, Ranzani OT, Polverino E, et al. Severe community-acquired pneumonia: Characteristics and prognostic factors in ventilated and non-ventilated patients. PLoS One. 2018 Jan 25;13(1):e0191721.
9. España PP, Capelastegui A, Gorordo I, Esteban C, Oribe M, Ortega M, et al. Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2006 Dec 1;174(11):1249-56.
10. Rider AC, Frazee BW. Community-Acquired Pneumonia. Emerg Med Clin North Am. 2018 Nov;36(4):665-683.

11. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003 May;58(5):377-82.
12. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997 Jan 23;336(4):243-50.
13. Zhang ZX, Yong Y, Tan WC, Shen L, Ng HS, Fong KY. Prognostic factors for mortality due to pneumonia among adults from different age groups in Singapore and mortality predictions based on PSI and CURB-65. *Singapore Med J*. 2018 Apr;59(4):190-198.
14. Laporte L, Hermetet C, Jouan Y, Gaborit C, Rouve E, Shea KM, et al. Ten-year trends in intensive care admissions for respiratory infections in the elderly. *Ann Intensive Care*. 2018 Aug 15;8(1):84.
15. Cillóniz C, Dominedò C, Ielpo A, Ferrer M, Gabarrús A, Battaglini D, et al. Risk and Prognostic Factors in Very Old Patients with Sepsis Secondary to Community-Acquired Pneumonia. *J Clin Med*. 2019 Jul 2;8(7):961.
16. Carmo TA, Ferreira IB, Menezes RC, Telles GP, Otero ML, Arriaga MB, et al. Derivation and Validation of a Novel Severity Scoring System for Pneumonia at Intensive Care Unit Admission. *Clin Infect Dis*. 2021 Mar 15;72(6):942-949.
17. Haessler S, Guo N, Deshpande A, Zilberberg MD, Lagu T, Lindenauer PK, et al. Etiology, Treatments, and Outcomes of Patients With Severe Community-Acquired Pneumonia in a Large U.S. Sample. *Crit Care Med*. 2022 Jul 1;50(7):1063-1071.
18. Erdem H, Turkan H, Cilli A, Karakas A, Karakurt Z, Bilge U, et al. Mortality indicators in community-acquired pneumonia requiring intensive care in Turkey. *Int J Infect Dis*. 2013 Sep;17(9):e768-72.
19. Türk toraks derneği erişkinlerde hastanede gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşma raporu, 2018, ISBN: 978-605-68474-2-4.
20. American Thoracic Society, Infectious Disease Society of America Guidelines for the management of adults with hospital acquired, ventilator associated, and health care associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416.
21. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, 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 Sep 1;63(5):e61-e111.
22. Avcı M, Özgenç O, Coşkun A, Bozca A, Kıdak B, Mermut L, et al. Hospital acquired pneumonia in nonintensive care unit wards. *Turkish Journal of Medical Sciences* 2010: Vol. 40: No. 3, Article 5.
23. Leblebicioglu H, Erben N, Rosenthal VD, Atasay B, Erbay A, Unal S, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) national report on device-associated infection rates in 19 cities of Turkey, data summary for 2003-2012. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2014 Nov 18;13:51.
24. Sevinç C, Sahbaz S, Uysal U, Kiliç O, Ellidokuz H, İtil O, et al. Hastane kökenli pnömoni olgularında etken dağılımı ve prognoza etkili faktörler [Microbiologic spectrum and prognostic factors of hospital-acquired pneumonia cases]. *Tuberk Toraks*. 2007;55(2):153-9. Turkish. PMID: 17602343.
25. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, Bergmans DC, Camus C, Bauer TT, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis*. 2013 Aug;13(8):665-71.

26. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017 Nov;36(11):1999-2006.
27. Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, Aliberti S, Antonelli M, Bassetti M, et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2023 Apr 3;61(4):2200735. doi: 10.1183/13993003.00735-2022. PMID: 37012080.
28. Allan M, Lièvre M, Laurenson-Schafer H, de Barros S, Jinnai Y, Andrews S, et al. The World Health Organization COVID-19 surveillance database. *Int J Equity Health.* 2022 Nov 23;21(Suppl 3):167.
29. Shieh WJ, Blau DM, Denison AM, Deleon-Carnes M, Adem P, Bhatnagar J, et al. 2009 pandemic influenza A (H1N1): pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States. *Am J Pathol.* 2010 Jul;177(1):166-75.
30. Deng JC. Viral-bacterial interactions-therapeutic implications. *Influenza Other Respir Viruses.* 2013 Nov;7 Suppl 3(Suppl 3):24-35.
31. Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, Aliberti S, Antonelli M, Bassetti M, et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2023 Jun;49(6):615-632.
32. Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodriguez A, Putensen C, Annane D, Garnacho-Montero J, et al. Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2010 Apr;36(4):612-20.
33. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):801-10.
34. Prout AJ, Talisa VB, Carcillo JA, Decker BK, Yende S. Bacterial and Fungal Etiology of Sepsis in Children in the United States: Reconsidering Empiric Therapy. *Crit Care Med.* 2020 Mar;48(3):e192-e199.
35. Ljungström LR, Jacobsson G, Claesson BEB, Andersson R, Enroth H. Respiratory viral infections are underdiagnosed in patients with suspected sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017 Oct;36(10):1767-1776.
36. Liu VX, Lu Y, Carey KA, Gilbert ER, Afshar M, Akel M, et al. Comparison of Early Warning Scoring Systems for Hospitalized Patients With and Without Infection at Risk for In-Hospital Mortality and Transfer to the Intensive Care Unit. *JAMA Netw Open.* 2020 May 1;3(5):e205191.
37. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021 Nov;47(11):1181-1247.

COVID-19 PNÖMONİSİ

Uzm. Dr. Mücahit Fidan, Prof. Dr. Berna Kömürcüoğlu

Demokrasi Üniversitesi Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi S.U.A.M

Giriş

COVID-19 enfeksiyonu, ilk olarak Aralık 2019'da Çin Halk Cumhuriyeti'nin Wuhan şehrinde ortaya çıkmış ve hızlı yayılım göstermesi nedeniyle 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir (1). İlk zamanlarda 2019-yeni Coronavirus (2019-nCoV) olarak adlandırılan virüs, daha sonra Severe Acute Respiratory Sendrom-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) olarak tanımlanmıştır (2). SARS-CoV-2; zarflı bir kapsid yapısına ve pozitif polariteli, tek zincirli ve doğrusal bir RNA genoma sahip bir virüstür. Genomik RNA yapısal ve yapısal olmayan proteinlerin sentezinden sorumludur. Dört ana yapısal protein S, membran (M), zarf (E) ve nükleokapsid (N) proteinleridir. S proteini viral zarfın üzerinde taç benzeri çıkıntılar şeklinde olup insan hücrelerinde bulunan ACE-2 reseptörlerine bağlanarak virüsün konak hücreye tutunmasını sağlamaktadır. M, E ve N proteinleri ile virion oluşumu gerçekleşir ve salınma ile replikasyon döngüsü tamamlanır (3). DSÖ 17 Mart 2024 tarihi itibarıyla toplam vaka sayısını 774,954,393, toplam ölüm sayısını 7,040,264 olarak bildirmiştir (4). Türkiye'de ise T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından ilk vakanın bildirildiği 11 Mart 2020 tarihinden itibaren Mart 2023'e kadar toplam 17.232.006 vaka, 102.174 ölüm bildirilmiştir (5). Hastalık varyantlar oluşturarak, 2019 yılından 2022 yılına kadar dünyada sıklığı yüksek seyretmiştir.

Klinik Bulgular

Hastaların %80'i hastalığı asemptomatik veya hafif düzeyde semptomlarla geçirmektedir (6). İnkübasyon süresi yaklaşık olarak 4 gün olup; semptomlar 14. güne kadar gelişebilmektedir (7). En sık gözlenen semptomlar öksürük, ateş ve nefes darlığı olmakla birlikte; halsizlik, kas ve eklem ağrıları, titreme, baş ağrısı, boğaz ağrısı, burun tıkanıklığı, bulantı, kusma, ishal gelişmesi de semptomlar arasında yer almaktadır (6). Sık görülen semptomların yanı sıra daha nadir olarak, bazı kaynaklarda konjonktivit, tat ve koku kaybı, cilt lezyonları gibi bulguların görüldüğü de bildirilmiştir (10-13)

Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) hastalıkta, şiddetine göre tanımlamalar yapmıştır (8);

1. Asemptomatik ya da presemptomatik enfeksiyon: Virolojik test veya antijen düzeyi testi ile hastalık tanısı doğrulanmış ancak hastalığa ait semptom bulunmamaktadır.
2. Hafif hastalık: Hastalığa ait herhangi bir semptom olması; ancak nefes darlığı veya akciğer radyolojisinde patolojik bulgu olmamasıdır.

3. Orta derecede hastalık: Alt solunum yolu enfeksiyonuna ait semptom ve bulguların olması, görüntüleme pnömoni bulunması; ancak oksijen saturasyon düzeyinin %94 ve üzerinde olmasıdır.
4. Ağır hastalık: Bulgular ve görüntüleme pnömoni saptanan hastalarda, solunum sayısının 30/dakika üzerinde olması, oksijen saturasyonunun %94'ten düşük olması, PaO₂/FiO₂ oranının 300 mmHg altında olması veya akciğer tutulumunun %50'den fazla olmasıdır.
5. Kritik hastalık: Bulgular ve görüntüleme pnömoni saptanan hastalarda, solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ yetmezliği olmasıdır.

COVID-19 hastalığı testlerle doğrulanmış 44.672 hasta ile yapılan bir çalışmada; hastaların %80,9'unun hafif, %13,8'inin şiddetli ve %4,7'sinin kritik vaka olduğu saptanmıştır (9).

Yapılan bazı çalışmalarda varyantların pnömoni şiddeti ve şeklinin de farklı olabileceği belirtilmiştir. Kanada ve İskoçya'yı içeren bir çalışmada Delta varyantı ile enfekte olan hastaların hastaneye yatış oranlarının, diğer varyantlarla enfekte hastalara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (14). Ito ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada ise; Omicron varyant grubunda pnömoni prevalansı önceki önceki varyantlara göre; daha düşük saptandığı belirtilmiştir. Tutulum açısından periferik tutulum ve konsolidasyon gelişme oranının da Omicron varyantına sahip hastalarda daha düşük olduğu bildirilmiştir. Buzlu cam opasitesi benzer oranda görülürken, Omicron varyantında daha çok rastgele tutulum geliştiği saptanmıştır (15).

Tanı

COVID-19 enfeksiyonunu, diğer viral enfeksiyonlardan ayıran spesifik semptom veya bulgu bulunmamaktadır (16). Tanı, temas öyküsü veya semptomları olan kişilerde yapılan testler ile konulmaktadır. İnsidansın yüksek olduğu dönemlerde; bakım evinde çalışanlar, hastalık görülme oranının yüksek olduğu yerlerde hastaneye yatışı yapılan hastalar, cerrahi veya aerosol oluşturan girişim planlanan hastalar, immunsupresif tedavi veya transplantasyon yapılması planlanan hastalar asemptomatik olsalar dahi tarama amaçlı test edilmelidir (17-19). Tanı için nazofaringeal ve orofaringeal sürüntü, bronkoalveoler lavaj, trakeal aspirat veya balgam örneği kullanılabilir. Alt solunum yolundan alınan örneklerde daha uzun sürelerde pozitiflik görüldüğü bildirilmiştir (20). Tanı amaçlı serolojik testler, nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) ve antijen testleri kullanılmaktadır. Antijen testleri daha hızlı sonuç vermekle birlikte duyarlılığı daha düşük testlerdir (21). Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri (NAAT) ile SARS-CoV-2 RNA'sının üst solunum yolu örneklerinden izole edilmesi standart tanı testidir. SARS-CoV-2 solunum yolu dışında Revers-Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) ile kanda, tükürükte, dışkıda ve idrarda da tespit edilebilmektedir (22). İlk test sonucu negatif sonuçlansa bile hastalık şüphesi devam ediyorsa hastadan bir örnek daha alınmalıdır. DSÖ tarafından örnek alma sıklığının 2-4 gün aralığında olması gerektiği bildirilmiştir (23). Alt solunum yolu örneklerinden virus saptama oranı üst solunum yoluna göre daha yüksektir. Üst solunum yolu örneklerinde virüs saptanmaz ve SARS-

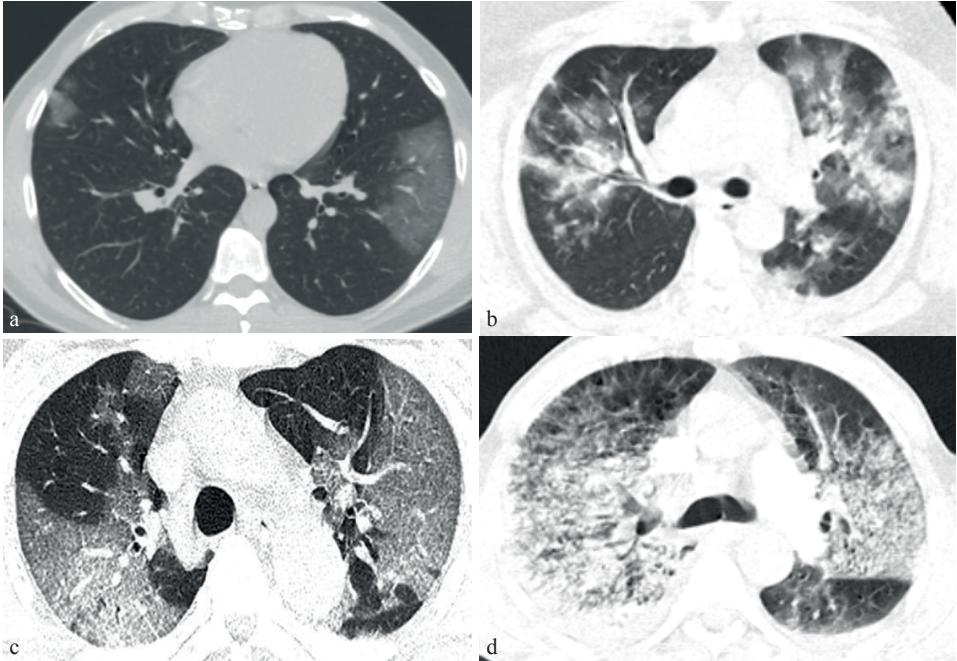
CoV-2 enfeksiyonu şüphesi kuvvetli şekilde devam ediyor ise; alt solunum yolundan örnek alınmalıdır (24).

Radyolojik Özellikler

Semptomatik olan ancak RT-PCR testi negatif olan, test yapılmayan veya takip gereken hastalarda radyolojik görüntülemelere başvurulabilmektedir.

Akciğer grafisi ilk başvuru olan görüntüleme yöntemi olsa da; erken dönemde yaklaşık %63 oranında normal olarak görülebilmektedir (25). Akciğer grafisinde fokal veya diffüz dansite artışı, buzlu cam opasitesi ve konsolidasyon görülebilmektedir. Semptomlar ağırlaştıkça ve klinik bulgular progrese olunca, lezyonlar genellikle buzlu cam opasitesinden konsolidasyona dönüşmektedir (**Resim 1**) (26). Genellikle semptomlar başladıktan 2 hafta sonra lezyonlar regrese olmaya başlamaktadır (27).

Yapılan çalışmalarda; COVID-19 pnömonisinde radyolojik olarak bilgisayarlı tomografinin (BT) altın standart yöntem olduğu görüşüne varılmıştır (28,29). 26 hastaneyi kapsayan bir araştırmada BT'nin duyarlılığı %90, özgüllüğü ise %91 olarak belirtilmiştir (28). Semptomatik olan ancak akciğer grafisi normal olan veya tanısız olmayan hastalarda kontrastsız düşük doz BT önerilirken, semptomatik olan ve komorbid hastalıkları veya ileri yaş olan ancak akciğer grafisi tanısız olmayan hastalarda kontrastsız



Resim 1. 1a. Her iki akciğerde periferik alanlarda buzlu cam dansiteleri, 1b. Buzlu cam alanlarına eşlik eden konsolidasyon alanları, 1c. Buzlu cam ve interlobüler septal kalınlaşmanın görüldüğü kaldırım taşı görüntüsü, 1d. Hastalık progresyonu sonrası alveoler ödemin eşlik ettiği ARDS görüntüsü

tam doz BT önerilmektedir (30). Buzlu cam opasitesi en yaygın görülen bulgudur. Yapılan bir çalışmada lezyonların anatomik dağılımı ve oranları değerlendirilmiş olup; buzlu cam opasitesi %88, bilateral tutulum %87.5, posterior tutulum %80.4, multilober tutulum %78.8, periferik tutulum %76 ve konsolidasyon %31.8 olarak görülmüştür (32). Retiküler dansite artışı, hava bronkogramı, halo bulgusu COVID-19 pnömonisinde görülebilen diğer bulgulardandır. Plevral efüzyon bakteriyel pnömonilere göre çok daha az sıklıkla görülmektedir (31).

Yapılmış olan diğer bir çalışmada; tanıdan itibaren hastalığın iyileşme dönemine kadar BT bulgularındaki değişim araştırılmıştır. Bu çalışmada; 1. aşamada (0-4. gün) hafif düzeyde buzlu cam opasiteleri görüldüğü, 2. aşamada (5-8. gün) buzlu cam opasitelerinde artış olduğu ve crazy paving görünümünün belirginleştiği, 3. aşamada (9-13. gün) bulguların progrese olmasıyla zirve döneme ulaşıldığı, konsolidasyonların görüldüğü ve 4. aşamada (14. günden itibaren) konsolidasyonun azaldığı ve bulguların kademeli olarak regrese olduğu saptanmıştır (33). Özellikle subplevral alanda ince fibrotik bantlar görülmesi, hastalığın artık iyileşme döneminde olduğunu düşündürmektedir (34).

Kömürcüoğlu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; RT-PCR testi pozitif olan hastaların BT'lerinde lezyon yüzdeleri belirlenerek skorlama yapılmış; saptanan skor ile hastalığın klinik şiddeti ve prognostik değere sahip biyokimyasal parametreler ile karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda, radyolojik semikantitatif skorlamanın COVID-19'da inflamatuvar laboratuvar belirteçleri ve klinik parametrelerle ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu skorlama sistemi kullanılarak, hastalığın ağırlık tahmininde kullanılabileceği öngörülmektedir (35).

Laboratuvar Bulguları ve Prognostik Göstergeler

Hastalığın seyrinde lökosit sayısında artış veya azalma olabilmektedir. Lökosit sayısında artış; sekonder bakteriyel enfeksiyonlardan kaynaklanan nötrofil artışına bağlı olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada; ağır vakalar hafif olanlarla karşılaştırıldığında, ağır hastalarda lökosit ve nötrofil sayılarının belirgin düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (36,37).

Lökosit sayısında azalmanın lenfosit sayısındaki düşmeye bağlı olduğu düşünülmektedir. Ağır vakalarda hafif hastalığa sahip kişilerle karşılaştırıldığında lenfosit sayısında anlamlı düzeyde azalma saptandığı belirtilmiştir (38,39). Chen ve ark.'ları tarafından yapılan bir çalışmada, nötrofil/lenfosit oranı yüksek olan vakaların, hastalığı daha ağır geçirdikleri ve daha yüksek oranda solunum desteğine ihtiyaç duydukları belirtilmiştir (40). Diğer bir çalışmada, hastalık şiddeti ile lenfopeni arasında ilişki olduğu, ağır hastalığı olanlarda lenfopeninin çok daha belirgin olduğu saptanmıştır (41).

Eozinofil ve trombosit düzeyinin de prognoz üzerinde etkisi olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur. Eozinofil sayısı düşük olan hastalarda normal olan hastalara göre hastane yatış süresinin uzadığı ve solunumsal komplikasyonların arttığı; diğer bir çalışmada da ağır düzeyde hastalığa sahip vakalarda daha belirgin trombositopeni geliştiği ve trombosit düzeyinin progresyon izleminde kullanılabileceği belirtilmiştir (42, 43).

D-dimer seviyesi ile prognoz arasında ilişki olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Ağır hastalığa sahip vakalarda, hafif vakalara göre D-dimer seviyesi anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (44). Zhou ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada, hastaneye yatırılıp yapılan hastalarda, başlangıç D-dimer düzeylerine göre karşılaştırılmış ve D-dimer düzeyi yüksek olan hastalarda mortalite oranının anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (45). Diğer bir çalışmada da D-dimer düzeyi yüksek olan hastaların daha yüksek oranda yoğun bakım ihtiyacı olduğu saptanmıştır (37). COVID-19'un neden olduğu inflamatuvar yanıt; hemostazda ciddi şekilde bozulmaya sebep olarak trombosit sayısında azalma, D-dimer gibi fibrin yıkım ürünlerinde artma, fibrinojen düzeyinde düşme ile karakterize dissemine intravasküler koagülasyona (DIC) neden olarak prognozu kötüleştirilmektedir (46).

IL-6, IL-10 gibi immünolojik parametreler ve ferritin düzeyi de COVID-19 hastalığının prognozu üzerinde etkilidir. Gao ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada IL-6 düzeyi yüksek olan vakaların, düşük olanlara göre daha ağır hastalığa sahip olduğu gösterilirken, Zhou ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada ağır vakaların belirgin seviyede ferritin düzeyinin yüksek olduğu belirtilmiştir (45,47). Sekonder enfeksiyonlara yanıt olarak yükselen IL-10 düzeyi de ağır hastalarda daha yüksek seviyede görülebilmektedir (45).

COVID-19 hastalığının şiddeti ile kalp fonksiyonunun bozulması arasında ilişki olduğu çeşitli yayınlarda belirtilmiştir. Sistolik fonksiyonda bozulma olması ve miyokardit gelişmesi ile hastalık şiddetlenmesi arasında ilişki olduğu saptanmıştır (48). Hastalığı ağır geçiren ve yoğun bakım gereksinimi olan hastalarda kardiyak hasar daha yüksek oranda görülmüştür (37). Hastalarda troponin seviyesinde artış olması, altta yatan kardiyak hastalıktan bağımsız olarak mortalite açısından risk faktörüdür (49). Kardiyak hasarın oluşum mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Virüs kaynaklı miyokardit oluşması, sitokin fırtınası, plak rüptürü, stres, miyokardın oksijen ihtiyacının artması ve ARDS'ye bağlı oluşan hipoksi nedeniyle meydana gelen miyokardiyal oksijen sunumunun azalması öne sürülen mekanizmalardandır (50).

COVID-19 hastalarında karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma görülebilmektedir. Tanı anında aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) enzimleri yüksek saptanan hastalarda, yüksek olmayanlara göre yoğun bakım ihtiyacı, solunum desteği gereksinimi ve mortalite oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır (51). Diğer bir çalışmada albümin düzeyinin mortalite ile ilişkili olduğu, albümin seviyesi düşük olan hastalarda mortalitenin arttığı; bu nedenle albümin replasmanı yapılmasının mortaliteyi azaltabileceği belirtilmiştir (52).

Hüresel hasarın hastalığın prognozu ile ilişkili olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur. Bir çalışmada laktat dehidrogenaz (LDH) enzimi yüksek olan hastalarda, normal olanlara göre hastalığın daha komplike seyrettiği gösterilmiştir (53). Diğer bir çalışmada, hastalığın şiddetinin artabileceği hakkında en anlamlı bilgiyi, LDH seviyesinin yükselmesinin verdiği belirtilmiştir (54).

Hastane başvurusu sırasında bazı hastalarda böbrek fonksiyon testlerinde yükselme görülebilmektedir. COVID-19 virüsünün renal dokuda görülebildiği, virüsün direkt

Tablo 1. Kötü Prognoz ile İlişkili Laboratuvar Eşik Değerleri

BELİRTEÇ	EŞİK DEĞERİ
Lenfosit sayısı	< 800/micro L
Trombosit sayısı	< 100 × 10 ⁹ /L
ALT	> 40 U/L
Kreatinin	> 133 µmol/L
Kreatin kinaz	> 185 U/L
Yüksek hassasiyetli kardiyak troponin- I	> 28 pg/mL
Protrombin zamanı	≥ 16 saniye
D-dimer	> 1 µg/mL
Serum ferritini	> 300 µg/L
Laktat dehidrojenaz	> 245 U/L

olarak veya virüse bağlı immünolojik yanıtla ilgili olarak hasara neden olabileceği ve renal tutulumun kötü prognoz ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (55). Ayrıca kreatinin düzeylerinde görülen yükselmenin kötü prognostik gösterge olabileceği belirtilmiştir (56).

Akut faz reaktanlarından olan C-Reaktif Protein (CRP)'in prognoz açısından anlamlı olabileceğini bildiren birçok çalışma yayınlanmıştır. Zhang ve ark.'ları tarafından yapılan bir çalışmada, inflamasyon artışına bağlı CRP yükselmesinin hastalık progresyonu ile ilişkili olabileceği saptanmıştır (57). Diğer bir çalışmada da BT bulgularında görülen progresyon ile CRP artışı arasında paralellik olduğu görülmüştür (58).

COVID-19'da inflamasyona bağlı olarak kas ve iskelet sisteminde hasar oluşabilmektedir. Rabdomiyoliz gelişen hastaların olduğu bildirilmiştir (59). Hastalık sürecinde kas ağrıları görülebilmekte olup, kreatinin kinaz (CK) düzeyleri %14-33 oranında yüksek saptanmıştır (60).

Zhou ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmaya göre, kötü prognozla ilişkili laboratuvar eşik değerleri **Tablo 1**'de görülmektedir(45)

Hastane veya Yoğun Bakım Yatışı Önerilen Hastalar

Bazı hastalarda komplikasyon gelişme ve hastalık şiddetlenmesi riski yüksektir. Servis yatışı önerilen hastalar **Tablo 2**'de, yoğun bakım takibi önerilen hastalar **Tablo 3**'te görülmektedir (61).

Sitokin Fırtınası

Şiddetli hastalık geçiren bazı kişilerde enfeksiyona bağlı olarak makrofaj ve granülositlerin aşırı aktivasyonu sonucunda yüksek seviyede inflamatuvar sitokin üretimi oluşabilir. Bunun sonucunda hiperinflamasyon ve solunum sisteminde bozulmalar oluşarak mortaliteye neden olabilir (62). Oluşum nedeni kesin olarak bilinmese de çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. SARS-CoV-2 virüsü solunum epitel hücrelerine girdikten sonra interferon

Tablo 2. Servis Yatışı Önerilen Hastalar

- Hafif-orta seyirli pnömonisi olup, solunum sayısı ≥ 24 /dk ve $SpO_2 \leq \%93$ olanlar
- Hafif-orta seyirli pnömonisi olup, başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı $< 800/\mu l$ veya serum CRP > 10 mg/L x Normal değer in üst sınırı veya ferritin > 500 ng/ml veya D-dimer > 1000 ng/ ml, vb) saptananlar
- Ağır pnömonisi olanlar (bilinç değişikliği ve solunum sıkıntısı olanlar, solunum sayısı ≥ 30 /dakika, oda havasında $SpO_2 \leq \%90$, akciğer görüntülemesinde bilateral yaygın ($> \%50$) tutulumu olanlar)
- Hipotansiyon (< 65 mmHg), taşikardi (> 100 /dk)
- Sepsis, septik şok
- Miyokardit, akut koroner sendrom, aritmi
- Akut böbrek hasarı

Tablo 3. Yoğun Bakım Takibi Önerilen Hastalar

- Dispne ve solunum sıkıntısı
- Solunum sayısı ≥ 30 /dk
- $PaO_2/FiO_2 < 300$
- İzlemede oksijen ihtiyacı artış gösteren
- 5 L/dk oksijen tedavisine rağmen $SpO_2 < \%90$ veya $PaO_2 < 70$ mmHg
- Hipotansiyon (sistolik kan basıncı (SKB) < 90 mmHg veya olağan SKB'dan 40 mmHg dan fazla düşüş ve ortalama arter basıncı < 65 mmHg), taşikardi > 100 / dk
- Akut böbrek hasarı, akut karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, konfüzyon, akut kanama diyatezi gibi akut organ disfonksiyonu gelişimi ve immünsüpresyonu olanlar
- Troponin yüksekliği ve aritmi
- Laktat > 2 mmol
- Kapiller geri dönüş bozukluğu ve 'cutis marmoratus' gibi cilt bozukluklarının varlığı

yanıtını tetikleyerek bağışıklık sistemini uyarır. Th1 hücrelerinde CD14 ve CD16 üretimi artarak immün yanıt oluşur. Bu yanıt makrofaj ve nötrofillerin akciğer dokusunda çoğalması takip ederek aşırı immün yanıt oluşumuna neden olur (63). Diğer öne sürülen bir mekanizmaya göre; SARS-CoV-2 hücre yüzeyinde ACE2' ye tutunur ve enzim salınımında azalmaya neden olur. Bundan dolayı Anjiyotensin-2' de artış meydana gelir. Bu enzim aracılığıyla TNF-alfa ve IL-6R indüklenir. Ayrıca ACE2 aracılığıyla virüs hücre içine girebilmektedir. Bu yolak sonucunda; başta IL-6 ve IL-8 olmak üzere çeşitli inflamatuvar sitokinler salınmaktadır. Sitokinler bağışıklık hücreleri üzerinde uyarıcı etki yaparak sitokin fırtınasına yol açabilmektedir (64,65). Sitokin fırtınası, ARDS ve çoklu organ yetmezliğine, buna bağlı olarak da ölüme yol açan şiddetli inflamatuvar yanıtı neden olabilmektedir (66).

Komplikasyonlar

İlk dönemlerde COVID-19 hastalığının solunum sistemi üzerine etkilerine yoğunlaşılırken, zamanla hastalığın ekstrapulmoner tutulumu ile ilgili bilgiler ortaya çıkmıştır. COVID-19'a bağlı mortalite, büyük oranda komplikasyonlara bağlı gelişmektedir.

COVID-19 hastalığı seyrinde koagülasyon bozukluğuna bağlı komplikasyonlar gelişebilmektedir. Pulmoner emboli, halk arasında zamanla en çok tartışılan komplikasyon haline gelmiştir. Roncon ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada COVID-19 hastalarında pulmoner emboli insidansı %14.7 oranında saptanırken, bu oranın yoğun bakım yatışı gereken hastalarda %75'e kadar ulaşabildiği belirtilmiştir (67). Di Minno ve ark.'ları tarafından yapılan bir çalışmada, COVID-19 hastalarında venöz tromboembolizm (VTE) prevalansı %31.3 olarak saptanırken, pulmoner embolizm prevalansı %18.9 olarak belirtilmiştir (68). Patogenez tam olarak netleşmemiş olsa da; Virchow triadına etki eden faktörler olduğu düşünülmektedir. Ağır hastalarda akut respiratuvar distress sendromu patogenezinde de yer alan endotel hasarının tromboza neden olabileceği öne sürülmüştür (69). Faktör VIII ve fibrinojen artışı, protrombotik mikropartiküllerin dolaşımında bulunması ve hiperviskosite oluşturarak tromboz yatkınlığına neden oldukları bildirilmektedir (70). Benzer şekilde hastalığı hafif geçiren hastalarda da VTE riskinin arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur. Xie ve ark.'ları tarafından hastalığı ayakta geçiren, hafif şiddette COVID-19 hastalığına sahip 18.818 hastayı inceleyen araştırmada, bu kişilerde VTE riskinin anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır (71).

Mao ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada, hastaneye yatırılarak takip edilen 214 hastanın 78'inde (%36.4) nörolojik komplikasyon geliştiği bildirilmiştir. Ağır hastaların %45.5'inde, ağır olmayan hastaların ise %30.2'sinde nörolojik bulguların görüldüğü; en sık bildirilen semptomların baş dönmesi, baş ağrısı, tat ve koku alma bozukluğu olduğu belirtilmektedir (72). Çok merkezli olarak 417 hafif ve orta şiddette hastayı kapsayan bir çalışmada, sırasıyla %85,6 ve %88,0 oranında koku ve tat alma bozukluğu geliştiği, diğer semptomlar düzeldikten birkaç gün sonrasında koku alma bozukluğunun da düzeldiği bildirilmiştir (73). Yoğun bakım yatışı yapılan hastaların yaklaşık 2/3'ünde sedasyon veya nöromusküler blokaj gerektiren ajitasyon ve deliryum tablosu ortaya çıktığı, taburcu olan hastaların yaklaşık 1/3'ünde de dikkatsizlik ve oryantasyon bozukluğunun devam ettiği bildirilmektedir (74). COVID-19' da hafif hastalarda inme riski %1'in altında iken, yoğun bakımda bu risk %6'ya kadar çıkmaktadır (68). Diğer bir çalışmada da serebrovasküler hastalık geçirmiş olan COVID-19 hastalarının %74'ünde iskemik inme geliştiği belirtilmektedir (75). Hastalığın seyrinde çok nadir olarak Guillan-Barré Sendromu (GBS) gelişebildiği görülmüştür. İtalya'da COVID-19 hastalığı nedeniyle hastaneye başvuran 1200 hastanın, 5'inde GBS saptandığı belirtilmiştir (76).

COVID-19 hastalığında kardiyovasküler sistemin çeşitli şekillerde etkilendiği çok sayıda çalışma mevcuttur. Hastaneye yatırılarak takip edilen hastaları içeren bir çalışmada, hastaların %27.8'inde miyokardit geliştiği ve troponin seviyesinde yükselme olduğu belirtilmektedir. Mortalite oranına bakıldığında da yine en yüksek mortalitenin %69.4 ile troponin seviyesi yüksek olan hastalar olduğu bildirilmiştir (77). Aritmi, hastalık seyrinde sık olarak ortaya çıkan bulgulardandır. Wang ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaneye yatırılan hastaların %17'sinde aritmi gelişirken, yoğun bakım ihtiyacı olan hastaların %44'ünde aritmi geliştiği bildirilmiştir (37). İtalya'daki pandeminin ilk zamanlarında yapılan bir çalışmada; hastane dışındaki kardiyak arrest oranı, bir önceki senenin aynı dönemi ile karşılaştırılmış ve pandemi döneminde bu oranda %58 artış olduğu belirtilmiştir (78). Driggin ve ark.'ları tarafından yapılan bir çalışmada da, COVID-19

hastalığı seyrinde kalp yetmezliği görülme oranının, akut böbrek yetmezliği görülme oranından yüksek olduğu ve kalp yetmezliği görülmesinin kötü prognostik faktör olabileceği belirtilmektedir (79). Özellikle çocuklarda COVID-19 hastalığı seyrinde miyokardit görülme riski artabilmektedir. Boehmer ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada; 16 yaş altındaki hastalarda miyokardit gelişme riskinin, 16-50 yaş arasındaki hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (80).

Bazı çalışmalarda, hastalarda karaciğer fonksiyonlarında bozulma olduğu bildirilmiştir. Piano ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada; karaciğer fonksiyon testlerinin yükselebildiği ve yüksek saptanan hastaların daha yüksek oranda yoğun bakım gereksinimi olduğu bildirilmiştir (51). Kulkarni ve ark.'nın yaptığı çalışmada da hastalık sırasında, hastaların %24.4'ünde karaciğer enzimlerinde yükselme olduğu bildirilmiştir (81). Bu durumun oluşmasında virüsün toksik etkisi olabileceği gibi; hastalığın tedavisinde kullanılan hepatotoksik ilaçların etkisi olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Akut böbrek yetmezliği hastalık seyrinde daha nadir görülmektedir. Chen ve ark.'nın yaptığı çalışmada akut böbrek hasarı gelişme oranı %3 olarak bildirilmiştir (82). Virüs renal dokuda görülebilmektedir ve renal hasar oluşması kötü prognozla ilişkilidir (55).

Göz tutulumu olan vakalar nadir olarak görülmektedir. Daha çok konjonktivit şeklinde ortaya çıkmakta ve hastalığın şiddeti arttıkça daha sık görülmektedir (83). Göz tutulumu virüs invazyonu nedeniyle oluşabileceği gibi, nazofarengeal sekresyonlardaki virüsün üst solunum yolu sisteminden göze invazyonuna bağlı olarak kontaminasyon nedeniyle de görülebilir (84).

Antiviral Tedaviler

Remdesivir

RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörü olup viral replikasyonu azaltmaktadır. Wang ve ark.'nın yaptığı çalışmada, plasebo kolundaki hastalar ile remdesivir kullanan hastalar arasında 28 günlük mortalite oranları açısından anlamlı fark görülmemiştir (85). Beigel ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada hastanede yatan ve alt solunum yolu enfeksiyonu bulunan hastalarda remdesivir etkisi araştırılmıştır. Plasebo kolu ile karşılaştırıldığında remdesivir uygulanan hastalarda klinik düzelmenin daha kısa sürede olduğu görülmüştür. Bu tedavide en fazla yanıt oksijen desteği gereken hastalarda görülürken, oksijen desteği gerekmeyen hastalarda anlamlı fark saptanmamıştır (86). Son yayımlanan kılavuzlarda remdesivir tedavisinin uygulanması önerilmektedir. İntravenöz remdesivir, Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından ≥ 28 günlük ve ≥ 3 kg ağırlığındaki pediatrik hastalarda ve yetişkinlerde COVID-19 tedavisi için onaylanmıştır. Şiddetli hastalığa ilerleme riski yüksek olan, hafif ile orta şiddette COVID-19'lu hastaneye yatırılmamış hastalarda remdesivir, semptomların başlangıcından itibaren 7 gün içinde başlanması ve 3 gün verilmesi, hastaneye yatırılan hastalarda 5 gün verilmesi önerilir. Hasta 5 gün içinde klinik olarak iyileşmezse, klinisyenlerin tedavi sürecini 5 ek güne kadar uzatabileceği (toplam 10 günlük süre) belirtilmektedir. Önerilen doz 1. gün 200 mg yükleme dozu (<40

kg için 5 mg/kg), sonraki günlerde ise 100 mg (<40 kg için 2.5 mg/kg) idame dozudur (87).

Molnupiravir

Molnupiravir, N4-hidroksitidin türevi sentetik nükleozid türevinin (EIDD-1931) bir ön ilacıdır. Antiviral etkisini viral RNA replikasyonu sırasında yeni oluşturulan RNA'da sitidin yerine geçerek, kopyalama hatalarına neden olarak gösterir (88). Fischer ve ark.'ları tarafından yapılan 202 hastanın yer aldığı araştırmada, molnupiravir kullanan hastalar ile plasebo grubu karşılaştırılmış olup, molnupiravir kullanan hastalarda viral klirenste ve klinikte anlamlı seviyede düzelme görüldüğü, ciddi yan etki görülmediği bildirilmiştir (89). T.C. Sağlık Bakanlığı'nca, tanısı PCR ile doğrulanmış, hafif-orta seyirli, semptomlarının ilk 5 gününde olan ve ağır COVID-19'a ilerleme açısından yüksek riskli olan (**Tablo 4**) erişkin (≥ 18 yaş) COVID-19 hastalarında, aşılama durumuna bakılmaksızın kullanılması önerilmektedir. Molnupiravir'in kullanım dozu ve süresi, 2x800mg/gün olacak şekilde toplam 5 gündür. Molnupiravir gebelerde ve çocuklarda kullanılmamalıdır. Molnupiravir kullanıldığı sürece ve son dozdan sonra dört gün boyunca emzirmeye ara verilmelidir (61).

Nirmatrelvir/ritonavir

Nirmatrelvir, 2 viral poliproteini parçalayarak viral replikasyonda önemli bir rol oynayan viral bir proteaz olan SARS-CoV-2 Main Protease (MPRO)'a karşı aktif olan oral bir proteaz inhibitörüdür. Nirmatrelvir, HIV proteaz inhibitörlerini güçlendirmek için kullanılan güçlü bir sitokrom P450 (CYP) 3A4 inhibitörü ve farmakokinetik güçlendirici ajan olan ritonavir ile paketlenmiştir. Nirmatrelvir konsantrasyonlarını hedef terapötik aralığa çıkarmak için ritonavirin eş zamanlı uygulanması gerekir. Nirmatrelvir/ritonavir, FDA tarafından şiddetli COVID-19'a ilerleme riski yüksek olan yetişkinlerde hafif ve orta şiddette COVID-19 tedavisi için onaylanmıştır. Şiddetli COVID-19'a ilerleme riski yüksek olan 12 ila 17 yaş arası ve ≥ 40 kg ağırlığındaki hastaneye yatırılmamış ergenlerin tedavisi için de acil kullanım onayı almıştır. Hafif ve orta şiddette COVID-19'u olan ve hastalığın ilerleme riski yüksek olan hastaneye yatırılmamış hastalarda 5 gün boyunca günde iki kez oral yoldan 300 mg nirmatrelvir/100 mg ritonavir kullanılmasını önerilmektedir (87).

COVID-19 ve Antibiyotik Kullanımı

Her ne kadar COVID-19 pnömonisinde etken bir virüs olsa da; hastane yatışı yapılan hastalarda çeşitli oranlarda antibiyotik kullanıldığını bildiren yayınlar mevcuttur. Guan ve ark.'ları tarafından yapılan araştırmada hastaların %58'inde intravenöz (İV) antibiyotik uygulandığı bildirilmiştir (90). Türkiye'de yapılan bir çalışmada da benzer şekilde hastanede yatarak takip edilen hastaların %46'sına antibiyotik uygulandığı bildirilmiştir (93). Yoğun bakım yatışı yapılan hastaların antibiyotik kullanımını araştıran bir çalışmada; üçüncü kuşak sefalosporin grubu antibiyotikler %36.8 oranla en sık kullanılan grup olurken, 2. sırada %34.2 oranla azitromisin gelmiştir (94). Ülkemizde de pandeminin ilk dönemlerinde azitromisin sıklıkla kullanılmıştır. Azitromisin makrolid grubunda

Tablo 4. Ağır COVID-19'a İlerleme Açısından Yüksek Riskli Olan Hastalar (61).

- ≥ 65 yaş
- Primer immün yetmezlik
- Son 1 yılda kemoterapi almış solid veya hematolojik kanser hastaları
- Son 6 ayda radyoterapi almış kişiler
- Solid organ nakli
- Kemik iliği nakli
- AIDS (CD4 < 200/mikrolitre olanlar)
- Otoimmün, inflamatuvar veya malign hastalıkları nedeniyle 1 aydan uzun süredir 20 mg prednizolon veya eşdeğeri glukokortikoid kullanmakta olan kişiler
- Otoimmün, inflamatuvar veya malign hastalıkları nedeniyle immünsupresif ajanları [janus kinaz inhibitörleri (tofasitinib, barisitinib), kalsinörin inhibitörleri (siklosporin, takrolimus), mTOR inhibitörlerini (everolimus, sirolimus), antiproliferatif ajanlar (azatiyoprin, mikofenolat mofetil, mikofenolat sodyum), leflunomid, metotreksat, siklofosamid, klorambusil veya biyolojik ajanları (abatasept, adalimumab, anakinra, basiliksimab, daklizumab, etanersept, golimumab, infliksimab, iksekizumab, kanakinumab, natalizumab, rituksimab, sekukinumab, sertolizumab pegol, tosilizumab, ustekinumab, vedolizumab)] kullanan kişiler.
- Down sendromu
- Karaciğer sirozu
- Diyalize giren kronik böbrek yetersizliği hastaları
- Orak hücreli anemi
- Uç organ hasarı gelişmiş diabetes mellitus
- Miyokard infarktüsü geçirmiş hastalar
- İnme geçirmiş hastalar
- Multipl skleroz, motor nöron hastalıkları, Myastenia gravis, Huntington hastalığı, Alzheimer gibi beyin ve sinirleri etkileyen hastalıklar
- Morbid obezite (VKİ > 40 kg/m²)
- Evre 3-4 kronik obstrüktif akciğer hastalığı

yer alan geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Gautret ve ark.'ları tarafından yapılmış çalışmada, hidroklorokin ile birlikte kullanıldığında viral yükün azaltılmasında etkili olduğu gösterilmiştir (95). Pandeminin ilk dönemlerinde hidroklorokin ve azitromisin birlikte kullanımı önerilmiş olsa da; etkinliğini gösteren yeterli sayıda ve kanıtta çalışma olmaması ve uzamış QT sendromu riskini artırmasından dolayı güncellenen rehberlerde tedavi tablolarından kaldırılmıştır (96). COVID-19 enfeksiyonunda rutin olarak antibiyoterapi önerilmemektedir. DSÖ tarafından sadece ağır şiddette pnömonisi olanlarda konakçı faktörler ve epidemiyolojik etkenler dikkate alınarak ampirik antibiyoterapi önerilmektedir (97).

İmmunmodülatuar Tedaviler

Tosilizumab

IL-6 reseptörünün antagonistidir. IL-6 proinflamatuvar bir sitokindir ve IL-6 düzeyinin yüksekliği sistemik inflamasyon ve hipoksik solunum yetmezliği ile ilişkilidir (119). Bazı çalışmalarda COVID-19 hastalarının hiperinflamasyon döneminde ortaya çıkan

makrofaj aktivasyonu sendromunda (MAS) olumlu etkisinin olduğu belirtilmiştir. Xu ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada tosilizumab tedavisi uygulanan hastalarda klinik düzelme sağlandığı görülmekle beraber ciddi düzeyde bir yan etki gelişmediği de bildirilmiştir (120). Kullanım dozu 8 mg/kg (maksimum 800 mg)' dir. Tedavi takibinde IL-6, ferritin düzeyleri, trombosit sayısı gibi hiperinflamasyonun göstergeleri izlenerek tek doz veya klinik ve laboratuvar yanıtı göre doz tekrarı değerlendirilebilir (98).

Anakinra

İnterlökin-1 (IL-1) reseptör antagonistidir. IL-1; TNF-alfa, IL-6 ve IL-8 olmak üzere çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin salınımını indükleyerek inflamasyonu artırıcı etki yapmaktadır (99). IL-1'in bir türü olan IL-1 β , COVID-19 hastalığında hiperinflamasyonu ve doku hasarını tetikleyerek sitokin fırtınası sendromuna neden olabilir (100). Pontali ve ark.'nın yaptığı çalışmada, hastalığın ilk 4 günü içinde metilprednizolon ile veya tek başına İV anakinra uygulamasının mortalite oranını %74 azalttığı bildirilmiştir (101). T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından erişkin MAS olgularında kullanılması önerilmektedir. Hastanın klinik bulgularının şiddetine göre uygulama yapılır. Hafif olgularda günde bir-iki kez 100 mg subkutan uygulanabilirken, şiddetli veya çok şiddetli MAS bulguları varlığında günde 3 kez 200 mg İV uygulamaya kadar doz artırılabilir. Yanıt alınan hastalarda günlük doz düşürülebilir ve ihtiyaca göre gereken dozda kullanımı sürdürülebilir (102).

Barisitinib

Janus kinaz (JAK) inhibitörüdür. JAK inhibitörleri, sinyal iletimi, büyüme ve hayatta kalma gibi hayati hücrel işlevlerde rol oynayan sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (STAT) proteinlerinin fosforilasyonunu engeller. JAK inhibitörleri, bağışıklık aktivasyonuna ve inflamasyona yol açan sinyal iletiminde rol oynayan temel proteinlerin fosforilasyonunu önleyebildikleri için COVID-19'u tedavi etmek için kullanılır. Mayıs 2022'de FDA, oksijen, noninvaziv ventilasyon (NIV), mekanik ventilasyon veya ekstrakorporeal membran oksijenasyonuna ihtiyaç duyan hastaneye yatırılmış yetişkinlerde COVID-19 tedavisi için barisitinib kullanımını onayladı. JAK1/JAK2 inhibisyonu yoluyla inflamatuvar yanıtları düzenleyebilir ve IL-6 kaynaklı STAT3 fosforilasyonunu inhibe etmektedir. Günde bir kez oral yoldan 4 mg kullanılmaktadır. Renal yetmezlikte doz ayarlaması gereklidir (87).

Abatasept

Abatasept, insan immünooglobulinine bağlı T-lenfosit ilişkili antijen 4 (CTLA-4) içeren çözünür bir füzyon proteindir ve T hücresi aktivasyonunu engellemek için kullanılır. Aşırı T hücresi uyarımı ve çoğalmasının COVID-19'un patogenezi için potansiyel bir seçenek olabilir. Abatasept, FDA tarafından inflamatuvar artrit tedavisi ve akut greft-versus-host hastalığının profilaksisi için onaylanmıştır. Şu anda COVID-19 tedavisi için onaylanmamıştır, ancak orta ila şiddetli COVID-19'lu hastanede yatan hastaların tedavisi için klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir. 10 mg/kg dozunda (maksimum doz 1.000 mg) günde 1 kez IV olarak uygulanır (87).

İnfliksımab

İnfliksımab, orta ve şiddetli COVID-19'lu hastanede yatan hastaların tedavisi için değerlendirilen bir TNF-alfa inhibitörüdür. Oksijen, yüksek akışlı nazal kanül (HFNC) oksijen veya NIV gerektiren hastaneye yatırılmış hastalarda infliksımab kullanımını önerilmektedir. 5 mg/kg dozunda tek doz İV olarak uygulanır (87).

Kortikosteroid Kullanımı

Kortikosteroidler, antiinflamatuvar proteinlerin yapımını artırarak, proinflamatuvar proteinlerin yapımını inhibe ederek etki gösteren, otoimmün hastalıklar gibi inflamatuvar hastalıklarda uzun zamandır kullanılan, inflamasyon azaltıcı ajanlardır. Bu etkisinden dolayı COVID-19 hastalığında etkisi olup olmadığı araştırılmıştır. RECOVERY çalışmasında, 6 mg/gün deksametazon kullanan 2104 hasta ile destek tedavisi alan 4321 hasta 28 günlük mortalite açısından karşılaştırılmış. Çalışma sonucunda mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda ve oksijen ihtiyacı olan hastalarda deksametazon kullanımının mortaliteyi anlamlı düzeyde azalttığı saptanmıştır. Ancak oksijen veya solunum desteği ihtiyacı olmayan hastalarda anlamlı fark görülmemiş (103). Çalışma sonrası, oksijen veya mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda 6 mg/gün deksametazonun kullanımı önerilmeye başlandı. Diğer bir çalışmada; yoğun bakımda yatan 1703 hastayı kapsayan bir metaanalizde deksametazon, hidrokortizon ve metilprednisolon uygulanan hastalar ile uygulanmayan hastalar karşılaştırılmıştır. Kortikosteroid kullanımının 28 günlük mortaliteyi üzerinde anlamlı düzeyde azalttığı saptanmış (104). Septik hastalarda deksametazon kullanımı önerilmekle beraber, deksametazona ulaşılamıyorsa eş değer dozlarda prednizolon veya metilprednizon kullanılabilir (105). T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan rehberde göre; solunum sıkıntısı nedeniyle oksijen tedavisi desteği ihtiyacı olan hastalarda 6mg/gün deksametazon veya 0.5-1 mg/kg prednisolon veya eşdeğeri metilprednisolon 10 gün kadar kullanılabilir. Bu tedaviye rağmen 24 saat içinde oksijen ihtiyacı artan veya akut faz yanıtı artan hastalarda, hastanın risk faktörleri göz önüne alınarak, daha yüksek dozda glukokortikoid (pulse, ≥ 250 mg/gün metil prednizolon) verilmesine karar verilebilir. Yüksek doz glukokortikoid tedavisi vaka bazında, bazı durumlarda sorumlu hekimin ve/veya romatoloji uzmanının önerisi ile 3 güne kadar kullanılabilir. Yüksek doz steroid uygulaması sonrasında 6mg/gün deksametazon veya 0.5-1 mg/kg prednisolon veya eşdeğeri metilprednisolon ile tedaviye devam edilmelidir (106).

Konvalesan Plazma

Hastalığı geçirmiş ve iyileşmiş olan kişilerden aferez ile alınan plazma, virüsü nötralize eden antikolar sayesinde alıcıda iyileşme sağladığı düşünülerek pandemide kullanılmıştır. Li ve ark.'ları tarafından şiddetli hastalığa sahip 103 kişiyi kapsayan çalışmada konvalesan plazma uygulanan grupla, kontrol grubu arasında 28 günlük mortalite oranı açısından anlamlı fark bulunmadı (107). Diğer bir çalışmada, hasta sayısı az olmakla birlikte mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda konvalesan plazma tedavisinin etkili olduğu gösterilmiştir. Plazma tedavisi sonrası 3. günde hastalarda klinik düzelmeye görülmüş, tedavinin 12. gününde hastalar ARDS'den çıkmış ve SARS-CoV-2

antikor düzeyinin yükseldiği görülmüştür (108). Tedavinin etkinliği açısından yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır.

Antikoagülan Tedavi

COVID-19 hastalığında tromboz riskinin arttığı ve buna bağlı komplikasyonların gelişebileceği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (67,68). ARDS gelişmiş hastalar ile yapılan bir çalışmada, COVID-19 testi pozitif olan grupta, testi negatif olan gruba göre anlamlı derecede yüksek oranda pulmoner emboli geliştiği bildirilmiştir (109).

Hastane yatışı gerekmeyen hafif hastalarda rutin olarak tromboz profilaksisi önerilmezken, hastanede yatırılan COVID-19 hastalarında aktif kanama veya trombositopeni ($<25-30.000 /\mu\text{l}$) olmadığı sürece tromboz profilaksisi uygulanması önerilmektedir (106,110). Tromboz profilaksisinde düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) standart heparine tercih edilerek önerilmektedir. Çünkü DMAH daha nadir trombositopeni yapar ve daha seyrek injeksiyon gerektirir. Profilakside oral antikoagülan rutin önerilmemektedir. Çünkü ilaç etkileşimi, böbrek ve karaciğer işlev kusuru ile farmakodinamik etkilenmesi, uzun yarı ömür, maliyet ve etkisinin geri döndürülmesi için gerekli etken maddelerin her hastanede bulunmaması gerekçe olarak gösterilmektedir. Ağır dereceli olmayan hastalarda vücut kitle indeksine göre doz ayarlaması önerilmiştir. $\text{BMI}<40\text{kg}/\text{m}^2$ olanlarda enoksaparin $40\text{mg}/\text{gün}$ önerilirken, $\text{BMI}>40\text{kg}/\text{m}^2$ olanlarda enoksaparin 40mg günde iki doz önerilmektedir. Kreatinin klerensi $<30\text{ml}/\text{dak.}$ olan hastalarda enoksaparin yerine standart heparin 5000U , 2 veya 3 doz önerilir. Kreatinin klerensi $>30\text{ml}/\text{dak}$ ise enoksaparin 40mg günde iki doz veya standart heparin 7500U günde 3 doz olarak önerilmektedir. D-Dimer yüksekliğinde (> 2 kat normal yükseklik) VTE açısından yüksek risklidir ve >45 gün antikoagülan profilaksi önerilmiştir. Daha önceden venöz tromboz öyküsü olan hastalarda VTE öyküsü 90 günden daha kısa süre içinde ise heparin veya enoksaparin tedavi dozunda verilmelidir; 90 günden daha uzun bir süre önce olan bir VTE tablosu varsa antikoagülan tedavi profilaksi dozunda verilmelidir. Daha önce heparin ilişkili trombositopeni (HIT) gelişme öyküsü varsa fondaparinux tercih edilmelidir. Kreatinin klirensi $>50\text{ml}/\text{dk.}$ ise fondaparinux 2.5mg sc tek doz; kreatinin klirensi $50-30\text{ml}/\text{dk.}$ arasında ise $1,25\text{mg}$ sc tek doz yapılması önerilirken, kreatinin klirensi $<30\text{ml}/\text{dk.}$ olan hastalarda fondaparinux önerilmez. Oral antikoagülan kullanan hastalarda apiksaban $2,5\text{mg}$ iki doz, rivaroksaban 10mg tek doz, ve dabigatran 110mg iki doz olarak devam edilebilir. Taburculuk sonrası DMAH profilaksisi, tromboz riski yüksek olanlarda 45 gün, düşük olanlarda 14-30 gün devam edilmesi önerilmektedir (106).

Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tarafından hazırlanan COVID-19 Tedavi Kılavuzu'na göre tedavi seçenekleri **Tablo 5** ve **Tablo 6**'da özetlenmiştir (87).

COVID-19 Pnömonisi Sonrasında Pulmoner Fibrozis

Hastalığı ağır geçiren kişilerde alveol epitel hücrelerinde destrüksiyon, tromboz ve vasküler geçirgenlik artışına bağlı ARDS oluşabilmekte ve ARDS sonrası fibrozis gelişebilmektedir (111). Enfeksiyon sonrası fibrotik yolağın aktivasyonu, alveol epiteli ve endotelinin hasarı, sitokinlere bağlı hasar, mekanik ventilatör sonrası barotrauma

Tablo 5. COVID-19'lu Hastanede Yatmayan Yetişkinlerin Terapötik Yönetimi

Tüm Hastalar	<ul style="list-style-type: none"> • Tüm hastalarda semptom yönetimi başlatılmalıdır. • Altta yatan bir durumu tedavi etmek için kullanılmadığı sürece deksametazon veya diğer sistemik kortikosteroidlerin kullanılması önerilmemektedir.
COVID-19'un Şiddetli Hale Gelme Riski Yüksek Olan Hastalar	<p>Tercih edilen tedaviler öncelik sırasına göre;</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nirmatrelevir/Ritonavir: Mümkün olan en kısa sürede ve semptomların başlangıcından itibaren 5 gün içinde başlanması önerilmektedir. 2. Remdesivir: Mümkün olan en kısa sürede ve semptomların başlamasından itibaren 7 gün içinde başlanması önerilmektedir <p>Molnupiravir: Tercih edilen tedaviler mevcut değilse, kullanımı mümkün olmadığında veya klinik olarak uygun olmadığında alternatif tedavidir. Mümkün olan en kısa sürede ve semptomların başlangıcından itibaren 5 gün içinde başlanması önerilmektedir.</p>

Tablo 6. COVID-19'lu Hastanede Yatan Yetişkinlerin Terapötik Yönetimi

Hastalığın Şiddeti	Klinik Durum	Öneri	Antikoagülan Tedavi İçin Öneriler
COVID-19 dışı nedenlerle hastaneye yatırılanlar	Hafif-orta şiddette COVID-19 enfeksiyonu olan; şiddetli enfeksiyona ilerleme riski yüksek olanlar	Tablo 5	
Hastanede yatan ancak oksijen desteğine ihtiyacı olmayanlar	Tüm hastalar	Deksametazon veya diğer sistemik kortikosteroidlerin rutin kullanımı önerilmektedir.	Terapötik antikoagülasyon endikasyonu olmayan hastalar için; kontrendikasyon yoksa profilaktik dozda heparin
	Şiddetli COVID-19'a ilerleme riski yüksek olan hastalar	Remdesivir	
Hastaneye yatırılan ve oksijene desteğine ihtiyacı olanlar	Minimum oksijen desteğine ihtiyaç duyan hastalar	Remdesivir	D-dimer düzeyleri yüksek ve kanama riski artmamış gebe olmayan hastalar için terapötik dozda heparin
	Çoğu hasta	Remdesivir elde edilemiyorsa deksametazon kullanımı önerilmektedir.	
	Deksametazon alan ancak hızla oksijen ihtiyacı artan ve sistemik inflamasyon yaşayan hastalar	İmmünomodülatör tedavi ekleyin: Tercih edilen; • PO barisitinib • IV tosilizumab Alternatif; • IV abatasept • IV infliksimab	Diğer hastalar için: Kontrendike olmadığı sürece profilaktik dozda heparin

Tablo 6. COVID-19'lu Hastanede Yatan Yetişkinlerin Terapötik Yönetimi (devamı)

Hastalığın Şiddeti	Klinik Durum	Öneri	Antikoagülan Tedavi İçin Öneriler
Hastaneye yatırılan ve HFNC veya NIV ihtiyacı olanlar	Tüm hastalar	Deksametazon tüm hastalara uygulanmalıdır. İmmünomodülatör tedavi ekleyin: Tercih Edilen: • PO barisitinib Tercih Edilen Alternatif: • IV tocilizumab Diğer Alternatifler • IV abatasept • IV infliksimab Belirli hastalarda yukarıdaki seçeneklerden 1'ine remdesivir eklenmesi önerilmektedir.	Terapötik antikoagülasyon endikasyonu olmayan hastalar için: • Kontrendike olmadığı sürece profilaksi dozunda heparin önerilmektedir. Yoğun bakım ünitesi dışında terapötik dozda heparin tedavisine başlayan ve daha sonra yoğun bakım ünitesine transfer edilen hastalar için, terapötik antikoagülasyon için başka bir endikasyon olmadığı sürece profilaktik dozda heparine geçilmesi önerilmektedir.
Hastaneye yatırılan ve MV veya ECMO ihtiyacı olanlar	Tüm hastalar	Deksametazon tüm hastalara uygulanmalıdır. Hasta daha önce ikinci bir immünomodülatör almamışsa, aşağıdakilerden 1'ini ekleyin • PO barisitinib • IV tocilizumab Remdesivir kullanımı açısından değerlendirilmelidir.	

HFNC: Yüksek akışlı nazal kanül, NIV: noninvaziv mekanik ventilasyon

nedeniyle fibrozis gelişebilmektedir (112). Hastalık şiddetinin artması, yoğun bakım yatışı gerekliliği, yoğun bakım yatış süresinin uzaması, mekanik ventilatör ihtiyacının olması ve ileri yaşta olmak fibrozis görülme oranını artırmaktadır (113).

Sigara kullanımı hastalık şiddetini, yoğun bakım ve mekanik ventilatör ihtiyacını artırarak fibrozis gelişme riskini yükseltmektedir (114). Froidure ve ark.nın yaptığı çalışmada, ağır hastalık sonrası 3. ayda hastaların %35'inde yorgunluk, %25'inde dispne şikayetlerinin devam ettiği; %45'inin akciğer difüzyon kapasitesinde (DLCO) azalma olduğu ve %17'sinde BT'de akciğer parankiminin %5'inden fazlasını etkileyen fibrozis bulgularının olduğu belirtilmiştir (115).

COVID-19 pnömonisinde fibrozis gelişiminin önlenmesini sağlayan kesin bir tedavi olmadığı gibi, fibrozis sonrası da kanıtlanmış kesin bir tedavi bulunmamaktadır (116). Bununla birlikte kortikosteroidler ve antifibrotik ajanların tedavide etkili olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Buckley ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada ARDS

gelişen hastalarda kortikosteroid kullanımının kalıcı hasar oluşumunu önleyebileceği bildirilmiştir (91). Antifibrotik ajanların da kesin tedavideki yeri kanıtlanmamış olsa da; yapılmış olan bir çalışmada ağır hastalıkta kullanıldıklarında fibrozis gelişimini engellenebileceği belirtilmiştir (92).

KAYNAKLAR

1. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
2. Tan W, Zhao X, Ma X, Wang W, Niu P, Xu W, et al. A novel coronavirus genome identified in a cluster of pneumonia cases-Wuhan, China 2019-2020. *China CDC Weekly* 2020;2: 61-2.
3. Fung TS, Liu DX. Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction. *Annu Rev Microbiol* 2019;73: 529-57.
4. <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths?n=c>
5. <https://covid19.saglik.gov.tr/>
6. Varghese GM, John R, Manesh A, Karthik R, Abraham OC. Clinical management of COVID-19. *Indian J Med Res* 2020; 151: 401-10.
7. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-20.
8. NIH-Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. *Clinical Spectrum of SARS-CoV-2 Infection*. Accessed June 01, 2021.
9. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2020; 41:145-51.
10. Colavita F, Lapa D, Carletti F, Lalle E, Bordi L, Marsella P, et al. SARS-CoV-2 Isolation From Ocular Secretions of a Patient With COVID-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection. *Ann Intern Med* 2020; 173(3): 242-3.
11. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *The British Journal of Dermatology* 2020; 183(1): 71-7.
12. Agyeman AA, Chin KL, Landersdorfer CB, Liew D, Ofori-Asenso R. Smell and Taste Dysfunction in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings* 2020; 95: 1621-31.
13. Rocke J, Hopkins C, Philpott C, Kumar N. Is loss of sense of smell a diagnostic marker in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol* 2020; 45(6): 914-22.
14. Fisman D.N., Tuite A.R. Evaluation of the Relative Virulence of Novel SARS-CoV-2 Variants: A Retrospective Cohort Study in Ontario, Canada. *Can Med Assoc J* 2021; 193: 1619-25.
15. Ito N, Kitahara Y, Miwata K, Okimoto M, Takafuta T. Comparison of COVID-19 pneumonia during the SARS-CoV-2 Omicron wave and the previous non-Omicron wave in a single facility. *Respir Investig* 2022; 60(6): 772-8.
16. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeflang MM, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 7(7): CD013665.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Overview of Testing for SARS-CoV-2. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing-overview.html>

18. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19, May 5, 2020. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-diagnostics/>
19. European Society for Blood and Marrow Transplantation. COVID-19 and BMT. <https://www.ebmt.org/covid-19-and-bmt>.
20. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn S, Napoli RD. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). *StatPearls*. 2021.
21. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Oct 29; 383(18): 1757-66.
22. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* 2020; 323: 1843-4.
23. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330893>.
24. Kumar S, Nyodu R, Maurya VK, Saxena SK. Host Immune Response and Immunobiology of human SARS-CoV-2 Infection. In: Saxena SK, ed. *Coronavirus Disease 2019 (COVID19) Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutics*. Singapore: Springer 2020; 43-53.
25. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, Leung ST, Chin TW, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology* 2020; 296(2): E72-E78.
26. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology* 2020; 296: 32-40
27. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L,, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology* 2020; 295(3): 715-21.
28. Herpe G, Lederlin M, Naudin M, Ohana M, Chaumoitre K, Gregory J, et al. Efficacy of Chest CT for COVID-19 Pneumonia Diagnosis in France. *Radiology* 2021; 298(2): 81-7.
29. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology* 2020; 296: 115-7.
30. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü; COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU) Rehberi 2020.
31. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology* 2020; 200463.
32. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR Am J Roentgenol* 2020; 215(1): 87-93.
33. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology* 2020; 295(3): 715-21.
34. Li M, Lei P, Zeng B, Li Z, Yu P, Fan B, et al. Coronavirus Disease (COVID-19): Spectrum of CT Findings and Temporal Progression of the Disease. *Acad Radiol* 2020; 27(5): 603-8.
35. Komurcuoglu B , Susam S , Batum Ö , A Turk M , Salik B , Karadeniz G , et al. Correlation between chest CT severity scores and clinical and biochemical parameters of COVID-19 pneumonia. *Clin Respir J* 2022; 16(7): 497-503.
36. Soraya GV, Ulhaq ZS. Crucial laboratory parameters in COVID-19 diagnosis and prognosis: An updated meta-analysis. *Medicina Clinica* 2020; 155(4): 143-51.

37. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323(11): 1061-69.
38. Zheng HY, Zhang M, Yang CX, Zhang N, Wang XC, Yang XP, et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cellular & Molecular Immunology* 2020; 17: 541-3.
39. Huang W, Berube J, McNamara M, Saksena S, Hartman M, Arshad T, et al. Lymphocyte Subset Counts in COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *Cytometry A* 2020; 97(8): 772-6.
40. Chen R, Sang L, Jiang M, Yang Z, Jia N, Fu W, et al. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146(1): 89-100.
41. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020; 34:101623.
42. Xie G, Ding F, Han L, et al. The role of peripheral blood eosinophil counts in COVID-19 patients. *Allergy* 2021; 76(2): 471-82.
43. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020; 506:145-8.
44. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol* 2020; 92(7): 791-6.
45. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395(10229): 1054-62.
46. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in Intensive Care Unit: A Report of Thromboelastography Findings and other Parameters of Hemostasis. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1738-42.
47. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol* 2020; 92(7): 791-6.
48. Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz* 2020; 45(3): 230-2.
49. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020; 5(7): 802-10.
50. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol* 2020; 5(7): 831-40.
51. Piano S, Dalbeni A, Vettore E, Benfaremo D, Mattioli M, Gambino CG, et al. Abnormal liver function tests predict transfer to intensive care unit and death in COVID-19. *Liver* 2020; 40(10): 2394-2406.
52. Herlekar R, Roy AS, Matson M. Hypoalbuminaemia in COVID-19 infection: A predictor of severity or a potential therapeutic target? *J Med Virol* 2021; 93(1): 83-4.
53. Zhou Y, He Y, Yang H, Yu H, Wang T, Chen Z, et al. Development and validation a nomogram for predicting the risk of severe COVID-19: A multi-center study in Sichuan, China. *PLoS One* 2020; 15(5): e0233328.
54. Erez A, Shental O, Tchebiner JZ, Laufer-Perl M, Wasserman A, Sella T, et al. Diagnostic and prognostic value of very high serum lactate dehydrogenase in admitted medical patients. *Isr Med Assoc J* 2014; 16(7): 439-43.
55. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA* 2020; 323:1843-4.

56. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Lavena Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One* 2020; 15(11): e0241955.
57. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020; 75(7): 1730-41.
58. Tan C, Huang Y, Shi F, Tan K, Ma Q, Chen Y, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol* 2020; 92(7): 856-62.
59. Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as Potential Late Complication Associated with COVID-19. *Emerg Infect Dis* 2020; 26: 1618-20.
60. Zhang X, Cai H, Hu J, Lian J, Gu J, Zhang S, et al. Epidemiological, clinical characteristics of cases of SARS-CoV-2 infection with abnormal imaging findings. *Int J Infect Dis* 2020; 94: 81-7.
61. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi. 12 Nisan 2022, Ankara.
62. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* 2020; 92(4): 418-23.
63. Hussman JP. Cellular and Molecular Pathways of COVID-19 and Potential Points of Therapeutic Intervention. *Front Pharmacol* 2020; 29:11:1169.
64. Eguchi S, Kawai T, Scalia R, Rizzo V. Understanding Angiotensin II Type 1 Receptor Signaling in Vascular Pathophysiology. *Hypertension* 2018;71(5): 804-10.
65. Murakami M, Kamimura D, Hirano T. Pleiotropy and Specificity: Insights from the Interleukin 6 Family of Cytokines. *Immunity* 2019; 50(4): 812-31.
66. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal* 2020;10(2): 102-108.
67. Roncon L, Zuin M, Barco S, Valerio L, Zuliani G, Zonzin P, et al. Incidence of acute pulmonary embolism in COVID-19 patients: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2020; 82: 29-37.
68. Di Minno A, Ambrosino P, Calcaterra I, Di Minno MND. COVID-19 and Venous Thromboembolism: A Meta-analysis of Literature Studies. *Semin Thromb Hemost.* 2020; 46(7): 763-71.
69. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol* 2020; 20:389-91.
70. Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 50: 54-67.
71. Xie J, Prats-Urbe A, Feng Q, Wang Y, Gill D, Paredes R, et al. Clinical and genetic risk factors for acute incident venous thromboembolism in ambulatory patients with COVID-19. *JAMA Intern Med* 2022; 182(10): 1063-70.
72. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 77(6): 683-90.
73. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Sisti DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020; 277: 2251-61.
74. Vonck K, Garrez I, De Herdt V, Hemelsoet D, Laureys G, Raedt R, et al. Neurological manifestations and neuroinvasive mechanisms of the severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2. *Eur J Neurol* 2020; 27(8): 1578-87.

75. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, Pollak TA, Tenorio EL, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study [published correction appears in *Lancet Psychiatry*. *Lancet Psychiatry* 2020; S2215-0366(20)30287-X.
76. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol* 2020; 19: 383-4.
77. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; 5: 1-8.
78. Baldi E, Sechi GM, Mare C, Canevari F, Brancaglione A, Primi R, et al. Out-of-Hospital Cardiac Arrest during the Covid-19 Outbreak in Italy. *N Engl J Med* 2020; 383: 496-8.
79. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75(18): 2352-71.
80. Boehmer TK, Kompaniyets L, Lavery AM, Hsu J, Ko JY, Yusuf H, et al. Association Between COVID-19 and Myocarditis Using Hospital-Based Administrative Data- United States, March 2020-January 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70(35): 1228-32.
81. Kulkarni AV, Kumar P, Tevethia HV, Premkumar M, Arab JP, Candia R, et al. Systematic review with meta-analysis: liver manifestations and outcomes in COVID-19. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52: 584-99.
82. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507-13.
83. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol* 2020; 138: 575-8.
84. Ho D, Low R, Tong L, Gupta V, Veeraraghavan A, Agrawal R. COVID-19 and the Ocular Surface: A Review of Transmission and Manifestations. *Ocul Immunol Inflamm* 2020; 28: 726-34.
85. Wang Y, Zhou F, Zhang D, Zhao J, Du R, Hu Y, et al. Evaluation of the efficacy and safety of intravenous remdesivir in adult patients with severe COVID-19: study protocol for a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Trials* 2020; 21(1): 422.
86. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19-Final Report. *N Engl J Med* 2020; 383(19): 1813-26.
87. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570371/pdf/Bookshelf_NBK570371.pdf
88. Toots M, Yoon JJ, Cox RM, Hart M, Sticher ZM, Makhous N, et al. “Characterization of orally efficacious influenza drug with highresistance barrier in ferrets and human airway epithelia”. *Science Translational Medicine* 2019; 11 (515): eaax5866.
89. Fischer WA 2nd, Eron JJ Jr, Holman W, Cohen MS, Fang L, Szwedczyk LJ, et al. A phase 2a clinical trial of molnupiravir in patients with COVID-19 shows accelerated SARS-CoV-2 RNA clearance and elimination of infectious virus. *Sci Transl Med* 2022; 14(628): eabl7430.
90. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382(18): 1708-20.
91. Buckley LF, Wohlford GF, Ting C, Alahmed A, Van Tassell BW, Abbate A, et al. Role for Anti-Cytokine Therapies in Severe Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Explor* 2020; 2(8): e0178.
92. Crisan-Dabija R, Pavel CA, Popa IV, Tarus A, Burlacu A. “A Chain Only as Strong as Its Weakest Link”: An Up-to-Date Literature Review on the Bidirectional Interaction of Pulmonary Fibrosis and COVID-19. *J Proteome Res* 2020; 19(11): 4327-38.

93. Kocaturk N, Babayigit C, Kul S, Duru Cetinkaya P, Atis Nayci S, Argun Baris S, et al. The predictors of COVID-19 mortality in a nationwide cohort of Turkish patients. *Respir Med* 2021; 183:106433.
94. Abu-Rub LI, Abdelrahman HA, Johar AA, Alhussain HA, Hadi HA, Eltai NO. Antibiotics Prescribing in Intensive Care Settings during the COVID-19 Era: A Systematic Review. *Antibiotics (Basel)* 2021; 10(8): 935.
95. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. RETRACTED: Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Jul;56(1):105949.
96. <http://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>
97. Bergin N, Browne P, Murray P, O'Dwyer M, Conlon N, Kane D, et al. Interim recommendations for the use of tocilizumab in the management of patients have severe COVID-19 with suspected hyperinflammation. 2020.
98. Kaneko N, Kurata M, Yamamoto T, Morikawa S, Masumoto J. The role of interleukin-1 in general pathology. *Inflamm Regen* 2019; 39:12.
99. Cavalli G, Dinarello CA. Anakinra Therapy for Non-cancer Inflammatory Diseases. *Front Pharmacol* 2018; 9:1157.
100. Pontali E, Volpi S, Signori A, Antonucci G, Castellaneta M, Buzzi D, et al. Efficacy of early anti-inflammatory treatment with high doses of intravenous anakinra with or without glucocorticoids in patients with severe COVID-19 pneumonia. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 147(4): 1217-25.
101. Bilimsel Danışma Kurulu. COVID-19 (Sars-Cov-2 Enfeksiyonu) Antisitokin-Antiinflamatuar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi Rehberi. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 31 Temmuz 2020.
102. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: preliminary report. medRxiv. 2020; Preprint.
103. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group; Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 2020; 324(13): 1330-41.
104. Heming N, Sivanandamoorthy S, Meng P, Bounab R, Annane D. Immune Effects of Corticosteroids in Sepsis. *Front Immunol* 2018; 9: 1736.
105. Bilimsel Danışma Kurulu, COVID-19 (Sars-Cov-2 Enfeksiyonu), Antisitokin-Antiinflamatuar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi, T.C. Sağlık Bakanlığı 7 Kasım 2020.
106. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324(5): 460-70.
107. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA* 2020; 323: 1582-9.
108. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020; 46: 1089-98.
109. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health.
110. Pollard CA, Morran MP, Nestor-Kalinoski AL. The COVID-19 pandemic: a global health crisis. *Physiol Genomics*. 2020; 52(11): 549-57.

111. Lindsay T McDonald. Healing after COVID-19: are survivors at risk for pulmonary fibrosis? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2021; 320(2): 257-65.
112. Lei P, Fan B, Mao J, Wei J, Wang P. The progression of computed tomographic (CT) images in patients with coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: Running title: The CT progression of COVID-19 pneumonia. *J Infect* 2020; 80(6): e30-e31.
113. Liu W, Tao ZW, Wang L, Yuan ML, Liu K, Zhou L, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J (Engl)* 2020; 133(9): 1032-38.
114. Froidure A, Mahsouli A, Liistro G, De Greef J, Belkhir L, Gérard L, et al. Integrative respiratory follow-up of severe COVID-19 reveals common functional and lung imaging sequelae. *Respir Med* 2021; 181: 106383.
115. Ojo AS, Balagun SA, Williams OT, Ojo OS. Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors: Predictive Factors and Risk Reduction Strategies. *Pulm Med* 2020; 2020: 6175964.

ÇOCUKLUK ÇAĞI PNÖMONİLERİ

Uzm. Dr. Tuğçe Çeltik, Prof. Dr. Ayşe Tana Aslan

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları

Epidemiyoloji ve Etiyopatogenez

Pnömoni; erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da ateş, öksürük, nefes darlığı ve halsizlik gibi klinik semptomlarla giden alt solunum yollarının ve akciğer parankiminin iltihaplanması olarak tanımlanır. Beş yaşın altındaki tüm çocuk ölümlerinin %14'ünü, 1-5 yaş arası çocuk ölümlerinin ise %22'sini oluşturmaktadır (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2019 yılındaki verilerine göre, beş yaş altında her yıl 740 binden fazla çocuk pnömoni nedeniyle yaşamını yitirmekte ve bu anlamda pnömoni dünya genelinde tek başına en büyük enfeksiyon kaynaklı ölüm nedeni olarak önemini korumaktadır. Beş yaş altı çocuklarda pnömoniye bağlı ölümler, tüm ölümlerin %14'ünü oluşturmaktadır (1). Ülkemizde, T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2021 verilerine göre çocuklarda pnömoni, 0-6 yaş grubunda %9,5 ile üçüncü, 7-14 yaş grubunda %6,5 ile beşinci sıklıkta görülen en önemli sağlık sorunlarından biridir (2). Bu verilerle tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de çocukluk çağındaki pnömonilerin kayda değer bir halk sağlığı problemi olduğu aşikardır.

Pnömoni etkenleri çocuğun yaşına göre ve daha az ölçüde enfeksiyonun edinildiği ortama göre değişmektedir (3). Genellikle virüsler 5 yaşın altındaki çocuklarda en yaygın etiyolojik etkenlerdir ve yaş ilerledikçe viral pnömoni insidansı azalmaktadır (4,5). Viral enfeksiyonlar solunum yollarının mukozal tabakalarında hasar bırakarak ikincil bakteriyel enfeksiyonlara yol açmaktadır ve bakterilerle koenfeksiyona vakaların %33'üne varan oranlarda rastlanıldığı bildirilmiştir (6). *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) tüm yaş gruplarında en sık görülen etkenlerdir (5). Yaş gruplarına göre etkenler

Tablo 1'de verilmiştir.

Klinik Özellikler ve Tanı

Öykü

Anamnez, çocuklarda pnömoni tanısını koymada ilk basamak değerlendirmedir. Yaş, cinsiyet, içinde bulunulan mevsim, belirtiler ve belirtilerin süresi, aşılama durumu, özgeçmiş ve soygeçmiş mutlaka sorgulanmalıdır.

Yaş, pnömoninin klinik belirteçlerinde belirleyicidir. Yenidoğanlarda fizik muayene bulgusu olmaksızın sadece ateş ve hipoksi pnömoni bulgusu olabilir. Küçük bebeklerde apne ilk belirti olabilir. Daha büyük çocuklarda ise ateş, titreme, takipne, öksürük, halsizlik, plöritik göğüs ağrısı, retraksiyon ve nefes darlığı görülebilir. Çocuklarda COVID 19 pnömonisinde ise daha çok öksürük, ateş, nefes darlığı ve miyalji görülür.

Tablo 1. Yaş Gruplarına Göre Pnömoni Etkenleri (11)

Yaş Grubu	Sık Görülen Patojenler	Daha Az Sıklıkta Görülen Patojenler
Yenidoğanlar (0-1 ay)	-Grup B Streptokok -Escherichia coli -Diğer gram negatif basiller -Streptococcus pneumonia	-Cytomegalovirus -Herpes simplex virüs -Listeria monositogenez -Treponema pallidum -Hemofilius influenzae (tip b ve tiplendirilemeyen)
Febril Pnömoniler (1-3 ay)	-Respiratuar sinsityal virüs -Parainfluenza virüs 1, 2 ve 3 -İnfluenza A ve B virüsleri -Adenovirüs -Streptococcus pneumonia -Hemofilius influenzae (tip b ve tiplendirilemeyen)	
Afebril Pnömoniler (1-3 ay)	-Chlamydia trachomatis -Mycoplasma hominis -Ureaplasma urealyticum -Cytomegalovirus -Bordetella pertusis	
3 ay-5 yaş	-Respiratuar sinsityal virüs -Parainfluenza virüs 1, 2 ve 3 -İnfluenza A ve B virüsleri -Human metapnömonvirüs -Adenovirüs -Streptococcus pneumonia -Hemofilius influenzae (tip b ve tiplendirilemeyen)	-Chlamydia trachomatis -Mycoplasma pneumoniae -Chlamydia pneumonia -A Grubu Streptococcus -Staphylococcus aureus -Mycobacterium tuberculosis
5-18 yaş	-Mycoplasma pneumoniae -Chlamydia pneumonia -Streptococcus pneumonia	-Legionella pneumophila -Mycobacterium tuberculosis

Yaygın özellikler arasında karın ağrısı ve ishal, baş ağrısı, boğaz ağrısı ve tat veya koku duyularının kaybı olur (7). Pnömonili çocuğun öyküsünde sorgulanacak özelliklerle yönlendirici bulgular **Tablo 2'**de özetlenmiştir.

Fizik Muayene

Fizik muayene; genel durum değerlendirmesi, cilt rengi (solukluk, siyanoz) ve solunum sıkıntısı varlığı değerlendirmesi ile başlar (10). Takipne ve solunum iş yükünün arttığı durumlarda oda havasında, nabız oksimetresi ile transkutanöz oksijen saturasyonu ölçülmelidir. Oda havasında oksijen saturasyonu <%92 olan çocukta hipoksemi söz konusudur (4). Çocuklarda takipne, pnömonide önemli bir bulgu olduğu için solunum

Tablo 2. Öyküde yönlendirici bulgular (8,9)

ÖZELLİK	YÖNLENDİRİCİ BULGULAR
Yaş	Viral etiyolojiler daha çok bebeklerde ve okul öncesi çocuklarda görülürken atipik bakteriyel patojenler okul çağındaki çocuklarda daha yaygındır.
Yakın zamanda geçirilmiş viral üst solunum yolu enfeksiyonu	Bakteriyel süperenfeksiyona zemin hazırlayabilir.
Eşlik eden semptomlar	<i>M. pneumoniae</i> sıklıkla akciğer dışı belirtilerle ilişkilidir (örn. baş ağrısı, boğaz ağrısı, konjonktivit, fotofobi, döküntü).
Stridor veya hışıltılı solunumun yokluğunda artan solunum iş yükü	Şiddetli pnömoniyi düşündürür.
Beslenme azlığı	Beslenme zorluğu veya yetersizlik ciddi bir hastalığın belirtisidir.
Ani başlayan öksürük, morarma	Yabancı cisim aspirasyonu olabilir.
Semptomların süresi	Kronik öksürük (>4 hafta), akut pnömoni dışındaki etiyolojileri düşündürür.
Tekrarlayan öykü	Tekrarlayan ataklar aspirasyon, konjenital veya edinsel anatomik anormallik, kistik fibrozis, immün yetmezlik, astım, gözden kaçan yabancı cisimi gösterebilir.
Aşılama durumu	<i>H. influenzae tip b</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>Bordetella pertussis</i> ve mevsimsel influenzaya yönelik birincil aşı serisinin tamamlanması, bu organizmalarla enfeksiyon riskini azaltır ancak ortadan kaldırmaz.
Yakın zamanda antibiyotik kullanım öyküsü	Antibiyotiğe dirençli bakteri olasılığını artırır.
Tüberkülozlu erişkine maruz kalma	<i>M. tuberculosis</i> hastalığını gösterebilir.
Hasta kişilerle temas	Viral etiyolojilerde daha sık görülür.
Hayvan maruziyeti	Histoplazmoz, psittakoz ve Q ateşini gösterebilir.

sayısı çocuğun sakin olduğu, ağlamadığı bir ortamda sayılmalıdır. Yaş grubuna göre takipne sınırları **Tablo 3**'te verilmiştir.

Oskültasyon fizik muayenenin önemli bir bileşenidir. Çalışmalar göstermektedir ki oskültasyon bulguları radyolojik bulgularla korele olmamakla birlikte çocuklarda normal

Tablo 3. Yaş grubuna göre takipne sınırları (6)

Yaş	Solunum Sayısı (Solunum/Dakika)
<2 AY	>60
2-12 AY	>50
1-5 YAŞ	>40
>5 YAŞ	>20

de olabilir (11). Öznellik ve teknik zorluklar tanı koymayı zorlaştırmaktadır. En yaygın bulgular ral, solunum seslerinde azalma ve bronşiyal seslerdir (10). Hışıltılı solunum varlığında, çeşitli çalışmalarda radyografik olarak pnömoni bulgusu olmadığı görülmüştür (12).

Laboratuvar Bulguları

Hemogram, C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) gibi inflamatuvar belirteçler genellikle bakteriyel pnömoniyi viral pnömoniden ayırt etmeye çalışmak için kullanılır fakat, bu belirteçlerin bakteriyel pnömoni için duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür ve ayakta tedavi edilen tam aşılanmış çocuklarda rutin olarak ölçülmesine gerek yoktur (4,9,10). Bu inflamatuvar belirteçlerin ölçümleri hastaneye yatış gerektiren ciddi pnömonisi olan çocuklar için düşünülmelidir (10). Granülositlerin baskın olduğu $> 15.000/mm^3$ beyaz küre sayısı, yüksek CRP ve yüksek ESR varlığı bakteriyel pnömoniyi düşündürür.

Mikrobiyolojik Yöntemler

Altta yatan patojenin zamanında ve güvenilir bir şekilde tanımlanması, çocuklarda etkili ve kişiye özel antimikrobiyal tedavinin başlatılması için kritik öneme sahiptir, ancak birçok klinik ortamda mikrobiyal etiyojinin belirlenmesinin zorluğu nedeniyle etken gösterilememektedir (13).

Hastaneye yatış gerektiren pnömoni hastalarında etiyojik olarak tanı koymak için genellikle mikrobiyolojik testler önerilir. Pnömoni etiyojisini belirlemek için “altın standart”, bronkoalveolar lavaj, plevral sıvı örnekleme veya akciğer biyopsisi yoluyla doğrudan akciğerlerden alınan örneklerde solunum patojenlerinin tespit edilmesidir (9). Bu yöntemler invaziv olduğundan ve çocuklarda anestezi gerektirdiğinden, klinik uygulamada nadiren yapılmaktadır. Bu nedenle, pnömonin etiyojik tanısı çoğunlukla üst hava yolu örnekleri, kan ve idrar gibi enfeksiyon bölgesinden uzak örneklerden solunum patojenlerinin tespit edilmesine bağlıdır. Örnek alınan yer, alınan örneğin tipi ve tanı koyma yöntemi **Tablo 4**'te verilmiştir.

Tablo 4. Tanı Yöntemleri (13)

Vücut Bölgesi	Örneklem	Tanı Yöntemi
Üst Hava Yolu	Farengal Sürüntü Nazofarengal Sürüntü	PCR Antijen tarama testi
Alt Hava Yolu	Balgam Trakeal Aspirat BAL Akciğer biyopsisi Plevral Sıvı	Gram boyama Kültür PCR Antijen tarama testi
Kan	Tam kan Serum	Kültür PCR ELİSA ELİSpot test
İdrar Yolu	İdrar	Antijen tarama testi

Görüntüleme

Akciğer Grafisi

Amerika Birleşik Devletleri ve küresel çalışmaları içeren çeşitli sistematik incelemelerde, geniş çocuk popülasyonlarından elde edilen verilerin bir araya getirildiği bir çalışma da dahil olmak üzere, tek bir belirti veya semptomun radyografik pnömoni için yeterince tanı koydurucu olmadığı sonucuna varılmıştır. Akciğer grafisi ile belirti ve semptomların birleştirilmesi, pnömoni tanısında hassasiyeti artırmaktadır (8,12).

Akciğer grafisi, pnömoni tanısı koymak için altın standarttır, ancak tedavi kararlarını değiştirmedeği veya klinik sonuçları iyileştirmedeği için, klinik kılavuzlarda zorunlu değildir (14). Akciğer grafisi çekilmesi için endikasyonlar **Tablo 5**'te verilmiştir.

Ultrasonografi

Kolay temin edilebilir, öğrenmesi hızlı, uygulaması kolay, uygun fiyatlı ve radyasyonsuz olması itibarıyla mevcut kanıtlar, ultrasonun çocuklarda pnömoni tanısı ve takibi için yararlı bir görüntüleme alternatifi olduğunu desteklemektedir (orta düzeyde öneri, orta düzeyde kanıt) (15,16).

Bilgisayarlı Tomografi

Toraks görüntülemesinde bilgisayarlı tomografinin (BT) en önemli dezavantajı radyasyon yükünün fazla olmasıdır. Ancak komplikasyonlardan şüpheleniliyorsa BT endike olabilir; ciddi veya kompleks pnömoni, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda pnömoni, antibiyotiğe dirençli pnömoni, tekrarlayan veya çözülmemiş pnömoni, klinik olarak pnömoni şüphesi olan ancak normal veya şüpheli akciğer grafisi bulguları olan hastalar ve altta yatan hastalıklardan şüpheleniliyorsa veya pnömoniyi diğer hastalıklardan ayırmada zorluk varsa çekilebilir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Son çalışmalar manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) pnömoniyi saptamada röntgenden biraz daha hassas olduğunu öne sürmektedir. Buna rağmen yüksek maliyeti, sınırlı bulunabilirliği ve akciğer parankimini değerlendirmedeki zorluklar nedeniyle ilk basamak tanı seçeneği değildir. Komplike pnömonisi olan çocukların takibinde veya kronik

Tablo 5. Akciğer grafisi çekilme endikasyonları (4,9)

Ciddi hastalık veya şüpheli komplikasyonlar
Belirsiz klinik tanı (kesin olmayan belirti/semptomlar, çocuklarda uzun süreli/açıklanamayan ateş ve lökositoz)
Hastaneye yatış (infiltratların varlığını/özelliklerini değerlendirmek ve potansiyel komplikasyonları saptamak)
Tekrarlayan pnömoni öyküsü
Antibiyotik tedavisine zayıf yanıt
Alternatif hastalıkların (yabancı cisim aspirasyonu, kalp yetmezliği vb.) ekarte edilmesi

hastalığı olan çocuklarda akciğerleri değerlendirmek için tekrarlayan BT taramaları yerine MRG çekilebilir (17).

Bronkoskopi

Fiberoptik bronkoskopi (FB); ciddi veya potansiyel olarak ciddi pnömonide, kalıcı radyolojik anormallikler ve aynı bölgede tekrarlayan pnömoni varlığında çocuklar için düşünülebilir (18). Ayrıca, ilk tedaviye yeterli yanıt vermeyen ve etkenin tanımlanması gereken onkolojik veya bağışıklık sistemi baskılanmış çocuklarda da endikedir. Bu çocuklarda, immünkompetan çocuklara göre daha yüksek etken tanımlama ve klinik yarar sağlar (%80) (19). FB'ye her zaman hücre kültürü ve analizi için bir veya daha fazla bölgeden bronkoalveolar lavaj (BAL) eşlik etmelidir. Bronşiyal fırçalamanın BAL'dan daha düşük bir tanısal verimi vardır, bu nedenle pediatrik hastalarda kullanımı azalmıştır (20).

Ayırıcı Tanı

Ateş, takipne, öksürük ve akciğer grafisinde infiltratları olan bir çocukta pnömoni olasılığı yüksek olmakla birlikte çocuklarda alternatif tanılar da göz önünde bulundurulmalıdır. Ayırıcı tanılarda üst solunum yolu enfeksiyonları, akut bronşiyolit, astım, kardiyak ve vasküler anomaliler akla gelmelidir. Çocuğun yaşı, cinsiyeti ve eşlik eden hastalıkları ayırıcı tanı aşamasında göz önünde bulundurulurken, öyküde ateşin varlığı ve özellikleri, öksürük varlığı ve vasfı, bir şey yerken morarma, solunum sıkıntısı, kuşkuyla hasta ile temas, aşı takvimi ve hayvan teması sorgulanmalıdır (21,22). Yaş gruplarına göre ön planda düşünülecek ayırıcı tanılar **Tablo 6**'da verilmiştir.

Tablo 6. Yaş gruplarına göre ayırıcı tanılar (23–25)

Yaş Grubu	Ayırıcı Tanı
Yenidoğan	Konjenital kalp hastalığı Sepsis Trakeo-özefageal reflü Timus gölgesi Bronkojenik kist Konjenital lobar amfizem Yutma disfonksiyonu
Süt çocuğu ve okul çağı çocuğu	Yabancı cisim aspirasyonu Bronşiyolit Kalp yetmezliği Diyabetik ketoasidoz Kistik fibrozis Primer siliyer diskenezi Tüberküloz
Adölesan dönem	Tüberküloz Lemierre sendromu Kalp yetmezliği Diyabet ketoasidoz Kistik fibrozis Primer siliyer diskenezi

Komplikasyonlar

Genel olarak komplikasyonlar bakteriyel pnömonilerde viral ve atipik pnömonilere göre daha fazla görülür. Plevral efüzyon, ampiyem, nekrotizan pnömoni, akciğer absesi, pnömosel, uygunsuz ADH başta gelen komplikasyonlardır.

Parapnömonik Efüzyon ve Ampiyem

Parapnömonik efüzyon (PE), çocuklarda pnömoninin en sık görülen komplikasyonlarından biridir. Konjuge pnömokok aşısının uygulanması ile birlikte bakteriyel pnömoni sıklığı azalmakla birlikte plevral efüzyon sıklığı artmaktadır (26). PE, pnömonisi olan çocukların %2-12'sinde, ampiyem ise %1-3'ünde görülür. Hastaneye yatırılarak izlenen pnömonilerde ise PE %40'a varan oranlarda saptanmıştır (27). Birçok mikroorganizma PE ve ampiyeme neden olabileceği de en sık rastlanan mikroorganizma *S. pneumoniae*'dir. Metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) ve metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA), *S. pyogenes*, *H. influenzae tip b* (*Hib*), PE'ye yol açan diğer mikroorganizmalardır (28).

Antibiyotik tedavisine rağmen 48 saat sonrasında ateşi düşmeyen, solunum sıkıntısı ve batıcı tarzda plöretik göğüs ağrısı olan çocuklarda plevral efüzyondan şüphelenip ileri görüntüleme yapmak gerekmektedir.

Çocuklarda plevral efüzyonun yönetiminde intravenöz antibiyotik, torasentez, göğüs tüpü, intraplevral fibrinolitikler ve video yardımlı torakoskopik cerrahi (VATS) önerilen tedavi yöntemlerindedir (28).

Başvuru sırasındaki belirgin anormalliklere ve tedavi yaklaşımlarının çeşitliliğine rağmen parapnömonik efüzyonlu ve ampiyemli çocukların çoğu tam iyileşme gösterir (29). Plevral efüzyonu olan çocuklar taburculuk sonrası 4-6 hafta süresinde değerlendirilmelidir. Görüntüleme kontrolü 4-6. haftada yapılmalıdır. Tam radyolojik düzelmenin olması 3-6 ay sürebilmektedir (30).

Akciğer Absesi

Akciğer absesi parankimin süpürasyonu ve nekrozundan kaynaklanan, pürülan materyal içeren genellikle tek, kalın duvarlı bir boşluktur (31). Pnömoniye ikincil akciğer absesi nadirdir. Çoğunlukla önceden mevcut konjenital kistik akciğeri olan hastalarda, yabancı cisim aspirasyonları sonrası veya immün yetmezliğe ikincil olabilir, oluşum süreci genellikle yavaştır (32). Akciğer absesi olan çocuklarda genellikle uzun süreli düşük dereceli ateş ve öksürük görülür. Göğüs ağrısı, dispne, balgam ve hemoptizi daha nadirdir. Fizik muayene normal olabilir veya konsolidasyon belirtilerine rastlanabilir (33).

Medikal tedavi (sistemik antibiyotikler) akciğer absesi için ilk tedavi tercihidir ve çoğu çocukta iyileştiricidir. Cerrahi veya perkütan drenaj medikal tedaviye yanıt vermeyen absesi olan çocukların %11-21'inde gerekmektedir. Perkütan drenaj ile akciğer apseleri başarılı bir şekilde tedavi edilebilir (34).

Akciğer apselerinde doğru doz ve sürede antibiyotik tedavisi verildiğinde, prognoz iyidir ve mortalite %5'in altına düşer (35). Erişkinlerden farklı olarak çocuklarda akciğer absesinden sonra akciğer parankiminin iyileşmesi daha sıktır (36).

Nekrotizan Pnömoni

Nekrotizan pnömoni, çocuklarda da uygun antibiyotiklerin uygulanmasına rağmen gelişebilir. Nekrotizan pnömoninin patofizyolojisi açıklanamamıştır. Gelişim için genetik bir yatkınlık olduğu öne sürülmüştür (37). Nekrozla birlikte konsolidasyon, nekrotizan pnömoninin ayırt edici ilk özelliğidir. Nekrotizan pnömonisi olan çocuklar genellikle hasta görünürler, birkaç gün boyunca yüksek ateş, öksürük ve takipneli vardır. Hipoksi yaygındır, hafif anemi ve hipoalbuminemi karakteristiktir ve plevral efüzyon fizik muayenede tespit edilebilir (38). Çocukların hastalık hali tipik olarak muhtemelen doku nekrozundan kaynaklanan inflamatuvar mediyatörlerin salınımı nedeniyle birkaç gün boyunca devam eder (37).

Uygunsuz ADH Sendromu

Uygunsuz ADH sendromuna sekonder gelişen hiponatremi (serum sodyum konsantrasyonu ≤ 135 mEq/L) pnömonili çocukların yaklaşık %45'inde ve pnömoni ile hastaneye yatırılan çocukların üçte birinde görülür, genellikle hafiftir (yani, serum sodyum konsantrasyonu >130 ve ≤ 135 mEq/L). Hiponatremi, hastanede kalış süresinde artış, komplikasyonlar ve mortalite ile ilişkilidir (39,40). Pnömoni geçiren çocuklarda görülebilen kusma, ateş ve terleme ile ekstrasellüler sıvı volümü azalır ve hiponatremi gelişebilir. Hiponatremi ve azalmış efektif arteriyel kan volümü nedeniyle miyokardiyal kasılma da azalabilir. Tümör nekrosis faktör-alfa ve interlökin-1-beta gibi inflamatuvar sitokinler de volüm bağımsız ADH salınımına neden olarak hiponatremiyi belirginleştirebilir (41,42).

Hiponatremi tedavisi, hiponatreminin gelişim sürecine, ciddiyetine ve hastanın belirtileri dikkate alınarak düzenlenir. Önceden bilinen hastalığı olmayan, diüretik kullanmayan çocuklarda pnömoni nedeniyle gelişen hiponatremi genellikle hafif-orta düzeydedir; bu nedenle acil düzeltme gerekmez. Tedavide ilk basamak izotonik sıvı verilerek hipovoleminin düzeltilmesidir. Uygun tedavi ile ADH salınımı da baskılanmış olur. Ancak uygunsuz içerikte ve fazla miktarda sıvı verildiğinde pnömoniyeye bağlı komplikasyonların yönetimi zorlaşmakta, morbidite ve mortalite artmaktadır (43).

Tedavi ve Korunma

Pnömoni tedavisi destekleyici ve spesifik tedaviden oluşmaktadır. Hastalığın derecesine, komplikasyonlarına ve pnömoniyeye neden olan enfeksiyöz ajanın bilinmesine bağlı olarak tedavi stratejisi değişmektedir. Bununla birlikte sağlıklı çocuklarda görülen pnömoni vakalarının çoğu ayaktan tedavi ile yönetilebilir. Ancak, hipoksemisi olan, yeterli hidrasyonun sağlanamadığı orta veya şiddetli solunum sıkıntısı olan çocuklar hastaneye yatırılmalıdır. Altı aydan küçük bebeklerde, bakteriyel pnömoni endişesi olanlarda, virülansı artmış patojen varlığında (örn. MRSA) veya ailenin çocuğa bakma ve semptom ilerlemesini değerlendirme becerisi konusunda endişe duyulduğunda hastaneye yatırılarak tedavi düşünülmelidir (7).

Genel olarak bakteriyel pnömoni şüphesi ile çocuklara antibiyotik verilmelidir. Ancak, şu anda bakteriyel etiyolojileri viral etiyolojilerden ayırt etmek için kullanılacak testler rutin klinik uygulamada mevcut değildir. Herhangi bir kırmızı bayrak kliniği (örn. hipoksemi, belirgin takipne veya dispne) olmayan okul öncesi çocuklar ayaktan tedavi edilebilir (44). Etiyoloji ayırımında yol gösterecek bulgular **Tablo 7**'de verilmiştir.

Tablo 7. Etiyoloji ayrımında yol gösterici bulgular (45–47)

Etiyoloji	Klinik Bulgular	Radyolojik Bulgular
Bakteri	<ul style="list-style-type: none"> -Her yaştan çocuk -Ani başlangıç -Kötü görünüm -Orta veya şiddetli solunum sıkıntısı -Fokal oskültasyon bulguları -Lokalize göğüs ağrısı -WBC sayısı >15.000/mikroL -Yüksek akut faz reaktanları 	<ul style="list-style-type: none"> -Alveolar infiltratlar -Segmental konsolidasyon -Lober konsolidasyon - "Yuvarlak" pnömoni Komplikasyonlar: -Plevral efüzyon/ampiyem -Akciğer apsesi -Nekrotizan pnömoni -Pnömatosel
Atipik Bakteri	<ul style="list-style-type: none"> -Her yaştan çocuk (en sık >5 yaş çocuklarda) -Konstitüsyonel bulgularla ani başlangıç (halsizlik, miyalji, baş ağrısı, döküntü, konjonktivit, fotofobi, boğaz ağrısı) -Giderek kötüleşen nonproduktif öksürük -Hırıltı -Ekstrapulmoner belirtiler veya komplikasyonlar (örn. polimorf mukokutanöz döküntüler, hemolitik anemi, hepatit, pankreatit, miyoperikardit, aseptik menenjit) 	<ul style="list-style-type: none"> -Lober veya segmental konsolidasyon -Parahiler veya peribronşiyal infiltratlar -Lokalize retikülonodüler infiltratlar -Yamalı infiltratlar
Virüs	<ul style="list-style-type: none"> -Genellikle 5 yaş altı çocuklar -Önceden görülen üst solunum yolu semptomları -Toksik olmayan görünüm -Yaygın, bilateral oskültasyon bulguları -Hırıltı -Eşlik eden döküntü olabilir (örn. kızamık, suçiçeği) 	<ul style="list-style-type: none"> -İnterstisyel infiltratlar Bronşiyolit ilişkili: -Yamalı atelektazi -Hava bronkogramları ile peribronşiyal infiltrasyonlar -Diyafraamların düzleşmesi ile hiperinflasyon
İnfanların afebril pnömonisi (çoğunlukla <i>C. trachomatis</i>)	<ul style="list-style-type: none"> -Genellikle 2 hafta ila 4 aylık bebeklerde -Sinsi başlangıç -Takipne, yaygın ral -Rinore -Kesik kesik öksürük paterni -Periferik eozinofili 	<ul style="list-style-type: none"> -İnterstisyel infiltratlarla birlikte hiperinflasyon
M. tuberculosis	<ul style="list-style-type: none"> -Her yaştan çocuk -Kronik öksürük -Konstitüsyonel bulgular -Tüberkülozlu erişkin ile temas 	<ul style="list-style-type: none"> Mediastinal veya hiler adenopati

Klinik pnömoni tanısı olan çocukların bakteriyel ve viral ayrımının güvenilir bir şekilde yapılamadığı durumda antibiyotiklerle tedavi edilmesi önerilmektedir (48) . Ayrıca, viral enfeksiyonu olan çocuklarda, bakteri ile koenfeksiyon vakaların %30 kadarında bildirilmiştir (6). Pratikte, çoğu çocuk pnömoni tanısıyla ampirik olarak antibiyotiklerle tedavi edilir. Ampirik antibiyotik tedavi yaklaşımı **Tablo 8**'de verilmiştir.

Tablo 8. Ampirik tedavi yaklaşımı (49)

Yaş	Ayaktan Tedavi	Yatırılarak Tedavi
0-2 ay	İki aylıktan küçük çocuklar hastaneye yatırılarak tedavi edilir.	Ampisilin 50 mg/kg IV 6 saatte bir, veya benzilpenisilin 50 000 U/kg IM/IV 6 saatte bir ve Gentamisin 7.5 mg/kg/g IM/IV Yanıt zayıfısa, Seftriakson 50 mg/kg IV 12 saatte bir × 7 gün veya Sefotaksim 50 mg/kg IV 8 saatte bir × 7 gün Kültürler negatifse, Klinik iyileşme var ve ağızdan tedavi tolere edilebiliyorsa oral amoksisilin-klavulanata tedavisine geçilerek tedavi 7 güne tamamlanır. Kültürler pozitifse, organizmanın özelliklerine göre hedefe yönelik tedavi uygulanır. Ekle <i>C. trachomatis</i> şüphesi varsa azitromisin 10 mg/kg/g oral × 5 gün (alternatif: klaritromisin 15 mg/kg/gün oral olarak 12 saatte bir × 7 gün; eritromisin bu yaş grubunda kontrendikedir)
>2 ay	Amoksisilin 45 mg/kg/doz 12 saatte bir ağızdan × 7 gün Yanıt zayıfısa, Amoksisilin-klavulanat 45 mg/kg/doz 12 saatte bir × 7 gün Ekle Azitromisin 10 mg/kg/g oral × 5 gün (<i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> veya <i>C. trachomatis</i> şüpheli ise) Alternatifler; klaritromisin 15 mg/kg/gün 7 gün boyunca her 12 saatte bir oral olarak	Ampisilin 50 mg/kg IV 6 saatte bir IV × 7 gün Kültürler pozitifse, organizmanın özelliklerine göre hedefe yönelik tedavi uygulanır. Hasta klinik olarak stabil hale gelir gelmez oral antibiyotik tedavisine geçilir. Yanıt zayıfısa, Seftriakson 50 mg/kg IV 12 saatte bir × 7 gün veya Sefotaksim 50 mg/kg IV 8 saatte bir × 7 gün Ekle Vankomisin 10-20 mg/kg/doz 6 saatte bir veya şüpheli MRSA için Klindamisin 20–40 mg/kg/g IV/IM 3 - 4 eşit bölünmüş dozda Ekle Azitromisin 10 mg/kg/g oral × 5 gün (<i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> veya <i>C. trachomatis</i> şüpheli ise) Alternatifler; klaritromisin 15 mg/kg/gün 7 gün boyunca her 12 saatte bir oral

Uygun tedaviye rağmen klinik durumu hızla kötüleşen, apnesi olan, oksijen ihtiyacı artan (arteriyel saturasyonları >88 tutmak için >60 FiO_2 ihtiyacı), solunum çabası artan ve solunumsal asidozu olan, bilinç düzeyi bozulan, ayrıca inotrop gereksinimi olan kardiyovasküler instabilite durumunda pediatrik yoğun bakıma yatış yapılarak takip yapılmalıdır (49).

Korunma

Beslenme

Yetersiz beslenme, çocukları pnömoni ve ciddi hastalıklara yatkın hale getirdiği için beslenme ve büyümenin izlenmesi teşvik edilmelidir. Emzirme teşvik edilmelidir, çünkü emzirmenin özellikle yaşamın ilk yılında pnömoniyeye karşı koruma sağladığı gösterilmiştir (5). A vitamini takviyesi kızamık nedenli pnömonide solunum yolu hastalıklarının şiddetini azaltır (50). Hastanede yatan çocuklarda D vitamini kullanılarak ampirik tedavi uygulanırken D vitamini eksikliği olan çocuklarda pnömoni riskinin arttığı gözlemsel çalışmalarla tespit edilmiştir (kanıt düzeyi III) (51).

Aşılama

Tüm çocuklara Sağlık Bakanlığı Ulusal Aşı Takvimi'ne göre zamanı geldiğinde tüm aşılar yapılmalıdır. Aşılar, pnömoninin önlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır. İmmün yetmezlik, aspleni, kronik kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı olan 2 yaşından küçük çocuklarda 13 valanlı konjuge pnömokok aşısının, 2 yaşından büyük çocuklar da ise 23 valanlı polisakkarit pnömokok aşısının kullanımıyla pnömokok kaynaklı pnömoni insidansında önemli bir azalma görülmüştür (52–54). Bununla birlikte, bazı ülkelerde dirençli serotipler (özellikle serotip 3 olmak üzere) yeterli aşı kapsamına rağmen ortaya çıkmıştır (55,56). Ayrıca *Hib* ve yıllık influenza aşılarının uygulanması pnömoni vakalarında azalma ile ilişkilidir. Bu nedenle, pnömoninin önlenmesi için uygun pnömokok, *Hib* ve influenza aşıları önerilir (3,57). Pnömoniyi önlemeye yönelik aşı takvimimizde yer alan aşılarda ilgili bilgilendirme **Tablo 9**'da verilmiştir.

Tablo 9. Pnömoniye önlemeye yönelik aşılama takvimi (58–63)

Aşı	Bilgiler - Öneriler
BCG Aşısı	-Tüberküloz enfeksiyonun tüberküloz hastalığına dönüşmesini önlemek amaçlı yapılır. -Yaşamın 2. ayında uygulanır. -Alt solunum yolu enfeksiyonunu %17-37 oranında azalttığı bildirilmiştir.
Pnömokok Aşısı (13 Valanlı)	-Toplam 2+1 olmak üzere 3 doz uygulanır. -Ulusal aşı şemasındaki dozları 2, 4, 12. aydadır. -Bakteriyemi, menenjit, pnömoni ve hastaneye yatışları azaltmaktadır.
Pnömokok Aşısı (23 Valanlı)	-İki yaşından büyük çocuklara uygulanır. -İmmün yetmezlik, aspleni, kronik kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı gibi kronik hastalığı olanlara uygulanır.
Hib Aşısı	-2, 4 ve 6. ayda üç doz ve 18. ayda rapel olmak üzere beşli karma aşısı içinde uygulanır. -Dünya Sağlık Örgütü'nün radyolojik pnömoni ölçütlerine göre olgu tanımı yapılan çalışmalarda Hib aşılması ile %22-25 oranında olgu azalması olduğu bildirilmiştir.
İnfluenza Aşısı	-Altıncı aydan sonra uygulanabilir. -Hastane yatışlarını %53 oranında azalttığı bildirilmiştir. -Mortaliteyi risk faktörü olmayan çocuklarda %65, risk faktörü olan çocuklarda ise %51 oranında azalttığı hesaplanmıştır.
Kızamık Aşısı	-Kızamığa bağlı çocuk ölümlerinin en sık nedeni pnömonidir. -9, 12 ve 48. ayda yapılır.

KAYNAKLAR

1. Pneumonia in children [Internet]. [cited 2024 Mar 31]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>
2. Sağlık İstatistikleri Yıllığı. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı [Internet]. T.C. Sağlık Bakanlığı. 2021. 301 p. Available from: <https://www.saglik.gov.tr/TR,84930/saglik-istatistikleri-yilliklari.html>
3. Pneumonia in children: Epidemiology, pathogenesis, and etiology - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Mar 31]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pneumonia-in-children-epidemiology-pathogenesis-and-etiology/print>
4. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. Thorax [Internet]. 2011 Oct 1;66(Suppl 2):ii1 LP-ii23. Available from: http://thorax.bmj.com/content/66/Suppl_2/ii1.abstract
5. Stuckey-Schrock K, Hayes BL, George CM. Community-acquired pneumonia in children. Am Fam Physician. 2012;86(7):661–7.
6. Wallihan R, Ramilo O. Community-acquired pneumonia in children: current challenges and future directions. J Infect. 2014;69:S87–90.
7. Matthew P. Kronman, Claudia S. Crowell SBV. Nelson Essentials of Pediatrics. 9th editio. Karen J. Marcadante RMK, editor. Elsevier; 2023. 420 p.

8. Shah SN, Bachur RG, Simel DL, Neuman MI. Does this child have pneumonia?: the rational clinical examination systematic review. *Jama*. 2017;318(5):462–71.
9. Bradley JS. Management of community-acquired pediatric pneumonia in an era of increasing antibiotic resistance and conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(6):592–8.
10. Community-acquired pneumonia in children: Clinical features and diagnosis - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Mar 31]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/community-acquired-pneumonia-in-children-clinical-features-and-diagnosis>
11. Klig JE. Office pediatrics: current perspectives on the outpatient evaluation and management of lower respiratory infections in children. *Curr Opin Pediatr*. 2006;18(1):71–6.
12. Ramgopal S, Ambroggio L, Lorenz D, Shah SS, Ruddy RM, Florin TA. A prediction model for pediatric radiographic pneumonia. *Pediatrics*. 2022;149(1).
13. Meyer Sauter PM. Challenges and progress toward determining pneumonia etiology. *Clin Infect Dis*. 2020;71(3):514–6.
14. Cao AMY, Choy JP, Mohanakrishnan LN, Bain RF, van Driel ML. Chest radiographs for acute lower respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(12).
15. Berce V, Tomazin M, Gorenjak M, Berce T, Lovrenčić B. The usefulness of lung ultrasound for the aetiological diagnosis of community-acquired pneumonia in children. *Sci Rep*. 2019;9(1):17957.
16. Samson F, Gorostiza I, González A, Landa M, Ruiz L, Grau M. Prospective evaluation of clinical lung ultrasonography in the diagnosis of community-acquired pneumonia in a pediatric emergency department. *Eur J Emerg Med*. 2018;25(1):65–70.
17. Andronikou S, Goussard P, Sorantin E. Computed tomography in children with community-acquired pneumonia. *Pediatr Radiol*. 2017;47:1431–40.
18. Galdó AM, de Gracia J, Cortés SL. Exploraciones directas. Broncoscopia. Lavado broncoalveolar. Biopsia pulmonar. Espudo inducido. In: *Tratado de neumología infantil*. Ergon; 2003. p. 193–212.
19. Efrati O, Sadeh-Gornik U, Modan-Moses D, Barak A, Szeinberg A, Vardi A, et al. Flexible bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in pediatric patients with lung disease. *Pediatr Crit Care Med*. 2009;10(1):80–4.
20. Nussbaum E. Pediatric fiberoptic bronchoscopy: clinical experience with 2,836 bronchoscopies. *Pediatr Crit Care Med*. 2002;3(2):171–6.
21. Lands LC. Dyspnea in Children: What is driving it and how to approach it. *Paediatr Respir Rev*. 2017;24:29–31.
22. Rambaud-Althaus C, Althaus F, Genton B, D’Acremont V. Clinical features for diagnosis of pneumonia in children younger than 5 years: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(4):439–50.
23. Lucas JS, Barbato A, Collins SA, Goutaki M, Behan L, Caudri D, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2017;49(1).
24. Kuppalli K, Livorsi D, Talati NJ, Osborn M. Lemierre’s syndrome due to *Fusobacterium necrophorum*. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(10):808–15.
25. Thomas TA. Tuberculosis in children. *Pediatr Clin*. 2017;64(4):893–909.
26. Jaffé A, Calder AD, Owens CM, Stanojevic S, Sonnappa S. Role of routine computed tomography in paediatric pleural empyema. *Thorax*. 2008;63(10):897–902.
27. Obando I, Muñoz-Almagro C, Arroyo LA, Tarrago D, Sanchez-Tatay D, Moreno-Perez D, et al. Pediatric parapneumonic empyema, Spain. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(9):1390.

28. Hendaus MA, Janahi IA. Parapneumonic effusion in children: An up-to-date review. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016;55(1):10–8.
29. Cohen E, Mahant S, Dell SD, Traubici J, Ragone A, Wadhwa A, et al. The long-term outcomes of pediatric pleural empyema: a prospective study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(11):999–1004.
30. Uyan AP, Ozyürek H, Yılmaz E. Using of fibrinolytics in the treatment of complicated parapneumonic effusion and empyema in children. *Tuberk Toraks*. 2003;51(3):320–4.
31. de Benedictis FM, Azzari C, Bernardi F. Pleural empyema, necrotising pneumonia and lung abscess. *ERS Handb Paediatr Respir Med ERS*. 2013;258–65.
32. Puligandla PS, Laberge J-M. Respiratory infections: pneumonia, lung abscess, and empyema. In: *Seminars in pediatric surgery*. Elsevier; 2008. p. 42–52.
33. Chidi CC, Mendelsohn HJ. Lung abscess: a study of the results of treatment based on 90 consecutive cases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1974;68(1):168–72.
34. Erasmus JJ, McAdams HP, Rossi S, Kelley MJ. Percutaneous management of intrapulmonary air and fluid collections. *Radiol Clin North Am*. 2000;38(2):385–93.
35. Hirshberg B, Sklair-Levi M, Nir-Paz R, Ben-Sira L, Krivoruk V, Kramer MR. Factors predicting mortality of patients with lung abscess. *Chest*. 1999;115(3):746–50.
36. Ingbar DH. Mechanisms of repair and remodeling following acute lung injury. *Clin Chest Med*. 2000;21(3):589–616.
37. Erlichman I, Breuer O, Shoseyov D, Cohen C, Cymberek M, Koplewitz B, Averbuch D, et al. Complicated community acquired pneumonia in childhood: different types, clinical course, and outcome. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(2):247–54.
38. Sawicki GS, Lu FL, Valim C, Cleveland RH, Colin AA. Necrotising pneumonia is an increasingly detected complication of pneumonia in children. *Eur Respir J*. 2008;31(6):1285–91.
39. Don M, Valerio G, Korppi M, Canciani M. Hyponatremia in pediatric community-acquired pneumonia. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:2247–53.
40. Tagarro A, Martín M-D, Del-Amo N, Sanz-Rosa D, Rodríguez MD PhD M, Galán MD PhD J-C, et al. Hyponatremia in children with pneumonia rarely means SIADH. *Paediatr Child Health*. 2018;23(7):e126–33.
41. Prais D, Kuzmenko E, Amir J, Harel L. Association of hypoalbuminemia with the presence and size of pleural effusion in children with pneumonia. *Pediatrics*. 2008;121(3):e533–8.
42. Thorburn K, Eisenhut M, Shauq A, Narayanswamy S, Burgess M. Right ventricular function in children with severe respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. *Minerva Anestesiol*. 2010;77(1):46–53.
43. Santi M, Lava SAG, Camozzi P, Giannini O, Milani GP, Simonetti GD, et al. The great fluid debate: saline or so-called “balanced” salt solutions? *Ital J Pediatr*. 2015;41:1–5.
44. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;53(7):e25–76.
45. Boyer K. Nonbacterial pneumonia. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ KS, editor. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 6th editio. 2009. p. 289.
46. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med*. 2002;346(6):429–37.
47. Cho YJ, Han MS, Kim WS, Choi EH, Choi YH, Yun KW, et al. Correlation between chest radiographic findings and clinical features in hospitalized children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *PLoS One*. 2019;14(8):e0219463.

48. Cardinale F, Capiello AR, Mastrototaro MF, Pignatelli M, Esposito S. Community-acquired pneumonia in children. *Early Hum Dev.* 2013;89:S49–52.
49. Moore DP, Andronikou S, Argent AC, Avenant T, Cohen C, Green RJ, et al. Diagnosis and management of community-acquired pneumonia in children: South African Thoracic Society guidelines. *African J Thorac Crit Care Med.* 2020;26(3):95–116.
50. Hussey GD, Klein M. A randomized, controlled trial of vitamin A in children with severe measles. *N Engl J Med.* 1990;323(3):160–4.
51. Wayse V, Yousafzai A, Mogale K, Filteau S. Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58(4):563–7.
52. Hasegawa J, Mori M, Ohnishi H, Tsugawa T, Hori T, Yoto Y, et al. Pneumococcal vaccination reduces the risk of community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Int.* 2017;59(3):316–20.
53. Naito S, Tanaka J, Nagashima K, Chang B, Hishiki H, Takahashi Y, et al. The impact of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine on the incidence of childhood community-acquired pneumonia and bacteriologically confirmed pneumococcal pneumonia in Japan. *Epidemiol Infect.* 2016;144(3):494–506.
54. Sterky E, Bennet R, Lindstrand A, Eriksson M, Nilsson A. The impact of pneumococcal conjugate vaccine on community-acquired pneumonia hospitalizations in children with comorbidity. *Eur J Pediatr.* 2017;176:337–42.
55. Hon KE, Fu A, Leung TF, Poon TCW, Cheung WH, Fong CY, et al. Cardiopulmonary morbidity of streptococcal infections in a PICU. *Clin Respir J.* 2015;9(1):45–52.
56. Hon KL, Chan KH, Ko PL, Cheung MHY, Tsang KYC, Chan LCN, et al. Change in pneumococcus serotypes but not mortality or morbidity in pre-and post-13-valent polysaccharide conjugate vaccine era: epidemiology in a pediatric intensive care unit over 10 years. *J Trop Pediatr.* 2018;64(5):403–8.
57. Stein RT, Marostica PJC. Community-acquired pneumonia: a review and recent advances. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42(12):1095–103.
58. Oliwa JN, Marais BJ. Vaccines to prevent pneumonia in children—a developing country perspective. *Paediatr Respir Rev.* 2017;22:23–30.
59. Hollm-Delgado M-G, Stuart EA, Black RE. Acute lower respiratory infection among Bacille Calmette-Guérin (BCG)–vaccinated children. *Pediatrics.* 2014;133(1):e73–81.
60. Mulholland K, Hilton S, Adegbola R, Usen S, Oparaugo A, Omosigho C, et al. Randomised trial of Haemophilus influenzae type-b tetanus protein conjugate for prevention of pneumonia and meningitis in Gambian infants. *Lancet.* 1997;349(9060):1191–7.
61. LEVINE OS, LAGOS R, MUÑOZ A, VILLAROEEL J, ALVAREZ ANAM, ABREGO P, et al. Defining the burden of pneumonia in children preventable by vaccination against Haemophilus influenzae type b. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18(12):1060–4.
62. Boddington NL, Pearson I, Whitaker H, Mangtani P, Pebody RG. Effectiveness of influenza vaccination in preventing hospitalization due to influenza in children: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2021;73(9):1722–32.
63. Flannery B, Reynolds SB, Blanton L, Santibanez TA, O’Halloran A, Lu P-J, et al. Influenza vaccine effectiveness against pediatric deaths: 2010–2014. *Pediatrics.* 2017;139(5).

AKCİĞER APSESİ

Doç. Dr. Burcu Oktay Arslan

S.B.Ü İzmir Dr.Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi S.U.A.M

Giriş

Akciğer absesi; akciğer parankiminde doku nekrozu ve kavite oluşumuna yol açan lokalize süpüratif mikrobik bir enfeksiyondur (1). Sıklıkla orofarengeal sekresyonların aspirasyonu sonucunda gelişir. Süreye bağlı olarak akut / kronik , etiyolojiye göre primer / sekonder, yayılım şekline göre bronkojenik / hematojenik olarak sınıflandırılabilir (2,3).

Sınıflama

1. Süreye bağlı;

- Akut akciğer absesi: Tanıdan önce geçen semptom süresi dört – altı haftadan daha az ise akut akciğer absesi olarak sınıflandırılır.
- Kronik akciğer absesi: Tanıdan önce geçen semptom süresi dört –altı haftadan daha fazla ise kronik olarak sınıflandırılır. Akut apseye göre akciğer parankiminde daha net olarak sınırlanmıştır (3,4).

2. Etyolojiye göre;

- Primer akciğer absesi: Altta yatan akciğer hastalığı olmayan bir kişide akciğer parankiminin doğrudan enfeksiyonundan kaynaklanır. Orofarengeal sekresyonların aspirasyonu en önemli nedendir. Kötü ağız ve diş hijyeni yanı sıra aspirasyona eğilimi artıran durumlar riski artırır. Primer akciğer apseleri, nekrotizan organizmaların (örn. *Staphylococcus aureus*) neden olduğu pnömoninin progresse olması sonucu da gelişebilir. Klinik durum progresif olarak ilerleyen semptomlar ile karakterizedir ve hastada 1-3 hafta öncesinde pnömoni öyküsü bulunabilir.
- Sekonder akciğer absesi: Bronşiyal obstrüksiyon (tümör, yabancı cisim, büyümüş lenf nodları), bronşektazi, büllöz amfizem, kistik fibrozis, enfekte pulmoner enfarkt, akciğer kontüzyonu gibi altta yatan akciğer hastalığı olanlarda, ekstrapulmoner alanlardan hemotojen (abdominal sepsis, infektif endokardit, enfekte kanül, santral venöz kateter, septik tromboemboli) ya da direkt yayılım ile (bronko-özefagial fistül, subfrenik apse) ortaya çıkarsa sekonder akciğer absesi olarak sınıflandırılır (4,5). Kemoterapi, malignite, organ nakli veya HIV enfeksiyonu gibi nedenlerle bağışıklığı baskılanmış hastalarda ortaya çıkan apseler de bu grupta yer alır (1). Primer akciğer apselerine göre daha progresif seyredebilir (6).

3. Yayılım şekline göre;

- Bronkojenik: Orofarengeal sekresyonların aspirasyonu, tümör veya yabancı cisim nedeniyle bronş obstrüksiyonu, genişlemiş lenf düğümleri ile dışatan bası, konjenital malformasyonlar bu grupta yer alır.
- Hematojenik; Sepsis, enfektif endokardit, septik tromboembolizm hematojen yayılıma neden olabilir (4).

Akciğer apsesi gelişimine predispozan başlıca faktörler; ileri yaş, dental/peridental enfeksiyonlar, alkolizm, madde kullanımı, diabetes mellitus, koma, solunum desteği, konvülsiyon, bulbar disfonksiyona neden olan nöromusküler hastalıklar, malnütrisyon, kortikosteroid tedavisi, sitostatik veya bağışıklık sistemini baskılayan ilaçlar, mental retardasyon, gastroözofageal reflü hastalığı, bronş obstrüksiyonu, yetersiz öksürük ve sepsistir (4,7). Hastaları değerlendirirken aspirasyon riskinde artışa neden bilinç bozukluğu, nöromusküler hastalık, alkolizm, intravenöz ilaç kullanımı gibi durumların olup olmadığı, yakın zamanda bir üst solunum yolu enfeksiyonu geçirip geçirmediği, ağız ve diş hijyeni durumu , kullandığı ilaçlar mutlaka sorgulanmalıdır (3).

Mikrobiyoloji

Geçmişte yapılan çalışmalarda, akciğer apsesi etkenlerinin çoğunu anaerobik bakterilerin oluşturduğu bildirilse de, günümüzde vakaların %90'ından fazlasında *Bacteroides*, *Prevotella*, *Peptostreptococcus* ve *Fusobacterium* gibi anaerobik bakterileri de içeren polimikrobiyal etyolojinin varlığı gösterilmiştir(8). Sık rastlanan aerobik patojenler Streptokoklar, Stafilokoklar ve daha az sıklıkla *metisilin rezistans Staphylococcus aureus* (MRSA) 'dur. Bunların yanında yine aerob olan *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia pseudomallei*, *Legionella spp*, *Actinomyces spp* ve *Nocardia spp* gibi bakteriler de akciğer apsesi etiyolojisinde rol oynamaktadır (3,9). Bu aerobik bakteriler monomikrobiyal akciğer apselerine de neden olabilirler. Son yıllarda yapılan çalışmalarda akciğer apsesi etiyolojisinde rol alan bakterilerin değişmekte olduğu gözlenmiştir. Akciğer apsesinin bakteriyolojisi coğrafi değişkenliğe de bağlı olabilir (5). Tayvan ve Hindistan'da gerçekleştirilen çalışmalarda akciğer apsesi bakteriyolojisinde *Klebsiella pneumoniae* 'nin en sık izole edilen etken olduğu gösterilmiştir. Tayvan'da yapılan çalışmada anaerobik bakteriler ise ikinci sıklıkla izole edilen etken olarak tespit edilmiştir.(10,11).

İmmün yetmezliği olan kişilerde akciğer apsesine neden olan en sık ajan başta *P. Aeruginosa* olmak üzere gram negatif basillerdir. Bu hastalarda *Nocardia spp*, *mycobacteria* ve fungal kaynaklı apseler de gelişebilir. Alkolizm öyküsü olan kişilerde ise en yaygın organizmalar *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* ve *Actinomyces spp* 'tir (12).

Bakteriyel olmayan bazı patojenler de kaviter lezyon oluşturabilir ya da kavitede kolonize olarak radyolojik olarak akciğer apsesine benzeyebilir. Bu patojenler arasında pek çok mantar (örn., *Aspergillus spp*, *Cryptococcus spp*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides spp*, mukormikoz ajanları), *Mycobacterium tuberculosis*,

tüberküloz dışı mikobakteriler (örn., *M. avium*, *M. kansasii*, *M. abscessus*), ve parazitlerin (örn. *Entamoeba histolytica*, *Paragonimus westermani*, *Echinococcus*) yer alabileceği unutulmamalıdır. Piyojenik bakteriler aynı zamanda mikobakteriyel, fungal ve paraziter enfeksiyonların neden olduğu kavileri süperenfekte edebilir, bu da normalde boş olan kavitede enfekte materyal birikmesine neden olabilir (5).

Balgamda ya da alınan kültür materyallerinde apseye neden olan olası bir etken üretilemez ise, nonspesifik apse olarak tanımlanır.

Patofizyoloji

Akciğer apseleri çoğunlukla anaeroblari içeren orofarengal sekresyonların aspirasyonu sonrasında gelişir. Başlangıçta aspirasyon pnömonisi olarak başlar ve tedavi edilmediği takdirde bir-iki hafta içinde doku nekrozuna ilerleyen apse ile komplike olur (13). Bronş obstrüksiyonu veya ekstra-pulmoner bir odaktan yayılım sonucunda da gelişebilir. İnvaziv bakteriyel toksinler, vaskülit, venöz tromboz, nötrofilik granülosit kaynaklı proteolitik enzimlerin katkısı ile nekrotik bir odak oluşur. Uygun bir tedavi ve hastanın yeterli immün durumu varlığında kronik inflamatuvar reaksiyon süreci sınırlanır. Yetersiz, gecikmiş antibiyotik tedavisi ya da hastanın genel durumunun kötü olması halinde enfeksiyon ilerler. Bronş duvarı ile komşuluk var ve bronş duvarı erode olur ise nekrotik materyal bronşa açılır ve radyolojik olarak hava sıvı seviyesi veren kaviter lezyon gelişir (14).

Semptom ve Bulgular

Erken dönemde semptom ve bulgularını pnömoniden ayırt etmek güçtür. Ateş, öksürük, dispne, terleme, göğüs ağrısı, balgam gibi semptomlar ile hasta karşımıza gelebilir. Öksürük başlangıçta non-produktif olabilir, ancak bronşa açıldığında pürülan kusar tarzda balgam apse için önemli bir ipucu verebilir. Bazen hemoptizi eşlik edebilir (4). Hastanın bağışıklık sistemine ve etken patojenlere bağlı olarak akciğer apsesi yavaş veya daha progresif seyirli olabilir (3). Özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış olanlarda ve septik embolisi olanlarda, aerobik bakterilerin neden olduğu akut apselerde (örneğin *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*) belirtiler daha hızlı ortaya çıkabilir. Kronik olduğunda haftalar veya aylar içinde gelişen semptomlar görülür. Gece terlemesi, kilo kaybı, iştahsızlık ve yorgunluk gibi sistemik semptomlar da eşlik edebilir.

Spesifik bir fizik muayene bulgusu yoktur. Erken evrede pnömoniye ait solunum sesi şiddetinde artış, geç evrede amforik veya kavernöz suff, plörezi bulguları, geniş apselerde matite alınabilir. Kronik apselerde çomak parmak gelişebilir (15).

Tanı

Akciğerapsesi tanısı; destekleyici klinik özelliklere, radyografik görünüme, mikrobiyolojik testlere dayanan klinik bir teşhistir. Tanısal değerlendirmede radyolojik görüntüleme yöntemleri, laboratuvar ve mikrobiyolojik testler ve gerekli hallerde bronkoskopi ve diğer tanısal yöntemler kullanılabilir (16,17).

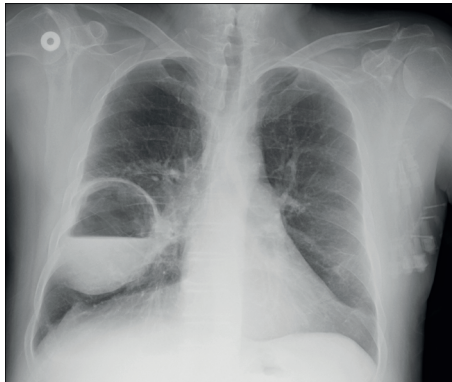
1.Radyolojik Bulgular: Akciğer apsesi direkt akciğer grafilerinde hava-sıvı seviyesi gösteren kaviter lezyon ile tanınır. Sıklıkla tek taraflıdır (**Şekil 1**).

Aspirasyon yoluyla oluşan apseler olgunun pozisyonuna, yer çekimine ve bronş ağacı anatomisine bağlı olarak genellikle sağ akciğerde üst lob posterior ve alt lob süperior segmentlerinde, sol akciğerde üst lob apikoposterior, alt lob süperior ve bazen de alt lob posterobazal segmentte lokalize olurlar. Akciğer apseleri sağ tarafta soldan daha fazla görülür, çünkü sağ ana bronşun trakea ile olan açısı sola göre daha geniştir. Hematolojik yayılımın neden olduğu akciğer apseleri dağınık yerleşebilir ve ağırlıklı olarak alt loblarda izlenir. Visseral plevraya yakın yerleşim gösteren apse odağının plevraya açılması sonrası ampiyem, piyopnömotoraks gelişebilir (18,19).

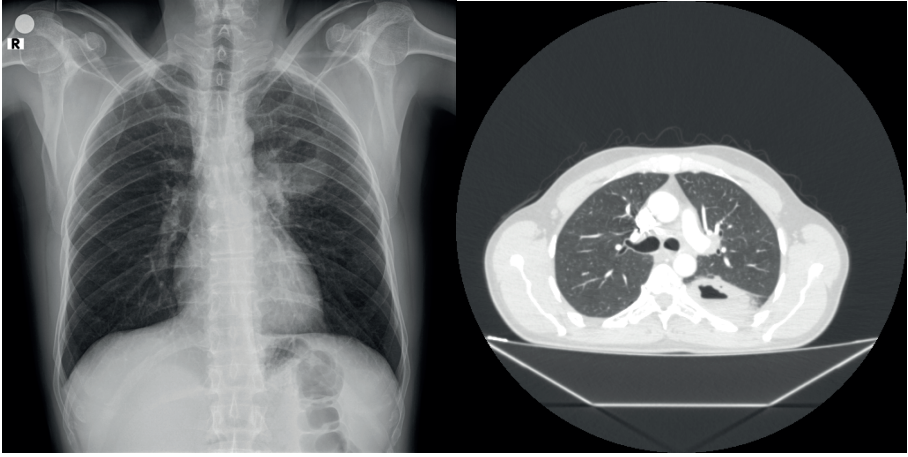
Toraks bilgisayarlı tomografisi (BT), akciğer apsesi için risk faktörleri taşıyan bir hastada akciğer grafisinde kavitasyon açıkça görülüyorsa rutin olarak gerekli değildir. Bununla birlikte, kavitasyondan şüphelenildiği ancak akciğer grafisinde açıkça görülmediği durumlarda, akciğer segmentinin drenajını engelleyen altta yatan bir maligniteden şüphelenildiğinde veya apsenin ampiyem veya bülden ayırt edilmesi gerektiğinde BT yararlı olabilir (Şekil-2). Anatomik lokalizasyonu daha detaylı görüntüleme, diğer kavite ya da torasik lezyonların ayırıcı tanıda değerlendirilmesi için BT katkı sağlayacaktır. Akut akciğer apsesinin BT bulguları konsolidasyonla çevrelenmiş kavitasyon alanını içerir. Nekrotik bölgenin şekli düzensiz olma eğilimindedir. Akut apsenin duvarı sıklıkla kalındır ancak değişkenlik gösterebilir. Apse iyileştikçe boşluk duvarı tipik olarak inceler ve tekdüze hale gelir. Yaygın olarak hava sıvısı seviyeleri izlenir (4,20).

2. Laboratuvar Testleri: Hastalığın erken evrelerinde lökositoz vardır ve sedimentasyon hızı artmıştır. Enfeksiyonun toksik etkisi ile hipokrom anemi görülebilir (18).

3. Mikrobiyolojik Testler: İdeal olarak antibiyotiklere başlanmadan önce gram boyama ve kültür için balgam alınmalıdır. Tüm hastalardan hem aerobik, hem de anaerobik kültür için iki set kan kültürü alınması önerilmektedir. Şüphelenilen herhangi bir kaynak var ise (örn. intravasküler kateter veya yara) ek kültürler alınması da uygundur. Anaerobik



Şekil 1. Posteroanterior akciğer grafisinde sağ orta-alt zonda hava sıvı seviyesi gösteren kaviter lezyon



Şekil 2. Akciğer grafisinde sol orta-üst zonda hava sıvı seviyesi veren kaviter lezyon; aynı olgunun BT'sinde sol akciğer alt lob superior segmentte majör fissürü aşan, apikoposterior segmente uzanım gösteren, santralinde geniş kavitasyon ve hava sıvı seviyelenmesi izlenen yaklaşık 7x4.5 cm aksiyal plan boyutunda olan kaviter lezyon.

bakteriler kültürde nadiren tanımlanabilir, çünkü kontamine olmayan örneklerin elde edilmesi zordur. Solunum kültürleri alınmasına rağmen hastaların % 50'ye yakınında kültür pozitif değildir ve bu nedenle antimikrobiyal tedavi ampiriktir (16,17).

4. Ek tanısal testler: Balgam çıkaramayan, atipik görünümü olan (malignite veya granülomatöz hastalık şüphesi), bağışıklık sistemi baskılanmış veya ampirik antibiyotiklere yanıt vermeyen hastalar için ek testler yapılması gerekir (5). Bu hastalarda erken dönemde bronkoskopi yapılabilir. Fırsatçı enfeksiyonların tanısı ve spesifik tedavisi başarılı tedavinin temel taşıdır.

Nadir de olsa ampirik antibiyotik tedavisiyle düzelleme sağlanamayan ve balgam kültürleri ve bronkoskopide sonuç elde edilemeyen hastalarda mikrobiyolojik örnekleme için apsenin transtorasik iğne aspirasyonu veya apse duvarından ultrason, floroskopi veya BT rehberliğinde iğne biyopsisi yapılması gerekebilir (21,22).

Multiple akciğer absesi olan hastalarda, sağ kapakta enfektif endokarditin değerlendirilmesi amacıyla transtorasik veya gerekli hallerde transözofageal ekokardiyografi önerilmektedir (23).

Ayırıcı Tanı

Akciğer absesinin ayırıcı tanısında dikkate alınması gereken, akciğer parankiminde kaviter lezyona neden olan diğer durumlardır. Kaviter akciğer lezyonlarının ayırıcı tanısı **Tablo 1**'de gösterilmiştir. Çevresinde konsolidasyon olmayan, tek, kalın cidarlı kavite (çap>15 mm) akciğer karsinomu açısından değerlendirilmelidir (5).

Tablo 1. Kaviter Akciğer Lezyonlarında Ayırıcı Tanı

Enfeksiyonlar Nekrotizan enfeksiyonlar - Anaerobik bakteriler (<i>Peptostreptococcus spp.</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> ve <i>Bacterioides spp</i>) - Diğer bakteriler: <i>Staf. aureus</i> , <i>Klebsiella pneumonia</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomona aeruginosa</i> , <i>Legionella türleri</i> , <i>Haemophilus influenza Tip B</i> , <i>Nocardia türleri</i> , <i>Actinomyces türleri</i> , <i>Burkholderia pseudomallei</i> . - Mikobakteriler: <i>M. Tuberculosis</i> , <i>M. Avium</i> , <i>M. Kansasii</i> - Mantarlar: <i>Aspergillus</i> , <i>Coccidioides türleri</i> , <i>Histoplasma</i> - Parazitler: <i>Echinococcus</i> , <i>Entamoeba histolytica</i> Hava-sıvı seviyeli ampiyem (hidropnömotoraks) Septik pulmoner emboli
Non-enfeksiyöz hastalıklar Pulmoner emboliye bağlı infarkt Vaskülit Tümör (bronkojenik kanser, lenfoma) Pulmoner sekestrasyon Hava-sıvı seviyeli bül veya kistler Bronşektazi Kriptojenik organize pnömoni Sarkoidoz Romatoid nodüller Pulmoner langerhans hücreli histiositoz Yabancı cisim aspirasyonu

Tedavi

Akciğer apsesinin tedavisi, ampirik antibiyotik rejimin derhal başlatılmasına, rejimin kültür sonuçlarına göre revizyonuna ve uzun süreli tedavi sürecine dayanır. Tedaviye yanıtızsızlık durumunda perkütan, endobronşiyal drenaj ya da cerrahi müdahaleler gerekebilir.

Ampirik tedavi gram pozitif ve negatif koklar, aerobik ve anaerobik gram negatif basiller gibi üst solunum yolu ve orofarinkste kolonize organizmaları hedef almalıdır. Anaerobik organizmaların kültürde üremesinin zor olduğu ve duyarlılık testinin nadiren yapıldığı hatırlanarak, gerekirse kültür sonuçlarına ve tedaviye verilen cevaba göre başlangıç rejimi revize edilebilir (3).

Ampirik tedavide beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörleri (ampisilin-sulbaktam, amoksisilin-klavulanat ve piperasilin-tazobaktam) tercih edilebilir (3,24). Çoğu hasta için başlangıç ampirik antibiyotik tedavisinde ampisilin-sulbaktam önerilmektedir. Beta-laktam alerjisi olanlarda moksifloksasin ya da levofloksasin ve metranidazol kombinasyonu tercih edilebilir (5). Tüberküloz şüphesi olan hastalarda kinolonların kullanımından kaçınılmalıdır (25). Klindamisin, streptokoklara ve anaerobik organizmalara karşı iyi aktiviteye sahiptir; ancak tedavinin uzatılması durumunda önemli oranda *Clostridioides difficile* enfeksiyonu ortaya çıkabileceği endişesi nedeniyle günümüzde ikinci basamak

ilaç haline gelmiştir. Penisilin alerjisi olan hastalarda hala yararlı bir seçimdir (3). Ancak monoterapi tedavi başarısızlığına neden olabilir. Yatarak tedavi edilen hastalar için setfriakson gibi 3.jenerasyon bir sefalosporin ile metranidazol kombinasyonu kabul edilir bir alternatif olabilir. İlaça dirençli gram negatif mikroorganizmalar ile enfeksiyon riski mevcut ise karbapenemler tercih edilebilir (5). Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisiyle düzelmeyen apselerde atipik organizmalar bulunabileceği akılda bulundurulmalıdır. Tedavi, yanıt ve kültür sonuçlarına göre gerekli hallerde revize edilmelidir. Aspirasyona bağlı akciğer apsesi olan hastalar genellikle antibiyotik tedavisine başladıktan sonraki 3-4 gün içinde ateş ve lökositozda azalma ile klinik iyileşme gösterirler. Balgamın kaybolması daha uzun sürebilir. Optimum tedavi süresi ile ilgili net bir bilgi olmamakla birlikte yaygın uygulama; klinik düzelmeye ile akciğer grafisinde tama yakın iyileşme görünene kadar tedaviye devam etmektir ve 6 haftadan kısa tutulmaması önerilmektedir (4,26,27).

Tablo 2'de erişkin hastada apse tedavisi yönetimi için öneriler sunulmaktadır (5).

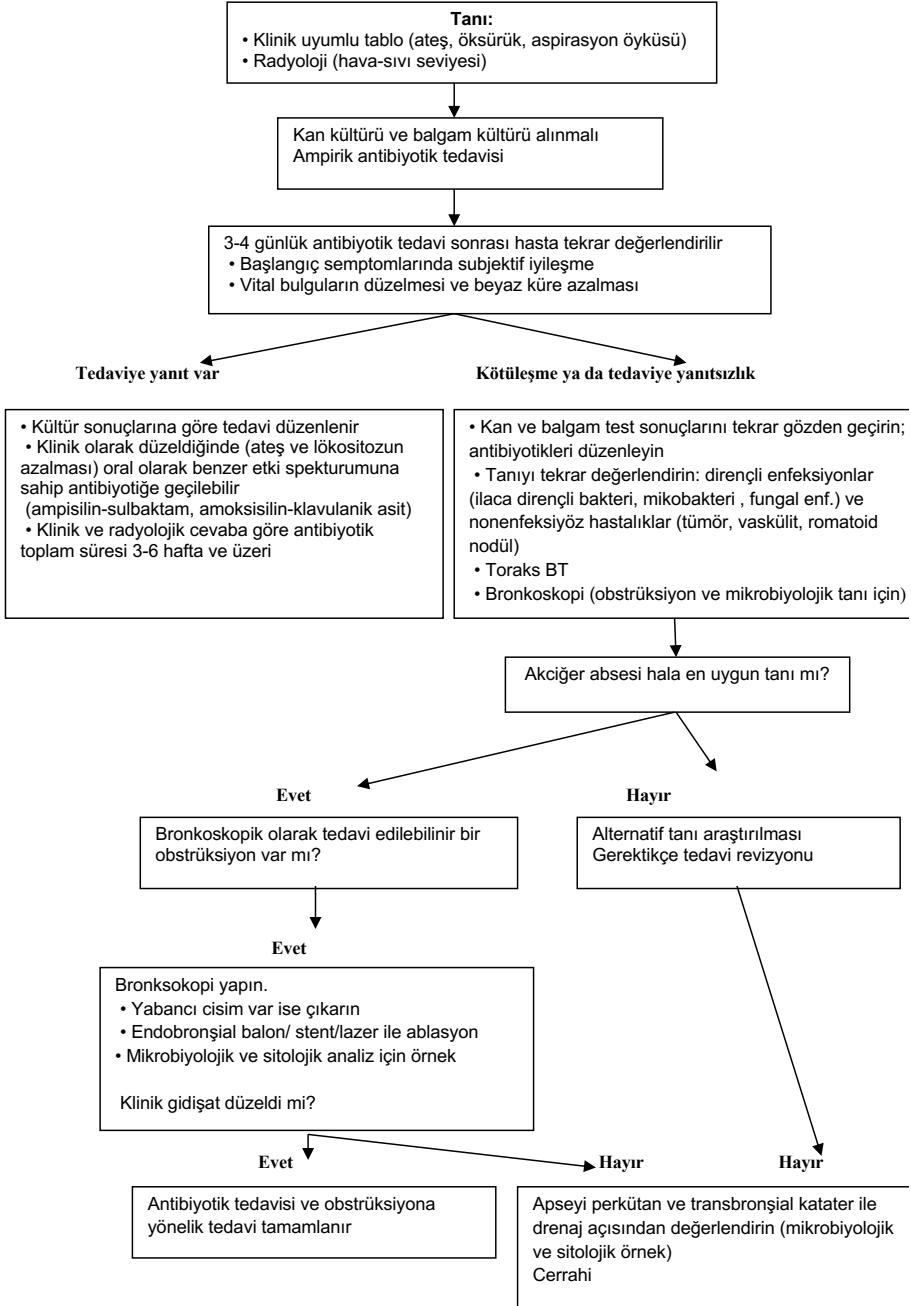
Bir-iki haftayı aşan inatçı ateşler, gecikmiş yanıtın göstergesi olabilir ve bu tür hastaların daha ileri tanısal testlerle değerlendirilmesi gerekir. Apsenin ilerlemesini, komplikasyonların gelişimini (örneğin ampiyem veya yeni apseler) değerlendirmek için mutlaka BT çekilmelidir. Ek olarak, bronkoskopi yoluyla hava yollarının değerlendirilmesi ve daha fazla solunum numunesi alınması genellikle endikedir. Hastalar alternatif tanımlar açısından da değerlendirilmelidir (5).

Çoğu akciğer apsesi uzun süreli antimikrobiyal tedaviye yanıt verir. Bununla birlikte, yaklaşık %10 kadarı antimikrobiyal tedaviye yanıt vermez ve drenaj ve/veya cerrahi girişim gerekir (28). 7-10 günlük antibiyotik tedavisinden sonra iyileşme sağlanamayan hastalar, apsenin transtorasik veya transbronşiyal kateter yoluyla drenajı açısından değerlendirilmelidir (29,30). Apsenin göğüs duvarına bitişik ya da yakın olduğu durumlarda genellikle görüntüleme eşliğinde transtorasik (perkütan) kateter drenajı tercih edilir (30). Daha santral yerleşimli ve plevraya bitişik olmayan lezyonlarda bronkoskopik yaklaşım tercih edilebilir; lokalizasyon için ultrason eşliğinde bronkoskopi kullanılabilir (31). Günümüzde bronkoskopik yaklaşım yaygın olarak kullanılamamaktadır, çünkü girişimsel pulmonoloji uzmanlığına sahip merkezler sınırlıdır. Kateter yerleştirme olanağı bulunmadığında drenaj için bronkoskopinin faydası yoktur ve apse içeriğinin diğer hava yollarına yayılmasına neden olabilir (32).

Kateter drenajı olsun veya olmasın antibiyotik tedavisiyle klinik veya radyografik olarak iyileşme sağlanamayan veya tedavi sırasında komplikasyon gelişen hastalarda cerrahi müdahalelere gerekebilir. Günümüzde, akciğer apsesinin cerrahi tedavisi net değildir, cerrahi girişimin ne zamanlaması, ne de endikasyonu halen tam olarak belirlenememiştir (33). Cerrahi tedaviler ve sonuçlar, altta yatan komorbidite, akciğer hasarının ciddiyeti, gereken müdahale ve rezidüel alanın mevcut olup olmadığı gibi çok sayıda faktöre bağlıdır. Cerrahi müdahaleler uygun endikasyon ve zamanlamada oldukça faydalı sonuçlara yol açabilirken, bir takım komplikasyonları beraberinde getireceği akılda bulundurulmalıdır (34).

Akciğer apsesinin cerrahi tedavi endikasyonları ve ilişkili komplikasyonları **Tablo 3**'de özetlenmiştir (6,33). Cerrahi tedavinin başlıca endikasyonları; yoğun tıbbi tedaviye

Tablo 2. Erişkin Hasta Akciğer Apsesi Yönetimi Önerileri



dirençli, çapı >6 cm olan kaviter lezyon, yaşamı tehdit eden hemoptizi, bronkoplevral fistül ve plevral ampiyem ile birlikte plevral boşluğa apse rüptürüdür (34).

Tablo 3. Akciğer Apsesi Cerrahi Tedavi Endikasyonları ve Komplikasyonları

Müdahale	Endikasyon	Komplikasyon
Açık drenaj	Genel durumu pulmoner rezeksiyon için uygun olmayan hastalarda alternatif olarak	Hava kaçağı Bronş fistülü Plevral ampiyem
Perkütan drenaj	Antibiyotik tedavisinin başarısız olması durumunda değerlendirilmeli	Piyopnömotoraks/ampiyem, Bronkoplevral fistül Kanama Tüp malpozisyonu Cilt altı amfizemi
Akciğer rezeksiyonu (wedge rezeksiyon, lobektomi ve pnömonektomi)	<u>Akut endikasyonlar:</u> Hemoptizi Uzun süreli sepsis Tıbbi yanıtızsızlık Bronkoplevral fistül Lokalize enfeksiyon lezyonu <u>Kronik endikasyonlar:</u> 6 haftadan uzun süren ve tedavi başarısızlığı olan apse, semptom ve bulguların devam etmesi Malignite şüphesi Kavite çapı >6 cm Tekrarlayan komplikasyonlar	Post-op pnömoni Ampiyem Mediastinit Post-op hava kaçağı(>7 gün) Güçük sızıntısı Bronkoplevral fistül Aritmi
Dekortikasyon/debridman	Apsenin plevral boşluğa açılması Piyopnömotoraks Ampiyem	Post-op hava kaçağı (>7 gün) Bronkoplevral fistül Rezidüel debris

Komplikasyonlar

Akciğer apselerinin komplikasyonları arasında masif hemoptizi, septisemi, bronkoplevral fistül, plörokutanöz fistül, metastatik akciğer apseleri, solunum yetmezliği, plevral aralığa rüptür ve ampiyem yer almaktadır.

Prognoz

Antibiyotik öncesi dönemde akciğer absesi görülme sıklığı ve mortalitesi yüksekti ancak duyarlı antibiyotiklerin ortaya çıkışıyla birlikte mortalite oranları %75'lerden %8,7'ye geriledi (11). Primer akciğer apseleri başlangıçta ampirik, ardından gram boyama ve kültür sonuçlarına göre olarak hedefe yönelik antibiyotik tedavisiyle çoğunlukla başarılı bir şekilde tedavi edilir ve iyileşme oranı yaklaşık %90'dır (3,35). Sekonder akciğer apselerinde ise altta yatan hastalık apse tedavisinin sonuçlarını önemli ölçüde etkiler. Prognoz özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda, bronşiyal malignitesi olan hastalarda ve cerrahi rezeksiyon gerektiren hastalarda daha kötüdür. Altta yatan, eşlik eden hastalıklar akciğer absesinin seyrini etkileyen önemli faktörlerdendir (36).

KAYNAKLAR

1. Liscynsky C. , Mangino J.E., Lung Abscesses and Pleural Abscesses, Editor(s): Jonathan Cohen, William G. Powderly, Steven M. Opal, Infectious Diseases (Fourth Edition), Elsevier, 2017, Pages 263-270.e1,ISBN 9780702062858,.
2. Marra A, Hillejan L UD. Management of Lung Abscess. Zentralbl Chir. 2015;Oct;140(Suppl 1:S47-53).
3. Sabbula BR, Rammohan G, Athavale A, Akella J. Lung Abscess. [Updated 2023 Aug 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555920/>.
4. Kuhajda I, Zarogoulidis K, Tsirgogianni K, Tsavlis D, Kioumis I, Kosmidis C, et al. Lung abscess-etiology, diagnostic and treatment options. Ann Transl Med. 2015 Aug;3(13):183.
5. <https://www.uptodate.com/contents/lung-abscess-in-adults?search=lung%20abseu>.
6. Kocatürk C, Sezen CB, Saydam Ö.Akciğer Apsesi ve Kanser Birlikteliği.Toraks Cerrahisi Bülteni 2015; 9: 331-6.
7. Taşbakan MS.Aspirasyon pnömonisi, akciğer absesi ve anaerobik enfeksiyonlar. Bölüm editörü: Tatar D. Göğüs Hastalıkları, Akciğer Enfeksiyonları. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği Yayınları,L144-L150.
8. Stock CT, Ho VP, Towe C, Pieracci FM, Barie PS. Lung abscess. Surg Infect (Larchmt). 2013 Jun;14(3):335-6. doi: 10.1089/sur.2012.060. Epub 2013 May 10.
9. Bartlett JG. Anaerobic bacterial infection of the lung.Anaerobe 2012;18:235-9.
10. Wang JL, Chen KY, Fang CT, Hsueh PR, Yang PC, Chang SC. Changing bacteriology of adult community-acquired lung abscess in Taiwan: Klebsiella pneumoniae versus anaerobes. Clin Infect Dis. 2005; 40: 915-22.
11. Mohapatra MM, Rajaram M, Mallick A. Clinical, Radiological and Bacteriological Profile of Lung Abscess - An Observational Hospital Based Study. Open Access Maced J Med Sci 2018; 6: 1642-6.
12. Van Brummelen SE, Melles D, van der Eerden M. A lung abscess caused by bad teeth. Ned Tijdschr Tandheelkd. 2018 Jul;125(7-8):384-387.
13. Chung G, Goetz MB. Anaerobic Infections of the Lung. Curr Infect Dis Rep. 2000 Jun;2(3):238-244.
14. Tsai YF, Ku YH. Necrotizing pneumonia: a rare complication of pneumonia requiring special consideration. Curr Opin Pulm Med 2012;18:246-52.
15. Finegold SM, Fishman JA. Empyema and lung abscess. In: Fishman AP (ed): Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. McGraw Hill; New York 2021-2034, 1998.
16. Takayanagi N, Kagiya N, Ishiguro T, Tokunaga D, Sugita Y. Etiology and outcome of community-acquired lung abscess. Respiration 2010; 80:98.
17. Mukae H, Noguchi S, Naito K, Kawanami T, Yamasaki K, Fukuda K, et al. The Importance of Obligate Anaerobes and the Streptococcus anginosus Group in Pulmonary Abscess: A Clone Library Analysis Using Bronchoalveolar Lavage Fluid. Respiration 2016; 92:80.
18. Çobanoğlu U, Deveci A. Akciğer Apsesi:Van Tıp Dergisi:14 (4):120-126, 2007 .
19. Moreira Jda S, Camargo Jde J, Felicetti JC, Goldenfun PR, Moreira AL, Porto Nda S. Lung abscess: analysis of 252 consecutive cases diagnosed between 1968 and 2004. J Bras Pneumol 2006; 32:136.
20. Williford ME, Godwin JD. Computed tomography of lung abscess and empyema. Radiol Clin North Am 1983; 21:575.

21. No Title Zhang M, Zhang XY, Chen YB. Primary pulmonary actinomycosis: a retrospective analysis of 145 cases in mainland China. *Int J Tuberc Lung Dis* 2017; 21:825.
22. Vargas Puerto A, Peña Griñan N, Muñoz Lucena F, Hernández Borge J, Campos Rodríguez F, Vargas Romero J. Usefulness of transthoracic pulmonary aspiration biopsy in lung abscess secondary to neoplasm. *Arch Bronconeumol* 1996; 32:132.
23. Cheng YF, Hsieh YK, Wang BY, Cheng CY, Huang CL. Tricuspid valve infective endocarditis complicated with multiple lung abscesses and thoracic empyema as different pathogens: a case report. *J Cardiothorac Surg* 2019; 14:41.
24. Goldstein EJ, Citron DM, Warren Y, Tyrrell K, Merriam CV. In vitro activity of gemifloxacin (SB 265805) against anaerobes. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999 Sep;43(9):2231-5.
25. Dooley KE, Golub J, Goes FS, Merz WG, Sterling TR. Empiric treatment of community-acquired pneumonia with fluoroquinolones, and delays in the treatment of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005; 34: 1607-12.
26. Lorber B. *Bacterial lung abscess*, 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier, 2010.
27. Maitre T, Ok V, Calin R, Lassel L, Canestri A, Denis M, et al. Pyogenic lung abscess in an infectious disease unit: a 20-year retrospective study. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease.* 2021;15.
28. Egyud M, Suzuki K. Post-resection complications: abscesses, empyemas, bronchopleural fistulas. *J Thorac Dis* 2018; 10:S3408.
29. Duncan C, Nadolski GJ, Gade T, Hunt S. Understanding the Lung Abscess Microbiome: Outcomes of Percutaneous Lung Parenchymal Abscess Drainage with Microbiologic Correlation. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2017; 40:902.
30. Lee JH, Hong H, Tamburrini M, Park CM. Percutaneous transthoracic catheter drainage for lung abscess: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2022; 32:1184.
31. Takaki M, Tsuyama N, Ikeda E, Sano M, Matsui K, Ito H, et al. The Transbronchial Drainage of a Lung Abscess Using Endobronchial Ultrasonography with a Modified Guide Sheath. *Intern Med* 2019; 58:97.
32. Herth F, Ernst A, Becker HD. Endoscopic drainage of lung abscesses: technique and outcome. *Chest* 2005; 127:1378.
33. Zhang JH, Yang SM, How CH, Ciou YF. Surgical management of lung abscess: from open drainage to pulmonary resection. *J Vis Surg* 2018;4:224.
34. Schweigert M, Solymosi N, Dubecz A, John J, West D, Boenisch PL, et al. Predictors of Outcome in Modern Surgery for Lung Abscess. *Thorac Cardiovasc Surg* 2017;65:535-41.
35. Yazbeck MF, Dahdel M, Kalra A, Browne AS, Pratter MR. Lung abscess: update on microbiology and management. *Am J Ther.* 2014 May-Jun;21(3):217-21.
36. Hirshberg B, Sklair-Levi M, Nir-Paz R, Ben-Sira L, Krivoruk V, Kramer Mordechai R. Factors predicting mortality of patients with lung abscess. *Chest* 1999; 115:746.

Uzm. Dr. Ayşegül Berk, Prof. Dr. Huriye Berk Takır

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Düzey 2
Yoğun Bakım Ünitesi

Giriş

Akciğerin pnömoni, akciğer apsesi, enfekte bronşiektazi gibi enfeksiyon ilişkili hastalıklarında, komşu plevranın da enfeksiyöz sürece dahil olması parapnömonik efüzyon (PPE) olarak tanımlanır. Patofizyoloji ve hastalık progresyonuna göre komplike olmayan PPE, komplike PPE ve ampiyem olarak 3 gruba ayrılır. Plevral enfeksiyona sekonder, plevral yapışıklık ve lokülasyon gelişirse komplike parapnömonik efüzyondan bahsedilir. Plevral enfeksiyon kontrol altına alınamaz ise, plevral boşlukta püy birikir ve ampiyem olarak adlandırılır. Parapnömonik efüzyonların, ampiyeme ilerlemesi mortalite artışı ile ilişkilidir (1). Empyema necessitatis, ampiyem sıvısının, cilde fistülize olmasıdır. Erken etkili antibiyotik, fibrinolitik tedavi ve cerrahi drenaj sayesinde günümüzde nadiren görülmektedir. Bronkoplevral fistül ampiyemin başka bir ciddi komplikasyonudur. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda ampiyemin mortalitesi %35'e kadar ulaşabilir. Pnömoni hastalarının yaklaşık yarısında görülen plevral efüzyon, tek başına mortalitede 3-6 kat artışla ilişkilidir. Basit parapnömonik efüzyonların çoğunluğu düzelirken antibiyotik ve optimal tıbbi tedaviye rağmen %15 oranında progresyon görülür, komplike parapnömonik efüzyon veya ampiyem gelişir (2).

Enfeksiyon etkenleri, plevral boşluğa sıklıkla (%50-70) akciğer parankiminden komşuluk yoluyla, toraks duvarından direk penetrasyon (torasentez veya tüp torakostomi sonrası iyatrojenik, toraks travması) ya da septik embolide olduğu gibi hematojen yolla ulaşabilir. Plevral enfeksiyonların %30'unda, radyolojik olarak pnömoni tespit edilmez. Bu nedenle güncel literatürde, parapnömonik efüzyon yerine, pnömoni dışı nedenler ve ampiyemi de kapsayan plevral enfeksiyon terimi kullanılmıştır (3,4).

Klinik

Ampiyemde ateş, halsizlik, öksürük, balgam çıkarma, nefes darlığında artma, göğüs ağrısı gibi nonspesifik semptomlar vardır. Bununla birlikte özellikle yaşlı ve çok sayıda komorbiditesi olan hastalarda sinsi klinik gidiş söz konusudur. Ampiyem bu grupta, kilo kaybı, genel durum bozukluğu ile prezente olabilir. Perküsyonda matite, oskültasyonda solunum sesi şiddetinde azalma duyulur. Tedaviye rağmen ateşin devam ettiği, klinik ve radyolojik iyileşmenin sağlanamadığı pnömoni ve parapnömonik efüzyonda ampiyem akla gelmelidir. Ampiyem, göğüs duvarını aşip cilde ilerlerse lokal şişlik, fistülize olursa ciltten pürülan akıntı ile fistül ağzı görülebilir (Ampiyema Necessitatis). Bronkoplevral fistül gelişirse, ampiyem sıvısı ekspektore edilir.

Risk faktörleri

Erkek cinsiyet (erkek/kadın: 3/1), ileri yaş, kötü ağız hijyeni, diabetes mellitus (DM), aspirasyon riskini arttıran inme, alkolizm, merkezi sinir sistemi hastalıkları ve diğer immünyüpresif durumlardır (ilaçlar, HIV, malignite vb) (5). Yaşlı nüfus, daha fazla kronik hastalık, artan diyabet sıklığı, immünyüpresif tedavilerin yaygınlaşması ve yatak başı ultrasonografi (USG), toraks bilgisayarlı tomografi (BT) ile daha kolay tespit edilmesi nedeniyle plevral enfeksiyon sıklığı artmıştır. Etkin tedavi ile ampiyema necessitatis ve bronkoplevral fistül sıklığı ise azalmıştır.

Fizyopatoloji

Ampiyemin gelişimi bir dizi olayla açıklanabilir. Eksudatif evrede, inflamasyon ve proinflamatuvar sitokinler, kapiller permeabilitenin artmasına ve nötrofilden zengin sıvının plevral aralığa akışına neden olur. Eksudatif aşamada, sıvı genellikle uygun antibiyotik tedavisi ile geriler, drenaj gerekmez. Eksudatif evrede tedavi yetersiz olursa, plevral aralıkta fibrin birikimi ve membranlar oluşur. Fibrinopürülan evrede, antibiyotik tedavisinin yanında mayini drenajı da gereklidir (**Tablo 1**) (6). Eğer bu aşamada drenaj sağlanmaz ise, fibroblastların neden olduğu, kronik organizasyon fibrozise ilerler. Uzun dönemde restriksiyona, hapsolmuş akciğer ve solunum yetmezliğine neden olabilir. Komplikasyonları ve mortaliteyi azaltmak için uygun ve erken müdahale hayati önem taşımaktadır (7).

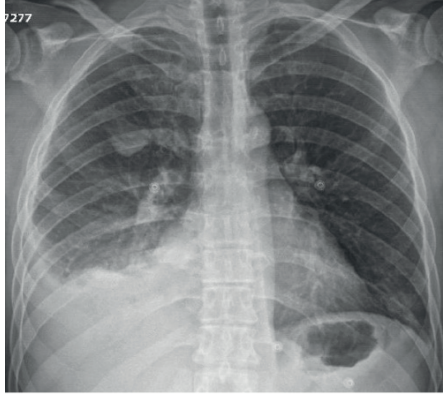
Tanısal Görüntüleme

Akciğer grafisi, plevral efüzyonu değerlendirmek için ilk basamak görüntüleme yöntemidir (**Resim 1**). Ulaşılması kolay, yatak başı çekilebilmesi ve düşük radyasyon maruziyeti ile basit bir görüntüleme yöntemidir. Ancak plevral sıvının posteroanterior akciğer grafisinde tespiti için en az 175 ml sıvı birikmiş olması gerekir. Lateral grafide plevral sıvı saptanabilmesi

Tablo 1. Ampiyemin evreleri ve evrelere göre tedavi (6)

Evre 1 Eksudatif evre	Evre 2 Fibrinopürülan evre	Evre 3 Organizasyon evresi
Plevralar ince	Pariyetal plevra kalın	Visseral plevra kalın
Lokülasyon yok	Lokülasyon var	Fibroz kalınlaşmalar
pH >7,20	pH <7,20	
Glukoz > 60 mg/dL	Glukoz < 40 mg/dL	
LDH Plevral mayi /Serum < 3	LDH>1000 U/L	
Tedavi; Antibiyotikler	Tedavi; Antibiyotikler Tüp torakostomi ile drenaj Fibrinolitik tedavi Videotorakoskopi	Tedavi; VATS ile delokülasyon, dekontaminasyon

LDH: Laktat dehidrogenaz, VATS: videotorakoskopi



Resim 1. Ampiyemli bir hastada akciğer grafisinde sağ plevral efüzyon

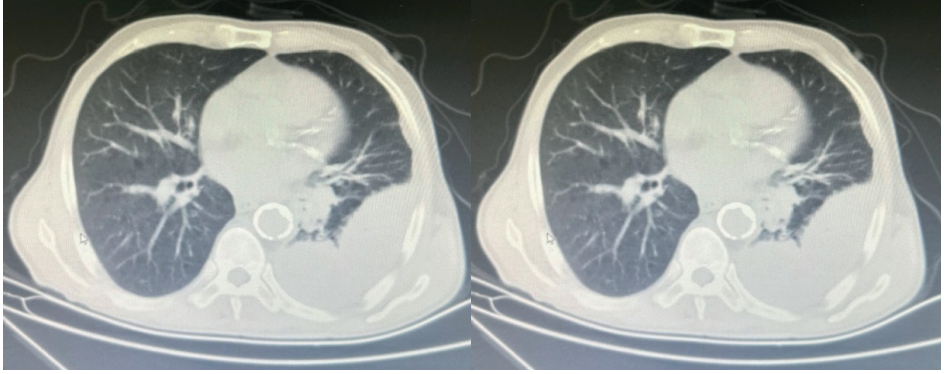
için, 75 ml'den fazla olması yeterlidir. Az miktarlardaki efüzyonları saptamada lateral dekübit grafisi çekilebilir. Serbest plevral sıvılarda sıvı miktarı arttıkça, üst sınır açıklığı yukarı ve içe bakan parabol şekilli “Damoiseau hattı” görülür. Subpulmoner sıvı olduğunda hemidiyafragmada yükselme, diyafragma kubbesinde laterale kayma görülebilir. Artan sıvı miktarıyla ilişkili olarak mediastende, karşı tarafa doğru yer değiştirme, bir başka deyişle mediastinal şift izlenebilir. Ampiyemde, plevral yapışıklıklar nedeniyle sıvı loküle veya ankiste olabilir. Bu durumda lateral grafi tanı yardımcıdır.

Toraks USG, radyasyon içermemesi, yatak başında yapılabilmesi, hızlı ve ucuz olması gibi avantajlarının yanında, az miktarda loküle plevral sıvının saptanması ve miktarının tahmin edilmesinde konvansiyonel akciğer grafisinden daha duyarlıdır. Parankimal konsolidasyon, plevral yapışıklık, kalınlaşma, plevral septasyonları görüntülemeye üstündür. Loküle veya septalı plevral enfeksiyonda, torasentez ve göğüs tüpünün yerleştirilmesine rehberlik edebilir. Böylece girişimsel işlem ilişkili komplikasyon riskini azaltır. Ampiyemde ultrasonografik görüntüler; homojen ekojenite, hiperekoik septasyonla birlikte anekoik efüzyon, plevral kalınlaşma, parietal ve visseral plevranın septasyonlarla ayrılmasıdır (**Resim 2**).

Toraks BT, plevral boşluğun görüntülenmesinde çok duyarlıdır. Ampiyemde, kontrendikasyon yoksa plevranın daha iyi değerlendirilmesi için kontrastlı toraks BT tercih edilmelidir (**Resim 3**). Kontrastlı toraks BT'de plevral kalınlaşma (%80-100), plevral kontrastlanma, split plevra işareti ve septasyonlar görülebilir. USG, göğüs duvarına yakın yerleşimli akciğer apsesi ile hava-sıvı seviyesi içeren ampiyem ayırımında oldukça yararlıdır. Ampiyemde lezyonun iç ve dış duvarı uniform kalınlıktadır ve komşu akciğerde kompresyona neden olmaktadır. Akciğer absesinde ise lezyonun akciğer içinde yer aldığı izlenir (8). Porcel ve arkadaşları, BT bulgularıyla plevral enfeksiyonda göğüs tüpü drenaj ihtiyacını öngören bir skorlama sistemi önermiştir. Buna göre, plevral kontrast tutulumu, plevral hava kabarcıkları, artmış ekstraplevral yağ varlığı ve plevral sıvı miktarının ≥ 400 ml kriterlerinin drenaj gerekliliği için kullanılabilir olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte validasyon için prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır (9).



Resim 2. Ampiyemli bir hastada toraks ultrasonografisinde septasyon içeren plevral efüzyon görüntüsü



Resim 3. Ampiyemli bir hastada Toraks BT’de plevral efüzyon görünümü, mediasten ve parankim penceresi



Resim 4. Makroskopik püy görüntüsü

Ampiyemde, torasentez ile püy görülmesi tanı koydurucudur (**Resim 4**). Püy görülmeyen plevral enfeksiyon şüpheli hastalarda plevral sıvıda pH, laktat dehidrogenaz düzeyi, gram

Tablo 2. Komplike parapnömonik efüzyonda drenaj kriterleri (10)

Plevral sıvı pH	Öneri
<7.20	Plevral drenaj gereklidir
7.20-7.40	Plevral sıvı LDH >900 IU/L veya Plevral sıvı glukoz <72 mg/dl ise drenaj önerilir
>7.20	Plevral drenaj gerekmez

Tablo 3. Komplike parapnömonik efüzyona yaklaşım (11)

Plevral enfeksiyon şüphesi var				
Torasentez yapılır				
Püy var	Püy yok			
Plevral drenaj gerekli	Plevral pH bakılır			
	pH ≤ 7.2	7.2 < pH < 7.4		pH ≥ 7.4
	plevral drenaj	LDH >900 IU·L ⁻¹	Glukoz <72 mg/dl	Plevral drenaj gerekmez

boyamada bakteri görülmesi veya plevral mayi kültüründe üreme olması tanı, tedavi ve prognoz tahmininde yol göstericidir. Plevral sıvıda gram boyama ve kültür antibiyogram çalışılmalıdır. İngiliz Toraks Derneği'nin (BTS) 2023 plevral hastalıklara yaklaşım rehberinde pH'ya göre plevral enfeksiyon risk değerlendirmesi ve drenaj önerilmiştir (Tablo 2) (10).

RAPİD (Renal, age, purulence, infection source, dietary factors) skorlaması, plevral enfeksiyonu olan hastalarda mortalite risk sınıflaması için valide edilmiştir (Tablo 4). Ancak yine klinik kullanımı için prospektif çalışmaların gerekliliği bildirilmiştir. Pürülans, plevral sıvı gram boyamada bakteri görülmesi, üreme olması, sıvı pH < 7.2 olması durumlarından en az 1'inin varlığında RAPİD skorlaması kullanılabilir. Buna göre 0-7 puan arasında 3 aylık mortalite tahmini yapılmaktadır.

Ampiyemde Etkenler ve Mikrobiyolojik Tanı

Ampiyemde etkenler başta bakteriler olmak üzere virüs, mantar, mikobakteri ve atipikler olabilir. Patojen spesifik tedavinin gecikmesi mortaliteyi arttıracığından etkenin hızlı saptanması önemlidir. Ancak plevral sıvı kültürlerinin duyarlılığı zayıftır ve etken saptamak güçtür. Plevral sıvının torasentezden sonra, bekletilmeden kan kültürü şişelerine alınması etken mikroorganizmanın saptanma olasılığını artırabilir. Tüm ampiyemli hastalarda bakteriyemi için kan kültürü de alınması uygun olacaktır. İdeal olan kültür sıvılarının steril koşullarda torasentez ile alınmasıdır. Daha önce drene edilen beklemiş sıvıların kültürü etken konusunda yanıltıcı olabilir (10). Mikrobiyolojik tanı için, gram boyama, aerob ve anaerob bakteri kültürü, tüberküloz için aside rezistan bakteri direkt

Tablo 4. RAPİD skoru (11,12)

	Değer	Puan
Serum BUN	<14 mg/dL (5 mmol/L)	0
	14–23 mg/dL (5–8 mmol/L)	+1
	>23 mg/dL (8 mmol/L)	+2
Yaş (yıl)	<50	0
	50-70	+1
	>70	+2
Pürülan pleural mayi	Var	0
	Yok	+1
Enfeksiyon kaynağı	Toplumda gelişen	0
	Hastanede gelişen	+1
Serum albumin	≥2.7 g/dl (27 g/L)	0
	<2.7 g/dl (27 g/L)	+1
Toplam puan 0–2	Düşük risk	
Toplam puan 3–4	Orta risk	
Toplam puan 5–7	Yüksek risk	

bakışı, Löwenstein Jensen besiyerine ve otomatize mikobakteri kültür sistemine ekim yapılmalıdır. Anaerob bakterilerin görülme sıklığı, standart yöntemler kullanıldığında %20 saptanırken, DNA amplifikasyonu ile %70'e ulaşmaktadır. Son yıllarda anaerob bakterilerin ve stafilkokların sıklığının arttığı bildirilmektedir (13). Bu nedenle pleural kültürde üreme olmadığı durumlar dahil, tedavide anaerob etkiyi kapsayan geniş spektrumlu antibiyotik başlanmalıdır (14).

Léo Franchetti ve arkadaşları multiplex bakteri PCR testlerinin, konvansiyonel yöntemlerden daha duyarlı ve spesifik olduğunu bildirmişlerdir. Kullanılan panelde *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*), *Streptococcus pneumoniae*, *Enterobacteriaceae*, *Citrobacter freundii*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* complex, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella variicola*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* complex, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Legionella pneumophila*, *Haemophilus influenza*, *Mycoplasma pneumoniae* ve *Pneumocystis jirovecii* olmak üzere 20 bakteri ve 1 mantar değerlendirilmiştir. Buna göre ampiyemde en sık izole edilen etkenler, anaeroblar (%69) ve gram pozitif koklar olduğu saptanmıştır (%22). Aynı zamanda β -laktam, makrolid, florokinolon ve karbapenem direnci de belirlenmiştir (15).

Etken mikroorganizma, enfeksiyonun toplum veya hastanede gelişmesine, altta yatan hastalığa göre değişmektedir. Toplumda gelişen ampiyemde konvansiyonel yöntemlerle en sık gram pozitif bakterilerden *streptococcus* ve *staphylococcus* türleri, gram negatif bakterilerden *haemophilus influenza* ve *klebsiella pneumonia* etkendir. Léo Franchetti

ve arkadaşlarının çalışmasında moleküler testler kullanıldığında *Stenotrophomonas maltophilia* gibi mortalitesi yüksek ve konvansiyonel yöntemlerle nadiren tespit edilebilen bakterilerin de saptanmasının mümkün olduğu vurgulanmıştır (15).

Gram negatif ve anaerob bakterilerin varlığı, alkol bağımlılığı, gastroözofageal reflü hastalığı ve DM hastalarında artan komorbiditelerle ilişkilendirilmiştir. Hastane kaynaklı ampiyemde *S. aureus*, metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) ve *pseudomonas* daha sık görülür. Travma ve cerrahiyle ilişkili olduğunda *S. aureus* da en sık görülen ajandır. Fungal ampiyem nadir görülür ve yüksek mortaliteye sahiptir. İmmünesupresif hastalarda fungal kültürler yapılmalıdır. En sık fungal ampiyem etkeni *Candida* türleri, ikinci sıklıkta *Aspergillus* türleridir. Ampiyema *necessitatis* en sık etkeni, *Mycobacterium tuberculosis* ve *Actinomyces* türleridir.

Ampiyemde Ayırıcı Tanı ve Biyobelirteçler

Romatoid artrite ve ilerlemiş malignite/ mezotelyomaya bağlı plevral efüzyonda düşük pH ve lokülasyon görülebileceği için parapnömonik efüzyonu taklit edebilir. Ampiyemdeki gibi, plevral sıvı glukoza düşük, LDH yüksektir. pH ölçümü için alınan plevra sıvısı numunelerinin, lokal anestezi veya heparin ile kontamine olması plevral sıvının pH'ını düşürür. Plevral sıvıyı elde etmede gecikmeler de plevral sıvının pH'ını artıracaktır. Plevral sıvı pH ölçümü yapılamamışsa başlangıç plevral sıvı glikozunun <60 mg/dl olması, yüksek komplike PPE olasılığının bir göstergesi olarak kullanılabilir (16).

Makroskopik olarak, ampiyemdeki pü görüntüsü ile şilotorakstaki bulanık, süt rengi karışabilir. Ancak ampiyemde sıvı kötü kokuludur, sıklıkla yapışıklık ve septasyon vardır. Oysa şilotoraksta sıvı enfeksiyöz olmadığında iritan değildir ve ampiyemdeki gibi kötü koku ve septasyon görülmez. Şilotoraksta yağ asitleri ve lesitin bakteriyostatik özelliği nedeniyle üreme olmaz ve lenfosit hakimiyeti vardır. Ampiyemde ise nötrofilik sıvı görülür. Ampiyem ve şilotoraks ayırımında bir başka yöntem, bulanık plevral sıvının santrifüj edilmesidir. Eğer santrifüj sonrası üstte kalan sıvı berrak ise, ampiyemdir. Sıvı hala bulanık ise şilotoraks veya psödoşilotoraks olabilir.

Plevral enfeksiyon varlığında, plevral aralıkta biriken nötrofillerden çok sayıda mediyatör ve sitokin salgınır. Bu sitokinler immün yanıtın regülasyonunda önemli rol oynarlar. Farklı etiyojilerde bazı sitokin düzeylerinde daha belirgin artış olması nedeniyle, biyobelirteçler plevral efüzyon ayırıcı tanısında da yardımcıdır. Örneğin IL-6, IL-8, IL-1 β enfeksiyon nedeni plevral efüzyonlarda, malign veya transüdatif efüzyonlarla karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, plevral sıvıda IL-8 ve IL-1 β düzeyleri komplike PPE'da, unkomplike PPE'lara göre daha yüksek saptanmıştır (16).

Chia-YuYang ve arkadaşları plevral enfeksiyon durumunda özellikle de komplike PPE ve ampiyemde tanıda biyobelirteç olarak kullanılacak yeni sitokinleri araştırmışlardır. Çalışmalarında, multiplex immunobead-based assay ile, PPE'da 40 sitokini değerlendirmişlerdir. Komplike olmayan PPE, ampiyem, transüdatif, malign plevral efüzyon ve diğer eksüdatif nedenlerle bu sitokinlerin pozitiflik için eşik değerlerini tespit etmişlerdir. Buna göre MIF, MIP-3 α , IL-1 β , ENA-78 olmak üzere 4 sitokin komplike

PPE ve ampiyemde anlamlı olarak yüksek olduğunu bulmuşlardır. Özellikle de MIF \geq 12 ng/ml ve MIP-3 α \geq 4.3 ng/ml olduğunda tanısal değerinin en iyi olduğunu bildirmişlerdir. Komplike PPE' de MIF'in spesifitesi %97.5, sensitivitesi %94.4 bulunmuştur. Sonuç olarak komplike PPE ve ampiyemde MIF ve MIP-3 α 'in tanısal biyobelirteç olarak kullanılabilceği sonucuna varmışlardır (17).

C-reaktif protein (CRP) ucuz ve daha ulaşılabilir olması nedeniyle ampiyemde takipte kullanılabilir. Prokalsitonin, küçük ölçekli karşılaştırmalı çalışma sonuçlarına göre CRP'den daha başarılı bulunmuştur. Ancak prospektif ve geniş çok merkezli çalışmalarla değerlendirilmesi önerilmiştir (18,19). Plevral sıvı CRP düzeyi >100 mg/L komplike PPE'nun komplike olmayandan ayırımı için kullanılabilir. Plevral sıvı CRP ile pH veya glukoz kriterlerinin birlikte değerlendirilmesiyle duyarlılık %75–80'e, özgüllük ise %97'e ulaştığı bildirilmiştir (20,21).

Tedavi

Ampiyemin tedavisi sistemik antibiyotik, intraplevral fibrinolitik ve cerrahi girişimleri içerir.

Antibiyotik Tedavisi

Antibiyotik tedavisinde altın standart kültür sonuçları ve duyarlılık paternine göre tedavinin düzenlenmesidir. Ancak pratikte, önceden antibiyotik kullanılmış olması, pleval sıvıda patojen mikroorganizmanın konsantrasyonunun düşük olması gibi nedenlerle etkeni izole etmek güçtür. 10 binden fazla hastanın değerlendirildiği sistematik derlemede standart kültürlerin yarısında (%56) etken izole edilebilmiştir (22). Diğer taraftan mortaliteyi azaltmak için, ampirik antibiyotik tedavisinin zaman kaybetmeden başlanması önemlidir. Penisilin, metronidazol, seftriakson, klindamisin gibi antibiyotikler plevraya geçişin iyi olması ve anaerob etkinlikleri nedeniyle ampirik tedavide tercih edilir. Gentamisin gibi aminoglikozid antibiyotikler ise pleval geçişi iyi olmadığından ve asidik ortamda inaktive olmaları nedeniyle ampiyemde ampirik tedavide önerilmez. Gram pozitif etkinlik ve metisiline dirençli *S. aureus* için linezolid tercih edilebilir. Fungal etkenler için de lipozomal olmayan antifungallerin plevraya geçişi daha iyidir.

Medikal tedavide, toplumda veya hastanede gelişmesi, lokal epidemiyoloji, direnç paterni göz önünde bulundurulmalıdır. Toplum kökenli ampiyemde, üçüncü veya dördüncü kuşak sefalosporin + metronidazol veya ampisilin ile beta-laktamaz inhibitörü kullanılabilir. Ancak toplumdanda gelse dirençli patojen için hasta özelinde risk faktörleri değerlendirilmelidir. Hastane kaynaklı veya travmaya bağlı, cerrahi girişimsel işlem ilişkili ampiyemde vankomisin, sefepim ve metronidazol veya piperasilin-tazobaktam eklenerek *pseudomonas* ve *MRSA* kapsanması önemlidir. Anaerobik etkenlerin izole edilmesinin zorluğu nedeniyle, pleval kültüründe üreme olmasa da ampirik antibiyotik tedavinin anaerobları kapsaması gereklidir. İntraplevral antibiyotiklerin kanıtlanmış bir faydası yoktur. Antibiyotik tedavisi hastanın yanıtına, kaynak kontrolüne ve organizmaya bağlı olarak 2 ila 6 hafta süreyle verilmelidir (23, 24).

Cerrahi Drenaj

Plevral enfeksiyonda cerrahi drenaj endikasyonu iyi belirlenmiştir. Buna göre pH <7.2, glukoz <40 mg/dL, LDH >1000 IU/L olduğunda, püy varlığı ve/veya gram boyamada bakteri görülmesi, kültürde üreme olması durumunda drenaj gereklidir. En yaygın drenaj yöntemi, tüp torokostomidir. İdeal göğüs tüpü çapı tartışmalı olsa da drenaj için 12-14 F yeterli olduğu 2023 yılı ERS rehberinde bildirilmiştir (MIST1 çalışması) (25, 26).

Küçük çaplı göğüs tüplerinin püy ve fibrin ile tıkanacağı endişesiyle önceki yıllarda geniş çaplı tüpler tercih edilmiştir. Büyük çaplı tüplerin dezavantajı daha fazla ağrı olmasıdır. Yapılan çalışmalarda küçük ve büyük çaplı tüp kullanılmasının ölüm, torasik cerrahi, hastanede kalış süresi, üçüncü ayda solunum fonksiyonları açısından farklı olmadığı görülmüştür. Düzenli olarak steril serum fizyolojik ile irrege edildiğinde tüp üzerindeki tüm açıklıkların püy ve fibrin ile tıkanması önenebilir. Maskell ve arkadaşlarının çalışmasında günde 3 kez 30 ml serum fizyolojik ile yıkamayla tıkanmanın engelleneceği gösterilmiştir (27). Klinik pratikte farklılıklar olsa da enfekte plevral mayinin rengi, pürülansı düzelene kadar irigasyon yapılır. Kontrol plevral kültürde üreme olmaz ise, günlük drenaj 50-100 ml'den az, akciğer ekspansiyon olduğunda ve plevral mayinin rengi normale geldiğinde drenaj sonlandırılabilir. Ancak ampiyemde çoğu zaman septasyonlar, lokülasyon nedeniyle yeterli drenaj sağlanamaz. Eski çalışmalarda intraplevral ürokinaz, streptokinaz için değişken sonuçlar bildirilmiştir. Maskel ve arkadaşlarının MIST1 çalışmasında 430 ampiyem/komplike PPE'lu hastada intraplevral streptokinazın plaseboya üstün olmadığı bildirilmiştir (28). Deoksiribonükleazın (DNaz) streptokinaz ve doku plazminojen aktivatörü (tPA) gibi fibrinolitik ajanlarla birlikte kullanılması drenajı kolaylaştırır. MIST2 çalışmasında tPA (10 mg), DNase (5 mg), plasebo ile 2'li kombinasyonlar halinde uygulanarak karşılaştırılmıştır. Dört gruptan oluşan bu çalışmada (tPA+DNaz, tPA+plasebo, plasebo+DNaz ve plasebo+plasebo) en iyi sonuç tPA+DNase kombinasyonu ile sağlanmış, hastanede kalış süresi daha kısa, cerrahi girişim ihtimali daha az bulunmuştur. Aynı zamanda tPA+DNaz kombinasyonunun maliyet etkin olduğu sonucuna varılmıştır (29).

BTS 2023 rehberinde, 5-10 mg tPA + 5mg DNaz 3 gün boyunca günde iki kez önerilmektedir. tPA'nın potansiyel olarak daha yüksek kanama riskinden dolayı azaltılmış dozları düşünülebilir (30). Antikoagülan tedavi alan veya trombositopenik hastada dikkatli kullanılmalıdır. Kanama olduğunda genellikle tPA'nın kesilmesi ve hemogram takibi ile gereğinde transfüzyon çoğu zaman yeterli olur.

Medikal torokoskopi (plöroskopi) ve video yardımcı torakotomi (VATS)

Konservatif yöntemlerle düzelmeyen olgularda kullanılan cerrahi tedavi yöntemlerindedir. Ampiyemde cerrahi tedavinin temel amacı plevral boşluktaki püyün boşaltılması ve akciğerin ekspansiyon olmasının sağlanmasıdır. VATS'in minimal invaziv bir işlem olması, daha az ağrı ve solunumsal komplikasyon nedeniyle hastanede kalış süresi daha kısadır. Kontrolsüz kanama, torakoskopi ile onarılamayan bir yapının hasar görmesi ve tek akciğer ventilasyonunu tolere edemeyen bir hastada açık torakotomiye geçmek gerekir. Ayrıca VATS ile kavitenin boşaltılması veya akciğerin genişletilmesi sağlanamadığında torakotomi endikedir.

Akut fazın ardından bazı hastalarda nefes darlığı ve egzersiz intoleransına neden olabilen fibrozis ve akciğer kısıtlaması gelişir. Dekortikasyon bu semptomların hafifletilmesine yardımcı olabilir ve enfeksiyonun iyileşmesinden 6 ay sonra akciğer kısıtlaması mevcut olduğunda ancak hastanın yaşam kalitesinde hala sorunlar varsa düşünülür (10,24,25).

KAYNAKLAR

- 1-Davies, H. E., Davies, R. J., Davies, C. W. & Group, B. T. S. P. D. G. Management of pleural infection in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Torax* 652, 41–53 (2010)
- 2-ERS/ESTS statement on the management of pleural infection in adults-2022
- 3-Rahman NM, Davies RJ. Effusions from infections: parapneumonic effusion and empyema. In: Light RW, Gary Lee Y.C (eds). *Textbook of Pleural Diseases*. 2nd ed. London: Hodder Arnold, 2008:341-62. 228.
- 4-Davies HE, Davies RJ, Davies CW. Management of pleural infection in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010;41-53
- 5-Bostock IC, Sheikh F, Millington TM, Finley DJ, Phillips JD. Contemporary outcomes of surgical management of complex thoracic infections. *J Thorac Dis*. 2018 Sep;10(9):5421-5427.
- 6-ASYOD Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2015; 3 (3): 319-326
- 7-Plevra Hastalıklarına Giriş Alper Gündoğan Seyfettin Gümüş TÜSAD Plevral Effüzyon Kitabı 2014 ,S5-6
- 8-Feller-Kopman D, Light R. Pleural Disease. *N Engl J Med*. 2018 Feb 22;378(8):740-751.
- 9-Porcel JM, Pardina M, Alemán C, Computed tomography scoring system for discriminating between parapneumonic effusions eventually drained and those cured only with antibiotics. *Respirology* 2017; 22: 1199–1204.
- 10-Veronica Garvia, Manju Paul , In: StatPearls . Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.2023 Aug 7. Empyema -Nationallibrary of medicine
- 11- Roberts ME, Rahman NM, Maskell NA, Anna C Bibby, Kevin G Blyth, John P Corcoran et al. . British Thoracic Society Guideline for pleural disease. *Thorax* 2023; 78: Suppl. 3, s1–s42.
- 12- Porcel JM. PILOTing towards a RAPID predictor of mortality for infectious pleural effusions. *Eur Respir J* 2020; 56: 2002425.
- 13-Pinnola A, Kuo YH, Sciarretta JD, McIntyre A, Messier R, Davis JM. Bacteriology and Comorbidities in Patients Requiring Surgical Management of Empyema. *Am Surg*. 2018 Apr 01;84(4):599-603.
- 14-Makdisi T, Makdisi G. Contemporary surgical management of thoracic empyema. *J Thorac Dis*. 2018 Sep;10(Suppl 26):S3069-S3070.
- 15-Franchetti L, Schumann DM, Tamm M, Jahn K, Stolz D. Multiplex bacterial polymerase chain reaction in a cohort of patients with pleural effusion. *BMC Infect Dis*. 2020 Feb 1;20(1):99
- 16- British Thoracic Society Guideline for pleural disease -2023
- 17- Yang CY, Kuo YH, Chen M, Wang CL, Shih LJ, Liu YC et al. Pleural cytokines MIF and MIP-3a as novel biomarkers for complicated parapneumonic effusions and empyema. *Sci Rep*. 2021 Jan 19;11(1):1763.
- 18- Giovanni L. Carboni, Rene Fahrner, Amiq Gazdhar, Gert Printzen, Ralph Alexander Schmid, Beatrix Hoksch ,Comparison of procalcitonin and CrP in the postoperative course after lung decortication. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33: 777–780.

SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI Patofizyoloji, Yönetim ve Korunma

- 19- Mohammed S, Vali Y, Naeem M, et al. Serum procalcitonin for diagnosing and monitoring response in pleural infection. *Eur Respir J* 2019; 54: Suppl. 63, PA3840 .
- 20-De Fonseka D, Maskell NA. The role of procalcitonin in the management of pleural infection. *Curr Opin PulmMed* 2018; 24: 380–383
- 21-Porcel JM, Bielsa S, Esquerda A, Ruiz-Gonzalez A ,Falguera M ,Pleural fluid C-reactive protein contributes to the diagnosis and assessment of severity of parapneumonic effusions. *Eur J Intern Med* 2012; 23: 447–450.)
- 22-Hassan M, Cargill T, Harriss E, Asciak R, Mercer RM, Bedawi EO, The microbiology of pleural infection in adults: a systematic review. *Eur Respir J* 2019; 54: 1900542.
- 23- Kelly MM, Coller RJ, Kohler JE, Zhao Q, Sklansky DJ, Shadman KA, et all. Trends in Hospital Treatment of Empyema in Children in the United States. *J Pediatr.* 2018 Nov;202:245-251.e1.
- 24-Semenkovich TR, Olsen MA, Puri V, Meyers BF, Kozower BD. CurrentState of Empyema Management. *Ann ThoracSurg.* 2018 Jun;105(6):1589-1596.
- 25-Bedawi EO, Ricciardi S, Hassan M, et al. ERS/ESTS statement on the management of pleural infection in adults. *Eur Respir J* 2023; 61: 2201062
- 26-Godfrey MS, Bramley KT, Detterbeck F. Medical and Surgical Management of Empyema. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019 Jun;40(3):361-374.
- 27- Rahman NM, Maskell NA, Davies CWH, Hedley EL, Nunn AJ, Gleeson FV. The relationship between chest tube size and clinical outcome in pleural infection. *Chest* 2010; 137: 536–543
- 28-Maskell NA, Christopher WH, Davies CWH, Nunn AJ., Hedley EL, ,Gleeson FV. First Multi-center Intrapleural Sepsis Trial (MIST1) Group. U.K. controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med* 2005; 352 (09) 865-87
- 29-Luengo-Fernandez R, Penz E, Dobson M.,Psallidas L , Nunn A.J, Maskell N.A, Rahman N.M ,Cost-effectiveness of intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection: evidence from the MIST2 randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2019
- 30-British Thoracic Society Guideline for pleural disease -2023.

KİSTİK FİBROZİS DIŞI BRONŞEKTAZİ

Doç. Dr. Sibel Doruk

İzmir Şehir Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği

*Er ya da geç beni ele geçirecek olan hastalık
George Orwell*

Giriş-Tarihçe

Bronşektazi öksürük ve aşırı balgam üretimi gibi semptomlarla ortaya çıkan, yaşam kalitesini bozan, ömür boyu süren ve enfeksiyonların tedavisi ile iyileşme dönemlerinin görüldüğü kronik bir hastalıktır (1).

Yıllar içinde tedavideki gelişmeler, yaşam koşullarındaki değişiklikler ve tüberküloz vakalarındaki azalma ile 'yetim hastalık' olarak tanımlanan (2) bronşektazi ilk olarak 1819'da Fransız hekim *René-Théophile-Hyacinthe Laennec* tarafından otopside sakküler bronşektazi olduğu tespit edilen kronik öksürük, balgam ve hemoptizisi olan 72 yaşında piyano öğretmeni bir kadın hastada tanımlanmıştır (3). Yıllar sonra bronşektazi hastalarının anlattıklarına dayanarak pnömone ve tüberküloz sonrasında gelişen hava yolu inflamasyonu ve genişlemesi ile mukopurulan sekresyona ait bulgular *D. Corrigan* ve *W. Stokes* tarafından tarif edilmiş (2), *R. Carswell* tarafından da koyu sekresyonlar ve genişlemiş hava yollarının oluşturduğu kistik boşluklara ait çizimler hazırlanmıştır (4). *LM. Reid*'in 1950'de postmortem ve cerrahi örnekler göre hazırladığı ve morfolojik olarak bronşektazinin silindirik, kistik ve variköz olmak üzere üç tipe ayrıldığı sınıflama halen kullanılmaktadır. Pek çok nedene bağlı olarak gelişen hastalık kistik fibrozis (KF) ve KF dışı olmak üzere iki gruba ayrılmıştır (1). Bu bölümde KF dışı bronşektazi özetlenecektir.

Patogenez

Enfeksiyonlar nedeni ile tekrar eden havayolu hasarlanması mukosilier tabaka ve havayolu mikrobiyotasında bozulmaya neden olarak havayolu epitelinin inflamasyona yatkın hale getirir, mikrobiyotadaki değişiklikler ve patojen organizmaların temizlenememesi hastalık gelişimine zemin hazırlar (5). Hava yollarına nötrofil göçü, nötrofil kaynaklı proteazların salınımı, sekresyon artışı ve yeniden yapılanma inflamasyona katkıda bulunur (1).

"Kısrık Döngü Hipotezi"ne göre bronşektazi gelişimi, ilerlemesi ve alevlenmelerine katkıda bulunan kronik enfeksiyon, kronik inflamatuvar yanıt, mukosilier disfonksiyon ve yapısal değişimleri kapsayan dört farklı aşama saptanmış ve her biri bronşektazi gelişimini tetikleyebilecek bir girdapa benzetilmiştir (6). Patogeneze ait özellikler Şekil 1'de özetlenmiştir (7).

İnflamasyon

Nötrofiller hava yollarında en çok bulunan inflamatuvar hücrelerdir (8) ve nötrofilik inflamasyon mikrobiyotada bozulma ve artan bakteri yükü ile sonuçlanır (9). Enfeksiyona yanıtta ilk olarak görev alan nötrofiller epitel hücreleri ve diğer inflamatuvar hücreler tarafından salgılanan interlökin 8 (IL-8), IL-1 β , IL-17 ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) gibi sitokinlerin salınmasıyla aktive edilirler. Nötrofillerin bölgeye göçü ile fagositoz, degranülasyon, reaktif oksijen ürünlerinin (ROS) üretimi, NET'ler (neutrophil extracellular traps) ve proinflamatuvar sitokinlerin salınması dahil pek çok savunma mekanizması başlatılabilir (10). NET'ler, patojenlerin öldürülmesine katkıda bulunan, nötrofil elastaz (NE) ve miyeloperoksidaz (MPO) dahil olmak üzere yoğunlaştırılmış kromatin ve antimikrobiyal faktörlerden oluşur. Nötrofil kaynaklı proteazlar doku hasarına, mukus artışına, fagositozun bozulmasına ve epitel hücrelerinin komşu hücrelerden ve bazal membrandan ayrılmasına neden olabilir. Solunum yollarındaki NET'lerin oluşumu ve NE konsantrasyonu bakteri yükü, alevlenmelerin sıklığı ve bronşektazi şiddeti ile ilişkilidir (11-13). Bronşektazi hastalarında balgam ve periferik kanda değerlendirilen biyobelirteçler ve etkileri **Tablo 1**'de sunulmuştur (14).

Bronşektazi hastalarının akciğerlerinde artan makrofaj sayısı nötrofil sayısını düzenler (15, 16). Bazı hastaların bronş biyopsilerinde eozinofil infiltrasyonu saptanmıştır (17). Balgamdaki eozinofil sayısının *Streptococcus* ve *Pseudomonas*'ın hakim olduğu bir mikrobiyom varlığı ve alevlenmeye kadar geçen daha kısa süre ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (18).

Tablo 1. Bronşektazi hastalarında balgam ve periferik kanda biyobelirteçler

NE	Balgamda yüksek konsantrasyonlarda bulunur, hastalık şiddeti (BSI), dispne, radyolojik yayılım ve FEV ₁ ile ilişkilidir
Anti <i>P. aeruginosa</i> IgG antikorları	Yaşam kalitesi, hastalık şiddeti (BSI skoru) ve alevlenme hızı ile ilişkilidir. <i>P. aeruginosa</i> 'a bağlı kronik enfeksiyonu belirlemede yüksek prediktif değere sahiptir.
CRP	2.7 mg/L olduğunda ciddi alevlenmelerle ilişkilidir.
Serum fibrinojen	Artan düzeyler hastalık şiddeti, gelecekteki alevlenme riski ve alevlenmeye kadar geçen süre ile ilişkilidir.
TNF- α	CRP düzeyi ve periferik nötrofil sayısı ile ilişkilidir. <i>P. aeruginosa</i> ile kronik bronş enfeksiyonu ve solunum yetmezliği olan hastalarda düzeyi artar.
IL-17, IL-16 ve IL-8	Alevlenmelerde artar. Yüksek IL-17 ve IL-6 düzeyleri <i>P. aeruginosa</i> 'a bağlı kronik enfeksiyon ile ilişkilidir.
NLR	Yüksek düzeyleri daha şiddetli hastalık, daha düşük yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sistemik inflamasyonu belirlemede ve alevlenmeleri öngörmeye ucuz ve ölçülmesi kolay bir belirteçtir.

*Tablo 1. 14 numaraları referansa göre düzenlenmiştir.

NE: Nötrofil elastaz, BSI: Bronşektazi Ciddiyet İndeksi, FEV₁: 1. saniye zorlu ekspirasyon hacmi, CRP: C-reaktif protein, NLR: Nötrofil-lenfosit oranı

Mukosiliyer disfonksiyon

Bozulmuş mukosiliyer klirens enfeksiyon gelişimi için ideal bir üreme alanı sağlayarak kronik inflamasyona yol açabilir. NE, *H. influenzae* ve *P. aeruginosa*'a ait bakteriyel ürünler mukosiliyer klirensi bozabilir (19, 20) Aynı zamanda goblet hücre hiperplazisi ve metaplazisi ile mukus miktarı ve viskozitesinde artış olduğuna ilişkin kanıtlar da mevcuttur (21, 22).

Enfeksiyon

Solunum yolu enfeksiyonları kronik inflamasyonu arttırarak ve doğrudan yapısal hasara neden olarak bronşektazi gelişimine katkıda bulunur (5). Bakteriyel enfeksiyonlar nötrofillerin solunum sistemine göç etmesine neden olur ve hastalığın ilerlemesine katkıda bulunur. *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus* ve *S. pneumoniae* hava yollarında kronik olarak kolonize olabilir (23). Havayollarına yerleşen bakteriler biyofilmler oluşturarak antimikrobiyal tedaviye karşı direnç gelişmesine neden olabilirler (24). Bakteriler dışında virüsler, mantarlar ve mikobakteriler de hava yollarında tespit edilebilir (25-28).

Epidemioloji

Bronşektazi çocukluktan itibaren her yaş grubundan heterojen bir hasta dağılımına sahiptir (29). Toraks tomografisinin yaygınlaşması ve geniş veri tabanlarının kullanımı ile tüm dünyada özellikle yaşlılarda hastalık prevalansının arttığı görülmektedir. Birleşik Krallık ve Amerika'da zaman içinde kadınlarda daha belirgin olmak üzere prevalansın arttığı belirlenmiştir (30-32).

Etiyoloji

Bronşektazi altta yatan bir dizi hastalığın son ortak yolunu temsil eder. Etiyolojisinde pek çok neden yer alırken aynı zamanda eşlik eden hastalıklar ve dahil olduğu pek çok sendrom bulunmaktadır, çoğu zaman altta yatan durum hiçbir zaman tanımlanamaz (33).

EMBARC'a (European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration) göre; %38.1'i idiyopatik, %21.2'i postenfeksiyöz, %8.1'i Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), %6.9'u astım, %4.9'u tüberküloz ve %4.8'i romatoid artrit nedeni ile gelişmektedir (32). **Tablo 2**'de bronşektazi gelişiminde altta yatan hastalıklar özetlenmiştir.

Hastaları farklı endotiplere göre sınıflandırmak için çeşitli yöntemler mevcuttur ve en yaygın yaklaşım eşlik eden hastalıklara veya altta yatan nedenlere dayanmaktadır (**Tablo 3**).

Enfeksiyonlar

Çocukluk çağındaki alt solunum yolu enfeksiyonları bronşektazi gelişimi ile ilişkili olsa da buna neden olan faktörler ve mekanizmalar net değildir. Tüberküloz, boğmaca, mikoplazma, adenovirüs ve kızamık dahil virüsler bronşektazi gelişiminde suçlanmıştır (1, 34, 35).

Tablo 2. Bronşektazi Etiyolojisi*

İdiyopatik
Post enfeksiyöz Bakteriyel pnömoni Tüberküloz ve Non-tüberküloz mikobakteri enfeksiyonları Fungal enfeksiyonlar Viral enfeksiyonlar Swyer-James Sendromu
Otoimmün hastalıklar İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) Kollajen doku hastalıkları
Post-inflamatuvar/obstruksiyon Kronik aspirasyon İnhalasyon hasarı Yabancı cisim aspirasyonu Sağ orta lob sendromu
İmmün sistem hastalıkları Primer immün yetmezlik Yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY), Hipogamaglobulinemi, Kronik granülokoz hastalık, Waldenstrom makroglobulinemisi Kazanılmış immün yetmezlik HIV, malignite, kemoterapi, solid organ nakli
Bronş sistemi malformasyonları Mounier-Kuhn Sendromu (Trakeobronkomegali) Williams-Campbell Sendromu (Kartilaj yetmezliği) Bronşiyal atrezi Pulmoner sekestrasyon
Diğer

*Tablo 2. 7 numaralı kaynak kullanılarak oluşturulmuştur.

Geçmişte segmental veya lobar bronşektazi ile sonuçlanan tüberküloz yıllar içinde azalmışken bronşektazi hastalarında *Nontüberküloz Mikobakteri* (NTM)'lerin akciğer kolonizasyonu ve enfeksiyonunun görülme sıklığı tüm dünyada artmaktadır (1). Bronşektazi hastalarında saptanan en yaygın NTM türleri; *M. avium kompleksi* (MAC), *M. kansasii* ve *M. abscessus*'dur. Bronşektazi ile ilişkili NTM enfeksiyonlarının immunsupresyonu olmayan yaşlı kadınlarda, sigara içmeyen, pektus ekskavatum, skolyoz ve mitral kapak prolapsusu olan kişilerde meydana geldiği tanımlanmıştır (36, 37).

Genetik bozukluklar

Yaygın değişken immün yetmezlik, kusurlu B lenfositlerin farklılaşması, bozulmuş antikor üretimi ve hipogamaglobulinemi gelişimi ile tekrarlayan bakteriyel sinopulmoner enfeksiyonlara neden olur (38).

Tablo 3. Bronşektazide eşlik eden hastalıklar ve endotipler

Astım	En sık görülen ek hastalık Farklı fenotipler Bronş aşırı duyarlılığı Değişken hava yolu darlığı Sık alevlenmeler	Th ₂ kaynaklı ve daha az yaygın nötrofilik inflamasyon
KOAH	Sigara öyküsü Hava yolu darlığı	Proteom bazlı endotipler ve mikrobiyom
GÖR	Pulmoner mikroaspirasyon Yaygın radyolojik tutulum Sık alevlenmeler Gram negatif bakteriler	Nötrofilik inflamasyon Proteobakteri disbiyozisi
İBH	Büyük hava yolu tutulumu Fazla miktarda balgam Negatif balgam kültürü Kadın cinsiyeti	Lenfositik inflamasyon
Primer immün yetmezlik	Çocukluk çağı enfeksiyonları Yetersiz tanı En sık YDİY	Nötrofilik inflamasyon
Sekonder immün yetmezlik	Herhangi bir yaşta başlayan enfeksiyonlar Yetersiz tanı	İyatrojenik immünstüpresyon Otoimmün mekanizmalar
Otoimmün hastalıklar	Hızlı ilerleme Sık alevlenme Prevelans; RA %20, Sjögren %7-54	İmmunmodulator tedavi ile ilişkili artan enfeksiyon riski
PSD	Yetersiz tanı Erken başlangıç Kronik rinosinüzit Konjenital kalp hastalıkları	Çoklu gen bozukluğu En sık; DNAH5 Nötrofilik inflamasyon
AAT1 Eksikliği	Erken başlangıç Sık alevlenme Alt loblarda panlobuler amfizem	Anormal AAT1 genotipleri Nötrofilik inflamasyon
Alerjik Bronkopulmoner Aspergilloz	Hırıltı Mukus tıkaçlar	Yüksek IgE düzeyleri Eozinofilik inflamasyon
<i>Non-tuberküloz Mikobakteri</i> enfeksiyonları	Yavaş ilerleyen nefes darlığı Kilo kaybı	İmmünstüpresyon Bozulmuş mukosilyer klrens

*Tablo 3. 14 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

GÖR: Gastroözofageal reflü, İBH: İnflamatuvar barsak hastalıkları, AAT1: Alfa-1 antitripsin, PSD: Primer silyer diskinezi

Agammaglobulinemi tüm immünooglobulin izotiplerinin ve dolaşımdaki B lenfositlerin yokluğu ile karakterize X'e bağlı resesif bir mutasyondan kaynaklanır, sinopulmoner

enfeksiyonlar, bronşektazi, otit ve konjonktivit ile ilişkilidir (39).

Job (Hiper IgE) sendromu; egzama, tekrarlayan piyojenik *Streptococcus*, *Staphylococcus* ve *Haemophilus* enfeksiyonları ile ortaya çıkan, cilt abseleri ve bronşektazinin görüldüğü nadir bir durumdur. Periferik eozinofili ve yüksek IgE düzeyleri (> 1000 IU/mL) yaygın olarak saptanır (1).

PSD; mukosilyer klirensin bozulmasına bağlı olarak kronik solunum yolu enfeksiyonları, rinosinüzit, orta kulak enfeksiyonları ve infertiliteye neden olan, genellikle çocukluk çağında tanı konulan otozomal resesif bir bozukluktur (40-42).

Young sendromu (Sinüzit-Kısırlık Sendromu), Kartagener sendromuna benzeyen nadir kalıtsal bir hastalıktır. Genetik etiyojolojiye ek olarak civa maruziyetine bağlı da gelişebileceği öne sürülmektedir. Sıklıkla orta yaşlı erkeklerde kronik rinosinüzit, azospermi nedeniyle doğurganlığın azalması ve bronşektazi ile ortaya çıkar (43).

Hava yollarının konjenital defektleri

Ailesel konjenital bronşektazi (Williams-Campbell Sendromu) ve trakeobronkomomegali (Mounier-Kuhn sendromu) bronşektazi ile ilişkilidir (1).

Williams-Campbell Sendromu; bronşiyal kıkırdağın tamamen ya da kısmen yokluğuna bağlı yaygın trakeobronkomalazi ile karakterizedir (44).

Mounier- Kuhn sendromu; trakea ve ana bronşlardaki kas dokusunun incilmesi ile elastik liflerin tamamen yokluğu ya da atrofisinin neden olduğu nadir bir durumdur (45).

Alfa-1 antitripsin eksikliği

Alfa-1 antitripsin (AAT1) hepatositler ve daha az ölçüde nötrofiller, monositler, makrofajlar ve pulmoner epitel hücreleri tarafından salgılanır, eksikliği 14. kromozomda yer alan SERPINA1 geni tarafından kodlanan AAT1' in plazma düzeyinin azaldığı kalıtsal bir hastalıktır. AAT akciğerlerde aktive nötrofiller tarafından salgılanan proteazları nötralize ederek elastin ve kollajen IV degradasyonunun önlenmesine yardımcı olur (46, 47).

Genellikle tanı konulma oranları düşüktür, etkilenen bireylerin %10'undan daha azına tanı konulmuştur. Belirli hasta gruplarında örneğin; KOAH, açıklanamayan karaciğer hastalığı, tedaviye yanıtız astım, c-ANCA vaskülit, nekrotizan pannikülit, granülomatozis polianjit ya da bronşektazi varlığında tarama gereklidir. Aynı zamanda hastaların birinci derece yakınları da test edilmelidir (47).

Bağ dokusu ve inflamatuvar barsak hastalığı

Bağ dokusu hastalıklarından özellikle romatoid artrit (RA) bronşektazi gelişebilir. Otoimmüniteye bağlı olarak hava yollarında gelişen hasarlanmanın erken dönemde bir enfeksiyon alanı olabileceği öne sürülmüştür (48, 49). Ülseratif kolit hastalarında daha sık olmak üzere İBH olanların %66' sında bronşektazi olduğu bildirilmiştir (50).

Bronşektazi, RA'ın eklem dışı belirtisidir, artan enfeksiyon ve mortalite riski yanı sıra yaşam kalitesinin azalmasına da yol açabilir. Bronşektazi ile beraber RA olan hastalardaki

bu durum bazı araştırmacılar tarafından ‘Bronşektazi Romatoid Overlap (Örtüşme) Sendromu olarak isimlendirilmiştir (51). Mortalitenin genel popülasyona göre yedi kat, bronşektazi olmayan RA hastalarına göre beş kat daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (52).

Klinik Bulgular

Bronşektazide en sık görülen semptomlar; öksürük (%73), balgam (%53), nefes darlığı (%64) ve yorgunluktur (%50), balgam çıkarma zorluğu, hırıltı ve kanlı balgam da gelişebilir (53). King ve ark.’ 1 hastaların %70’inde pürülan rinosinüzit olduğunu, %30’unun daha önce kulak- burun- boğaz bölümü tarafından ameliyat edildiğini bildirmiştir (54).

Hastanın ilk değerlendirmesinde; şikayetlerin sıklığı, başlangıcı ve şiddeti ile ilgili ayrıntılı öykü alınması uygun olacaktır. İleri değerlendirmeyi gerektiren yakınmalar; üç aydan uzun süren öksürük, her gün olan balgam, efor dispnesi, yılda bir defadan fazla olmak üzere antibiyotik kullanımı gerektiren alt solunum yolu enfeksiyonu varlığı, astım, KOAH ve rinosinüzit varlığıdır. Dikkat çekici fenotip özelliği üç aydan uzun süredir öksürüğü olan uzun boylu, zayıf, menopoz sonrası kadınlardır. Soygeçmiş özelliklerinin sorgulanması genetik etiyojolojiye ilişkin bilgiler sağlayabilir (55).

Bronşektazili hastaların klinik durumları farklılık gösterebilir. Ateş ile beraber ya da ateş olmaksızın öksürük, mukus üretiminde artış ve hemoptizi ile seyreden tekrarlayan ataklar gelişebilir. (1, 56). Bazı hastalarda çok az ya da hiç balgam olmadan kuru öksürük olabilir, nefes darlığı, göğüs ağrısı, yorgunluk, egzersiz toleransında azalma görülebilir. İleri aşamalarda kronik solunum yetmezliği ve kor pulmonale gelişebilir (56).

Bronşektazide hastalık ağırlığının belirlenmesinde ‘bronşektazi ciddiyet indeksi (BSI) ve ‘FACED skoru’ kullanılabilir. FACED skorlamasında FEV₁, yaş, *P. aeruginosa* kolonizasyonu, radyolojik tutulum yaygınlığı (lob sayısı) ve dispne skoru (mMRC) değerlendirilirken, BSI’da ek olarak son iki yılda hastaneye yatışın olup olmaması, son bir yıldaki alevlenme sayısı ve *P. aeruginosa* dışındaki kolonizasyonların varlığı da dahil edilir (57, 58). BSI tedavi kararlarına yardımcı olur ve gelecekteki alevlenmeler ve mortalite riskleri hakkında fikir verir; daha yüksek bir BSI skoru, artan hastanede yatış ve mortalite ile ilişkilendirilir (57).

KOAH- Bronşektazi Overlap Sendromu

Tütün dumanı, mesleki maruziyetler ile iç-dış ortam hava kirliliği gibi KOAH’a neden olan bir inhalasyon ajanına maruz kalan ve hava darlığı olan bir hastada başka bir neden olmaksızın gelişmiş olan kalıcı hava yolu dilatasyonu varlığı olarak tanımlanabilir. Şiddetli KOAH’ı olan hastaların yaklaşık %25’inde bu sendromun olduğu tahmin edilmektedir (59).

KOAH ve bronşektazide solunum yollarında nötrofillerin baskın olduğu eozinofil ve mononükleer hücrelerin eşlik ettiği inflamasyon bulunmaktadır (60). Patofizyolojik açıdan bakıldığında nötrofilik inflamasyon, artan NE, mukus hipersekresyonu ve plakları, kronik *P. aeruginosa* enfeksiyonu, artmış bakteri yükü, epitelyal hasar ve bozulmuş

siliyer fonksiyon KOAH ve bronşektazi arasındaki benzerlikler olarak sayılabilir (61). Son yıllarda her iki hastalıkta da periferik kan eozinofil sayısı bronş mukozasının eozinofilik infiltrasyonu ile ilişkili bulunmuştur (60). Şiddetli KOAH hastalarının yarısının bronşektazi ile (62) ve bronşektazili hastaların yaklaşık %10'nunun KOAH ile başvurabileceği düşünülmektedir (63). Hastalarda hava yolu darlığı, alevlenme sıklığı ve mortalitede artış, hastane yatışı ve yaşam kalitesinde bozulma gelişebilir (61). Ülkemizde yapılan bir çalışmada bronşektazi ile beraber KOAH'ı olan hastalarda mortalite oranları daha yüksek, bir önceki yılda alevlenme, alevlenmeye bağlı hastane ve yoğun bakıma yatışların daha sık olduğu sonucuna varılmıştır (64).

Bronşektazi benzeri fenotipe sahip yani sık alevlenmeleri, kronik balgamı, *P. aeruginosa* gibi bir patojen ile enfeksiyonu olan KOAH hastaları dilate hava yolları olmasa bile bronşektazide önerilen tedavilerden fayda görebilirler. Bronşektazide yaygın olarak kullanılan bazı tedavilerin bir kısım KOAH hastasında fayda sağlayıp sağlamadığı test edilmelidir (61).

Astım- Bronşektazi Overlap Sendromu

Bronşektazi ve astım birlikteliği hakkında (astım-bronşektazi örtüşme sendromu [ABOS]) yüksek prevalansına rağmen çok az şey bilinmektedir. Genel olarak tüm astımlı hastalarda bronşektazi prevalansı %3 iken, şiddetli astımı olan hastalarda bu oran %47-67.5 arasında değişmektedir (65). Şiddetli astım varlığında bronşektazi prevalansı daha da yüksektir (%2.8-%67.5) (66-69). ABOS'da alevlenme sıklığı yalnız bronşektazisi olanlardan daha yüksektir (70-72).

Yüksek prevalansa rağmen ABOS'un patofizyolojisi hakkında çok az şey bilinmektedir. Hava yollarındaki kronik inflamasyon enfeksiyon için zemin oluştururken *H. influenzae* gibi hava yolu patojenlerinin aşırı çoğalmasının astım (73) ve bronşektazi (74) gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir. Bakterilerin yanında bazı virüsler de artan inflamasyon ile astım (75, 76) ve bronşektazi alevlenmesi ile ilişkilendirilmiştir (77).

ABOS hastalarının klinik durumu akut alevlenme açısından değerlendirildiğinde astımı olan hastalara göre daha kötüdür. Bu nedenle sık alevlenme yaşayan astım hastalarında bronşektazi için değerlendirme gerekli olabilir (78).

Tanı

Akciğer Grafisi

Akciğer grafisi kronik öksürük, kötü kontrol edilen astım veya tekrar eden alt solunum yolu enfeksiyonlarını bronşektaziden ayırt etmede iyi bir başlangıç tetkiki olsa da duyarlılığı %37-%87 arasındadır ve erken formlar tespit edilemeyebilir (79, 80).

Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT)

Bronşektazi tanısında YRBT %71-79 duyarlılık ve %93-99 özgüllüğe sahiptir (81, 82). Tanı kriterleri arasında bronkoarteriyel oranın birden büyük olması, bronşiyal daralma, hava yollarının plevranın 1-2 cm yakınına kadar görüntülenebilmesi sayılabilir. Toraks

BT ile saptanan ek bulgular peribronşiyal kalınlaşma, mukus tıkaçları, sentrilobuler nodüller, tomurcuklanmış ağaç görünümü, nonspesifik nodüller, mozaik perfüzyon alanları, fokal ateletazi/konsolidasyonlar, intra/inter lobüler septal kalınlaşmadır (83). NTM enfeksiyonları ile birlikte olan olgularda sağ orta lobta hava yolu genişlemesi, lingula, sağ/sol üst lob tutulumları daha sık görülür (53). Şekil 2-4’de Reid sınıflamasında tanımlanan bronşektazi tiplerinden örnekler görülmektedir.

Solunum Fonksiyon Testi

Bronşektazi hastalarının çoğunda daha çok küçük ve orta çaplı hava yollu tutulumu ile ilişkili diffüz hava yolu darlığının, mukozal ödem, mukus bez hiperplazisi, immünolojik değişiklikler, inflamasyon ve hava yollarındaki kollaps nedeni ile geliştiği düşünülmektedir. Ciddi bronşektazisi olan hastalarda vital kapasite ve rezidüel volümde azalma görülebilir (84-86). Hava yolu darlığının derecesi YRBT’de tespit edilen yaygınlık ile doğru orantılıdır (84).

Hava yolu darlığı 2017 yılında yapılan bir kohortta %51 oranında saptanırken olguların %26’sında SFT normal bulunmuştur (53). EMBARC’da bu oranlar sırasıyla %34.9 ve %31.2 olarak bildirilmiştir (32).

Hastaların bir kısmında enfekte mukozadaki lokal histamin salınımı ve otonomik refleks ile direkt düz kas stimülasyonu ve bronş hiperreaktivitesi gelişebilir (86, 87).

Mikrobiyolojik testler

Balgam örneklerinin bakteri, mantar ve mikobakteri için incelenmesi gereklidir. Stabil dönemde elde edilen balgam örneklerinden izole edilen bakteriler coğrafi bölgeler arasında belirgin farklılıklar gösterse de sıklık sırasına göre dağılımı *P. aeruginosa* (%25.1), *H. influenzae* (%23.6), *Enterobacteriaceae* (%15.9), *S. aureus* (%8.6), *S. pneumoniae* ve *M. catarrhalis* (%5.4)’dir (32).

Diğer tetkikler

Altta yatan nedenlerin çeşitliliği yapılacak olan tetkiklerin fazla olmasına neden olmaktadır.

Başlangıçta tam kan sayımı, kantitatif serum immünoglobulin (IgG, IgA, IgM, IgE) analizleri önerilir (33, 88). Bronşektazi hastalarında %30-42 oranla atopi görülebilir (89).

Yenidoğanın nedeni belirsiz solunum sıkıntısı durumunda, öksürük balgam, rinosinüzit veya situs inversus varlığında PSD için ileri tetkik yapılması uygun olacaktır (90). Bronşektazi hastalarının %20’sinde serumda eozinofili (> 300 hücre/ μ L) mevcuttur (18).

Tedavi

Bronşektazide standart bir tedavi yoktur (33). Tedavide amaç; hava yolunun temizlenmesi, alevlenmelerin önlenmesi ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır (91, 92). Alevlenme semptomların sıklıkla akut kötüleşmesi durumudur ve hastalığın seyrinde önemlidir.

Yıllık alevlenme sayısı mortalite riskini öngörmektedir, sık alevlenme yaşayan hastalar iki kat daha fazla ölüm oranına sahiptir (57).

Alevlenmelerin önlenmesinde ilk yapılacak yıllık grip aşısı ve pnömokok aşılarının uygulanmasıdır (93). Farklı bölgelerde yapılan değerlendirmelerde % 4.7-15.9'nin sigara içmeye devam ettiği bilinmektedir (32). Tütün ürünlerinin kullanımının engellenmesi ile alevlenmeler önenebilir ve akciğer fonksiyonlarındaki azalma yavaşlatılabilir, bu amaçla bırakma danışmanlığı planlanmalıdır (1).

Inhale tedavisi

Bronşektazide inhale yolla uygulanan bronkodilatör, kortikosteroid ve antibiyotikler doğrudan havayoluna ulaşmaları ve daha az sistemik yan etkileri nedeni ile tercih edilir. 'US Bronchiectasis Research Registry' kayıtlarına göre bronşektazi hastalarının %60'ından fazlasına inhale bronkodilatör tedavi başlanmaktadır (53), ancak bu tedaviler ile yakınmalarda azalma sağlansa da faydaları açıkça gösterilmemiştir (94, 95). Tüm hastalara kısa etkili bronkodilatör öncesi ve sonrasında SFT yapılmalıdır. Reverzibilite varlığı bronkodilatör veya inhale kortikosteroid (İKS) başlanması açısından önemlidir (96). Coğrafi bölgelere göre LABA kullanımı % 42.7- 52.8 ve LAMA kullanımı % 26.5-29.8 arasında değişmektedir (32).

Ülkemizin de dahil olduğu 27 ülkeye ait verilerin incelediği EMBARC'da İKS kullanım sıklığı %37.2-58.8 olarak bildirilmiştir (32). Aksamit ve ark.'nın çalışmasında hastaların %39'una İKS reçete edildiği (53), ancak bu tedavi ile SFT ve alevlenme sıklığında herhangi bir iyileşme olmadığı bildirilmiştir (97), Edis ve ark.'nın çalışmasında bronşektazi hastaların %70.1'inin İKS kullanırken, bu hastalarda son bir yıldaki alevlenme sıklığının daha fazla olduğu belirlenmiştir (64). Klinik olarak stabil bronşektazisi olan hastalarda, astım veya KOAH birlikteliği olmadığı sürece inhale kortikosteroidlerin rutin kullanımı önerilmez (33). Stabil dönemde İKS kullanmanın progresyonu ve yakınmaları azalttığı gösterilmiştir (96). Tsang ve ark.'nın yayınladığı randomize bir çalışmada günde iki kez uygulanan 500 mikrogram inhale flutikazonun havayolu lökositlerinde azalmaya neden olurken, bakteri yoğunluğunda artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (98). Ayrıca pnömöni ve NTM enfeksiyon riskindeki artış nedeniyle güvenlik ile ilişkili kuşku arttırmaktadır (99-101). Ancak bronşektazili hastaların %20-30'unun İKS tedavisine yanıt veren eozinofilik inflamasyona sahip olabilir (18). İKS kullanımına rehberlik edebilecek araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Mukolitik ajanlar

İntravenöz N-asetil sistein (NAC) iyi tolere edilebilen ve güvenli bir tedavi seçeneğidir. Bronşektazi olgularının da dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada balgam viskozite skoru ve balgam çıkarma zorluk skorunda plaseboya göre anlamlı üstünlük sağladığı belirlenmiştir (102). Bir başka çalışmada da NAC'ın uzun süreli kullanımının bronşektazi hastalarında alevlenme riskini azaltabileceği belirtilmiştir (103).

KF'li hastalarda iyi bir mukolitik ajan olan rekombinant insan DNase (rhDNase, Pulmozyme, Genentech, San Francisco, CA) ile KF dışı bronşektazi hastalarında alevlenme sıklığı, hastaneye yatış ve antibiyotik kullanımının arttığı belirlenmiştir (104).

Pulmoner Rehabilitasyon

Pulmoner rehabilitasyon kronik solunum hastalarının tıbbi tedavisinin standart bir bileşeni olarak kabul edilir. Amerikan Toraks Derneği ve Avrupa Solunum Derneği tarafından 2013 yılında hazırlanan rapora göre egzersiz eğitimi yanı sıra davranış değişikliğini de içeren, hastanın fiziksel ve psikolojik durumunu düzeltmeye yönelik sağlıklı geliştirici davranışların da dahil olduğu hastaya özgü tedavileri kapsamaktadır (105). Bronşektazideki tüm klinik incelemeler ve güncel kılavuzlar pulmoner rehabilitasyon ve/veya egzersiz eğitiminin tedavi protokollerine dahil edilmesini önermektedir (106). Pulmoner rehabilitasyon öksürükle ilişkili semptomları ve yaşam kalitesini iyileştirmede, egzersiz toleransını arttırmada, dispne ve yorgunluk semptomlarını ve 12 ay boyunca alevlenmelerin sıklığını azaltmada etkili bulunmuştur (107).

Pulmoner rehabilitasyon programına dahil olan bronşektazili hastalarda bir ön değerlendirme yapılır; sağlıkla ilgili yaşam kalitesini değerlendirmede kullanılan St. George Solunum Anketi, Leicester Öksürük Anketi ve Bronşektazide Yaşam Kalitesi anketlerinin geçerliliği, güvenilirliği ve tekrarlanabilirliğini destekleyen kanıtlar mevcuttur. Dispne derecelendirilmesinde 'Vizüel Analog Skalası (VAS)', 'Modifiye Borg Skalası' (MBS)', 'Bazal Dispne İndeksi (BDİ)/ Geçiş Dispne İndeksi (GDİ) kullanılabilir. Hastaların egzersiz kapasitelerini belirlemede 'Artan Hızda Mekik Yürüme Testi' (AHMYT) ve 'Altı Dakika Yürüme testi (6DYT) kullanılabilir (106)

Pulmoner rehabilitasyon programları fiziksel performansı ve yaşam kalitesini artırmak açısından önemlidir ve egzersiz eğitimi, hava yolu temizleme teknikleri, solunum işini azaltmaya yönelik teknikler, kas-iskelet sistemine yönelik uygulamalar ve hasta eğitimini içermektedir (108).

Tedavinin önemli bir parçasını oluşturan hava yolu temizleme teknikleri sayesinde ventilasyonun iyileştirilmesi, öksürük ve nefes darlığı hissini azaltılması yanında uzun vadede bakteri kolonizasyonu, hava yolu hasarının engellenmesi, alevlenme ve hastane yatışlarının azaltılması ve yaşam kalitesinin artırılması amaçlanır (11, 106).

Etkili hava yolu temizliği sağlamak üzere geliştirilmiş kolay, pratik ve maliyeti düşük pek çok teknik geliştirilmiştir. Bunlar arasında çoğu KF hastalarında değerlendirilmiş olan zorlu ekspirasyon (Huff öksürüğü), göğüs fizyoterapisi (postüral drenaj, el veya mekanik göğüs perküsyonu), pozitif ekspiratuar basınç (PEP), hava yolu osilasyon cihazları (Flutter, Acapella, Cornet) ve yüksek frekanslı göğüs duvarı osilasyonu (HFCWO) sayılabilir (106, 109, 110).

Hava yolu temizleme teknikleri tek başına ya da kombine olarak uygulanabilir, tüm bronşektazisi hastalarına bir solunum fizyoterapisti tarafından öğretilmelidir (106). Uygulanacak yöntemin seçiminde hastanın tercihi ve motivasyonu, hastalığın şiddeti gibi özellikler önemlidir (111). PEP tedavisi tek yönlü bir valf aracılığıyla bir yüz maskesi

veya ağızlık yoluyla inspirasyon-ekspirasyon ve ardından sekresyonları çıkarmak için zorlu (huffing) veya yavaş bir ekspirasyon manevrası ile uygulanır (106). Göğüs duvarı ossilatörü, şişebilen bir yelek ve hava kompresöründen oluşan HFCWO yüksek maliyeti olan bir sistemdir, mental retarde vakalar için iyi bir seçenektir (106). KF dışı stabil bronşektazi hastalarında hava yolu temizleme stratejilerinin güvenli olduğu, semptomlarda ve yaşam kalitesinde iyileşmelere yol açtığı, hiperinflasyonu azalttığı bildirilmiştir (112). Bronşektazili 213 hastayı kapsayan derlemede dört hafta boyunca her gün uygulanan osilatuar PEP tedavisinin yaşam kalitesinde iyileşme sağladığı sonucuna varılmıştır (113). Kistik fibrozis olsun ya da olmasın bronşektazili hastalarda öksürük ile atılamayan mukus siliyer disfonksiyona yol açarak hava yollarında tıkanıklık ve enfeksiyona zemin hazırlar. Hipertonik salin nebulizasyonu ile mukus atılımı sağlanarak alevlenmelerde ve antibiyotik kullanımında azalma, solunum fonksiyonlarında iyileşme bildirilmektedir (114-116). Nicolson ve ark.'ı izotonik salin ve hipertonik salin (%6) nebulizasyonu ile FEV₁ ve FEF₂₅₋₇₅ 'de artış, yaşam kalitesinde iyileşme, alevlenmelerde ve antibiyotik kullanımında azalma bildirmiştir (116). Benzer amaçla kullanılabilir güvenli ve iyi tolere edilebilen bir diğer ajan olan inhale mannitol, alevlenme sıklığında bir azalmaya neden olmasa da ilk alevlenmeye kadar geçen süre ve yaşam kalitesi açısından olumlu katkı sağlar (117).

Bronşektazide uygulanacak egzersiz programları alt ve üst ekstremiteler için kuvvetlendirme, yorgunluk ve solunum fonksiyonları üzerinde etkili aerobik egzersizler ve kas metabolizması ve periferik kas kuvveti üzerinde yararlı etkileri olan direnç egzersizlerini içerir. Egzersiz eğitimi hastanede, evde, uzaktan (telerehabilitasyon) veya grup egzersizleri şeklinde yapılabilir. Yürüyüş ve bisiklete binme tolere edildiği takdirde en uygun yöntemlerdir (106). Egzersiz eğitiminin kısa ve uzun vadeli etkilerini inceleyen randomize kontrollü bir çalışmada (sekiz hafta boyunca haftada iki kez koşu bandı, yürüyüş, bisiklete binme, serbest ağırlıkların ve vücut ağırlığının kullanıldığı bir egzersiz programı ve hava yolu temizleme teknikleri uygulanan hastalar ile yalnızca hava yolu temizleme teknikleri uygulananlar) egzersiz kapasitesi, dispne ve yorgunluk üzerinde kısa süreli bir iyileşme olduğu gösterilmiştir (118). Gözetim altında yapılan sekiz haftalık egzersiz programında egzersiz kapasitesinde, dispne ve yorgunlukta kısa süreli iyileşme sağladığı, akut alevlenme sıklığında azalma olduğu, ancak öksürükle ilgili yaşam kalitesi üzerine minimum etkiye sahipken 'Hastane Anksiyete Depreseyon Ölçeği'nde hiçbir değişiklik elde edilemediği bildirilmiştir (118). İspiratuar kas kuvvetinin azalması dispne ve yürüme mesafesinin azalmasında önemlidir, inspiratuar kas eğitimi de solunum kaslarını güçlendirmeyi amaçlar, bronşektazi hastalarında sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesini artırır ve dispneyi azaltır (106). Evde (ev tabanlı) pulmoner rehabilitasyonun fiziksel aktivite ve genel klinik durum üzerindeki etkilerini araştıran 2019 yılında yapılan bir çalışmada hastalara iki ay boyunca lokal ekspansiyon nefes egzersizleri, göğüs hijyen teknikleri eğitimi, periferik kas güçlendirme eğitimi ve yürümeden oluşan evde egzersiz programı verilmiş ve diyafragmatik solunum egzersizleri öğretilmiştir. Çalışma sonunda fiziksel aktivitede ve klinik durumda iyileşme olduğu belirlenmiştir (119). Ev tabanlı pulmoner rehabilitasyon güvenli, iyi tolere edilen alternatif bir tedavi olarak kabul edilebilir.

Antibiyotik tedavisi

Bronşektazi tedavisinin amaçlarından biri de alevlenmelerin önlenmesidir. Sık alevlenmeler mortalite ve hastane yatışında artış ve yaşam kalitesinde azalma ile ilişkilidir, aynı zamanda gelecek alevlenmelerin de habercisidir (120). Akut alevlenmelerde önerilen antibiyotik tedavisinin süresi 10-14 gündür, oral ya da parenteral yol tercih edilebilir (1). Alevlenmeler için en uygun antibiyotik tedavi süresini netleştirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (121).

Antibiyotiklerin inhalasyon yolu ile uygulanması uzun süredir bilinen etkili bir yöntemdir ve solunum yolunda yüksek ilaç konsantrasyonu sağlarken sistemik toksisiteden de korunmayı sağlar (122). Uzun süreli inhale antibiyotik tedavisi yılda üçten fazla alevlenmesi olan kronik *P. aeruginosa* enfeksiyonlu hastalara önerilmektedir (33). Altı gözlemsel çalışmadaki 289 hastanın dahil edildiği bir metaanalizde, kombine sistemik ve inhale antibiyotik tedavisi ile (%41-55) tek başına sistemik antibiyotiklere göre (%13-45) daha yüksek oranda *P. aeruginosa* eradikasyonu sağladığı bildirilmiştir (123). İnhalasyon yolu ile kullanılabilir çeşitli antibiyotik seçenekleri bulunmaktadır. İnhalate tobramisin ve gentamisin ile bakteri yükü ve alevlenme sıklığında azalma sağlanırken solunum fonksiyonlarında bir değişiklik elde edilemez (124, 125). İnhalate aztreonam sayesinde bakteri yükünde azalma ve yaşam kalitesinde artış sağlanabilir (126). RESPIRE-1 çalışmasında inhale kuru toz siprofloksasin tedavisinin 14 günlük sikluslar halinde uygulandığında plaseboya göre ilk alevlenmeye kadar geçen süreyi geciktirdiği belirlenmiştir (127). ORBIT-3 ve ORBIT-4 faz III çalışmalarında 48 hafta boyunca aralıklı uygulanan lipozomal siprofloksasin ile bu etki elde edilememiştir (128).

İnhale antibiyotik tedavisinin değerlendirildiği 2024 yılına ait bir metaanalizde; alevlenmelerde hafif bir azalma, şiddetli alevlenmelerde muhtemel bir azalma ve semptomlarda ve yaşam kalitesinde hafif iyileşme sağladığı bildirilmektedir (129).

İnhale kolimisin ile ilgili olarak sonlanım noktaları alevlenmeye kadar geçen süre, *P. aeruginosa* yoğunluğu, yaşam kalitesi ve güvenlik parametreleri olan Haworth ve ark.'nın çalışmasında; alevlenmeye kadar geçen süre uyumlu hastalarda kolistin grubunda plasebo grubuna göre daha uzun olduğu, *P. aeruginosa* yoğunluğunun kolistin grubunda plasebo grubuna göre 4. ve 12.haftada azaldığı, St. George Solunum Anketi skorunun 26 hafta sonra iyileştiği ve herhangi bir güvenlik sorunu yaşanmadığı belirlenmiştir (130).

Uzun süreli Makrolid

Bronşektazili hastalarda makrolid grubu antibiyotikler immünomodülatör etkileri nedeni ile tercih edilmektedir.

EMBRACE, BAT ve BLESS çalışmalarında uzun süreli makrolid tedavisinin etkileri değerlendirilmiştir. Altı ay süreyle haftada 3 gün 500 mg/gün azitromisin (EMBRACE), 12 ay 250 mg/gün azitromisin (BAT) ve 48 hafta 2x400 mg/gün eritromisin (BLESS) tedavisinin alevlenme sıklığını azalttığı belirlenmiştir (131-133). Ayrıca uzun süreli makrolid tedavisinin, *Pseudomonas* varlığından bağımsız olarak alevlenme sıklığını azalttığı bildirilmiştir (122). Azitromisinin uzun süreli kullanımı orofarengeal

mikroorganizmalarda direnç gelişmesine yol açabilir (132), benzer risk NTM şuşları için de söz konusu olduğundan tedavi öncesi nonspesifik balgam kültürü önerilir (88). Uzun süreli makrolid tedavisinden önce elektrokardiogram çekilmeli, hastalar uzamış QT intervalleri açısından takip edilmelidir (134). Yılda üçten fazla alevlenmesi olan ve *P. aeruginosa* saptanmayan bronşektazi hastalarında uzun süreli azitromisin ya da eritromisin tedavisi önerilmektedir (33).

Sistemik steroid

Sistemik steroid tedavisinin inflamasyonu azaltırken tüberküloz başta olmak üzere akciğer enfeksiyonlarını artırabileceği düşünülmektedir (135-137). Alerjik bronkopulmoner aspergillozis, astım, KOAH ve İBH gibi durumlar dışında hastalara uzun süreli oral kortikosteroid önerilmemektedir (138).

Cerrahi tedavi

Lokalize hastalığı olan ve diğer tüm medikal tedavilere rağmen sık alevlenmesi olan hastalarda fonksiyonel olmayan akciğer segmentlerinin çıkarılması ve komşu dokuların kontaminasyonunun önlenmesi amacı ile cerrahi tedavi önerilebilir (zayıf öneri, çok düşük kanıt kalitesi) (33).

Bronşektazide cerrahi rezeksiyon endikasyonları; en az bir yıldır devam eden tıbbi tedaviye rağmen semptomların devam etmesi, sosyal/mesleki yaşamı etkileyen şiddetli veya sık görülen alevlenmeler, tekrarlayan dirençli veya masif hemoptizid (138). Bronşiyal arter embolizasyonuna dirençli masif hemoptizi durumunda da cerrahi tercih edilebilir ancak acil cerrahi %37'ye ulaşan morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Bilateral bronşektazi cerrahi için mutlak bir kontrendikasyon değildir ve cerrahi serilerin %5.8-30'unda rapor edilmiştir. Cerrahi yöntem olarak video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) sıklıkla tercih edilmektedir (33). Sınırlı düzeyde kanıtlar ışığında lokalize bronşektazili seçilmiş hastalarda açık akciğer rezeksiyonu ile karşılaştırıldığında VATS ile postoperatif kan kaybı, ağrı, hastanede kalış süresi ve göğüs tüpü kalış süresini anlamlı derecede azaltabileceği öne sürülmektedir (139). *Aspergillus*, çok ilaca dirençli tüberküloz veya *metisiline dirençli S. aureus* gibi antimikrobiyal ilaçlara dirençli olan, medikal tedavinin zor olduğu durumlarda ve hastalık lokal ise cerrahi rezeksiyon daha erken düşünülebilir (140-142).

Geleceğe yönelik tedavi seçenekleri

Bronşektazide nötrofilik inflamasyonu doğrudan hedef alan yeni bir ilaç sınıfı geliştirilmiştir. Nötrofil elastaz ve diğer nötrofil serin proteazlar, kemik iliğinde nötrofil olgunlaşması sırasında katepsin C/DPP1 tarafından aktive edilir. Bu enzimin inhibe edilmesi yeni anti-enflamatuvar tedaviler olarak klinik çalışmalarda yer almaktadır. Oral geri dönüşümlü bir DPP1 inhibitörü olan brensocatib ile yürütülen faz I (AIRLEAF), Faz II (WILLOW) ve Faz III (ASPEN) çalışmaları yürütülmektedir. WILLOW'da bronşektazi hastaları 24 hafta boyunca brensocatib (10 mg, 25 mg) veya plasebo grubu olmak üzere kaydetmiştir. Brensocatib plasebo ile karşılaştırıldığında 10 mg ve 25 mg ile ilk alevlenmeye kadar geçen sürenin uzadığı belirlenmiştir. Benzer bir bileşik olan

BI 1291583 için bronşektazide faz 2 klinik çalışması devam etmektedir. Randomize çalışmalar biyolojik tedavileri (ClinicalTrials.gov: NCT05006573 ve ClinicalTrials.gov: NCT06280391) test etmektedir (121).

Prognoz

Bronşektazide atak sıklığı ve hastane yatışını kapsayan ‘hastalık yükü’ yüksektir. Avrupa’da hasta başına yılda ortalama iki alevlenme görülür. Yılda en az üç alevlenme yaşayan hastalarda hastane yatışları ve mortalitenin arttığı, bu hastaların düşük yaşam kalitesine sahip olduğu bildirilmiştir (32).

Kadın cinsiyet, aktif sigara içimi, diyabet, KOAH, acil servis başvurusu, alevlenme nedeniyle oral antibiyotik kullanımı, sekresyon renginde değişiklik, alevlenme, solunum fizyoterapisi ve pnömokok aşısı yapılmaması artan ölüm riskiyle ilişkili bulunmuştur. Normal aralıktaki vücut kitle indeksi, tüberküloz dışı enfeksiyon sonrası gelişmesi ve influenza aşısının mortalite üzerinde koruyucu etkisi olduğu bildirilmektedir (143). Asyalı 18.134 bronşektazi hastasının yer aldığı bir çalışmada ortalama 5.8 yıllık takip süresinde hastaların %9.2’sinin öldüğü bildirilmiştir (144).

Bronşektazi hasta kohortlarında tutarlı bir şekilde mortalite artışı gösterilmiştir; 4-5 yıllık takipte mortalite oranları %16-24.8’dir (145). Kardiyovasküler hastalık, böbrek hastalıkları ve romatolojik hastalıklar mortaliteyi arttırmaktadır. *P. aeruginosa* ile kolonizasyonunun da mortaliteyi artırarak bronşektazi hastalarının prognozunu etkilediği çok sayıda gözlemsel çalışmada bildirilmiştir (142). Bronşektazi ve inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalar iki kat daha fazla ölüm riskine sahiptir (145).

Sonuç

Bronşektazi altta yatan pek çok nedene bağlı ortaya çıkar, bazen nedeni belirlenemezken bazen de genetik bir bozukluk sonucunda gelişebilen heterojen bir grup hastayı içerir. Hastalığın yaygınlık ve ciddiyetini belirlemek oldukça güçtür. Bu heterojen hasta popülasyonu nedeni ile de standart bir tedavisi bulunmamaktadır. Hastaların takip ve tedavilerine yön verecek ve temel tedavi hedeflerine ulaşılmasını sağlayacak çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

Şekil Açıklamaları

Şekil 1. Patogeneze ait özellikler

Şekil 2. Sağda Tübüler Bronşektazi

Şekil 3. Solda Sakküler Bronşektazi

Şekil 4. Solda Variköz Bronşektazi

KAYNAKLAR

1. Imam JS, Duarte AG. Non-CF bronchiectasis: Orphan disease no longer. *Respir Med* 2020; 166: 105940.
2. Barker AF, Bardana EJ Jr. Bronchiectasis: update of an orphan disease. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137(4): 969-78.
3. Reynolds HY. President's address: R.T.H. Laënnec, M.D. -clinicopathologic observations, using the stethoscope, made chest medicine more scientific. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2004; 115: 1-29.
4. R. Carswell, *Pathological Anatomy. Illustrations of the Elementary Forms of Disease*, 1838. <https://utmb.worldcat.org/title/pathological-anatomy-illustrations-of-the-elementary-forms-of-disease/oclc/14129192?page¼citation> (accessed May 7, 2019).
5. Flume PA, Chalmers JD, Olivier KN. Advances in bronchiectasis: endotyping, genetics, microbiome, and disease heterogeneity. *Lancet* 2018; 392(10150): 880-90.
6. Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword--the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl* 1986; 147: 6-15.
7. Barbosa M, Chalmers JD. Bronchiectasis. *Presse Med* 2023; 52(3): 104174.
8. Watt AP, Brown V, Courtney J, Kelly M, Garske L, Elborn JS. Neutrophil apoptosis, proinflammatory mediators and cell counts in bronchiectasis. *Airway Biol Thorax* 2004; 59: 231-6
9. Rogers GB, van der Gast CJ, Cuthbertson L, Thomson SK, Bruce KD, Martin ML, Serisier DJ. Clinical measures of disease in adult non-CF bronchiectasis correlate with airway microbiota composition. *Thorax* 2013; 68(8): 731-7
10. Keir HR, Chalmers JD. Pathophysiology of bronchiectasis. *Semin Respir Crit Care Med* 2021; 42(4): 499-512.
11. Papayannopoulos V, Metzler KD, Hakkim A, Zychlinsky A. Neutrophil elastase and myeloperoxidase regulate the formation of neutrophil extracellular traps. *J Cell Biol* 2010; 191(3): 677-91.
12. Keir HR, Shoemark A, Dicker AJ, Perea L, Pollock J, Giam YH, et al. Neutrophil extracellular traps, disease severity, and antibiotic response in bronchiectasis: an international, observational, multicohort study. *Lancet Respir Med* 2021; 9(8): 873-84.
13. Oriano M, Amati F, Gramegna A, Soyza A De, Mantero M, Sibila O, et al. Protease –antiprotease imbalance in bronchiectasis. *Int J Mol Sci* 2021; 22(11): 5996.
14. Raboso B, Pou C, Abril R, Erro M, Sánchez C, Manzano C, Zamarrón E, Suarez-Cuartin G, González J. Bronchiectasis. *Open Respir Arch* 2024; 6(3): 100339.
15. Fadok VA, Bratton DL, Guthrie L, Henson PM. Differential effects of apoptotic versus lysed cells on macrophage production of cytokines: role of proteases 1. *J Immunol* 2001; 166(11): 6847-54.
16. Vandivier RW, Fadok VA, Hoffmann PR, Bratton DL, Penvari C, Brown KK, et al. Elastase-mediated phosphatidylserine receptor cleavage impairs apoptotic cell clearance in cystic fibrosis and bronchiectasis. *J Clin Invest* 2002; 109(5): 661-70.
17. Gaga M, Lambrou P, Papageorgiou N, Koulouris NG, Kosmas E, Fragakis S, et al. Eosinophils are a feature of upper and lower airway pathology in non- atopic asthma, irrespective of the presence of rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2000; 30(5): 663-9.
18. Shoemark A, Shteinberg M, De Soyza A, Haworth CS, Richardson H, Gao Y, et al. Characterization of eosinophilic bronchiectasis a European multicohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205(8): 894-902.

19. Nair C, Shoemark A, Chan M, Olsson S, Dixon M, Hogg C, et al. Cyanide levels found in infected cystic fibrosis sputum inhibit airway ciliary function. *Eur Respir J* 2014; 44(5): 1253-61.
20. Amitani R, Wilson R, Rutman A, Read R, Ward C, Burnett D, et al. Effects of human neutrophil elastase and *Pseudomonas aeruginosa* proteinases on human respiratory epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991; 4(1): 26-32.
21. Ramsey KA, Chen ACH, Radicioni G, Lourie R, Martin M, Broomfield A, et al. Airway mucus hyperconcentration in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201(6): 661-70.
22. Gaga M, Bentley AM, Humbert M, Barkans J, O'Brien F, Wathen CG, et al. Increases in CD4+ T lymphocytes, macrophages, neutrophils and interleukin 8 positive cells in the airways of patients with bronchiectasis. *Thorax* 1998; 53(8): 685-91.
23. Tunney MM, Einarsson GG, Wei L, Drain M, Klem ER, Cardwell C, Ennis M, Boucher RC, Wolfgang MC, Elborn JS. Lung microbiota and bacterial abundance in patients with bronchiectasis when clinically stable and during exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(10): 1118-26.
24. Marsh RL, Binks MJ, Smith-Vaughan HC, Janka M, Clark S, Richmond P, et al. Prevalence and subtyping of biofilms present in bronchoalveolar lavage from children with protracted bacterial bronchitis or non-cystic fibrosis bronchiectasis: a cross-sectional study. *Lancet Microbe* 2022; 3(3): 215-23.
25. Maiz L, Giron R, Oliveira C, Vendrell M, Nieto R, Martínez-García MA. Prevalence and factors associated with nontuberculous mycobacteria in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a multi-center observational study. *BMC Infect Dis* 2016; 16(1):437.
26. Zhu YN, Xie JQ, He XW, Peng B, Wang CC, Zhang GJ, et al. Prevalence and clinical characteristics of nontuberculous mycobacteria in patients with bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. *Respiration* 2021; 100(12): 1218-29.
27. Mitchell AB, Mourad B, Buddle L, Peters MJ, Oliver BGG, Morgan LC. Viruses in bronchiectasis: a pilot study to explore the presence of community acquired respiratory viruses in stable patients and during acute exacerbations. *BMC Pulm Med* 2018; 18(1): 84.
28. Tiew PY, Mac Aogáin M, Ter SK, Aliberti S, Chalmers JD, Chotirmall SH. Respiratory Mycoses in COPD and Bronchiectasis. *Mycopathologia* 2021; 186(5): 623-38.
29. Chalmers JD, Chang AB, Chotirmall SH, Dhar R, McShane PJ. Bronchiectasis. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 45.
30. Quint JK, Millett ER, Joshi M, Navaratnam V, Thomas SL, Hurst JR, Smeeth L, Brown JS. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based cohort study. *Eur Respir J* 2016; 47(1): 186-93.
31. Seitz AE, Olivier KN, Adjemian J, Holland SM, Prevots DR. Trends in bronchiectasis among medicare beneficiaries in the United States, 2000 to 2007. *Chest* 2012; 142(2): 432-39.
32. Chalmers JD, Polverino E, Crichton ML, Ringshausen FC, De Soyza A, Vendrell M et al.; EMBARC Registry Investigators. Bronchiectasis in Europe: data on disease characteristics from the European Bronchiectasis registry (EMBARC). *Lancet Respir Med* 2023; 11(7): 637-49.
33. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2017; 50(3): 1700629.
34. Kim CK, Chung CY, Kim JS, Kim WS, Park Y, Koh YY. Late abnormal findings on high-resolution computed tomography after *Mycoplasma pneumoniae*. *Pediatrics* 2000; 105(2): 372-8.
35. Kaschula RO, Druker J, Kipps A. Late morphologic consequences of measles: a lethal and debilitating lung disease among the poor. *Rev Infect Dis* 1983; 5(3): 395-404.

36. Kim RD, Greenberg DE, Ehrmantraut ME, Guide SV, Ding L, Shea Y et al. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial disease: prospective study of a distinct preexisting syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(10): 1066-74.
37. Kartalija M, Ovrutsky AR, Bryan CL, Pott GB, Fantuzzi G, Thomas J et al. Patients with non-tuberculous mycobacterial lung disease exhibit unique body and immune phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(2): 197-205.
38. Gupta S, Pattanaik D, Krishnaswamy G. Common Variable Immune Deficiency and Associated Complications. *Chest* 2019; 156(3): 579-93.
39. Tarzi MD, Grigoriadou S, Carr SB, Kuitert LM, Longhurst HJ. Clinical immunology review series: An approach to the management of pulmonary disease in primary antibody deficiency. *Clin Exp Immunol* 2009; 155(2): 147-55.
40. Knowles MR, Daniels LA, Davis SD, Zariwala MA, Leigh MW. Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(8): 913-22.
41. Yiallourous PK, Kouis P, Middleton N, Nearchou M, Adamidi T, Georgiou A, Eleftheriou A, Ioannou P, Hadjisavvas A, Kyriacou K. Clinical features of primary ciliary dyskinesia in Cyprus with emphasis on lobectomized patients. *Respir Med* 2015; 109(3): 347-56.
42. Goutaki M, Shoemark A. Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. *Clin Chest Med* 2022; 43(1): 127-40.
43. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Young Syndrome. Sohaib K. Mohammed; Arif Jan. Last Update: August 22, 2023.
44. Jones VF, Eid NS, Franco SM, Badgett JT, Buchino JJ. Familial congenital bronchiectasis: Williams-Campbell syndrome. *Pediatr Pulmonol* 1993; 16(4): 263-7.
45. Krustins E, Kravale Z, Buls A. Mounier-Kuhn syndrome or congenital tracheobronchomegaly: a literature review. *Respir Med* 2013; 107(12): 1822-28.
46. Torres-Durán M, Lopez-Campos JL, Barrecheguren M, Miravittles M, Martinez-Delgado B, Castillo S et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency: outstanding questions and future directions. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13(1): 114.
47. Dasi F. Alpha-1 antitrypsin deficiency. *Med Clin (Barc)* 2023; 160(5): 203-205. English, Spanish.
48. Perry E, Stenton C, Kelly C, Eggleton P, Hutchinson D, De Soyza A. RA autoantibodies as predictors of rheumatoid arthritis in non-cystic fibrosis bronchiectasis patients. *Eur Respir J* 2014; 44(4): 1082-5.
49. Demoruelle MK, Weisman MH, Simonian PL, Lynch DA, Sachs PB, Pedraza IF et al. Brief report: airways abnormalities and rheumatoid arthritis-related autoantibodies in subjects without arthritis: early injury or initiating site of autoimmunity? *Arthritis Rheum* 2012; 64(6): 1756-61.
50. Black H, Mendoza M, Murin S. Thoracic manifestations of inflammatory bowel disease. *Chest* 2007; 131(2): 524-32.
51. De Soyza A, McDonnell MJ, Goeminne PC, Aliberti S, Lonni S, Davison J et al. Bronchiectasis Rheumatoid Overlap Syndrome Is an Independent Risk Factor for Mortality in Patients With Bronchiectasis: A Multicenter Cohort Study. *Chest* 2017; 151(6): 1247-54.
52. Martin LW, Prisco LC, Huang W, McDermott G, Shadick NA, Doyle TJ, Sparks JA. Prevalence and risk factors of bronchiectasis in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2021; 51(5): 1067-80.
53. Aksamit TR, O'Donnell AE, Barker A, Olivier KN, Winthrop KL, Daniels MLA et al.; Bronchiectasis Research Registry Consortium. Adult Patients With Bronchiectasis: A First Look at the US Bronchiectasis Research Registry. *Chest* 2017; 151(5): 982-92.

54. King PT, Holdsworth SR, Freezer NJ, Villanueva E, Holmes PW. Characterisation of the onset and presenting clinical features of adult bronchiectasis. *Respir Med* 2006; 100(12): 2183-9.
55. Milliron B, Henry TS, Veeraraghavan S, Little BP. Bronchiectasis: Mechanisms and Imaging Clues of Associated Common and Uncommon Diseases. *Radiographics* 2015; 35(4): 1011-30.
56. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT; British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax* 2010; 65 Suppl 1: i1-58.
57. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J et al. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 576-85.
58. Martínez-García MÁ, de Gracia J, Vendrell Relat M, et al. Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis: the FACED score. *Eur Respir J* 2014; 43: 1357-67.
59. Sobala R, De Soyza A. Bronchiectasis and chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Clin Chest Med* 2022; 43: 61-70.
60. Oscullo G, Gómez-Olivas JD, Ingles M, Mompean S, Martinez-Perez R, Suarez-Cuartin G et al. Bronchiectasis-COPD Overlap Syndrome: Role of Peripheral Eosinophil Count and Inhaled Corticosteroid Treatment. *J Clin Med* 2023; 12(19): 6417.
61. Metersky ML, Dransfield MT. The Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)-Bronchiectasis Overlap Syndrome: Does My COPD Patient Have Bronchiectasis on Computed Tomography? “Frankly, My Dear, I Don’t Give a Damn!”. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; 208(12): 1265-67.
62. Solarat B, Perea L, Faner R, de La Rosa D, Martínez-García MÁ, Sibila O. Pathophysiology of Chronic Bronchial Infection in Bronchiectasis. *Arch Bronconeumol* 2023; 59(2): 101-108.
63. Gómez-Olivas JD, Oscullo G, Martínez-García MÁ. Etiology of Bronchiectasis in the World: Data from the Published National and International Registries. *J Clin Med* 2023; 12(18): 5782.
64. Çakır Edis E, Çilli A, Kızılırmak D, Şakar Coşkun A, Güler N, Çiçek S et al.; TEBVEB researchers. Bronchiectasis in Türkiye: Data from a Multicenter Registry (Turkish Adult Bronchiectasis Database). *Balkan Med J* 2024; 41(3): 206-12.
65. Ma D, Cruz MJ, Ojanguren I, Romero-Mesones C, Varona-Porres D, Munoz X. Risk factors for the development of bronchiectasis in patients with asthma. *Sci Rep* 2021; 11(1): 22820.
66. Menzies D, Holmes L, McCumesky G, Prys-Picard C, Niven R. Aspergillus sensitization is associated with airflow limitation and bronchiectasis in severe asthma. *Allergy* 2011; 66: 679-85.
67. Dimakou K, Gousiou A, Toumbis M, Kaponi M, Chrysikos S, Thanos L, et al. Investigation of bronchiectasis in severe uncontrolled asthma. *Clin Respir J* 2018; 12: 1212-18.
68. Bisaccioni C, Aun MV, Cajuela E, Kalil J, Agondi RC, Giavina-Bianchi P. Comorbidities in severe asthma: frequency of rhinitis, nasal polyposis, gastroesophageal reflux disease, vocal cord dysfunction and bronchiectasis. *Clinics (Sao Paulo)* 2009; 64: 769-73.
69. Gupta S, Siddiqui S, Haldar P, Raj JV, Entwisle JJ, Wardlaw AJ, et al. Qualitative analysis of high-resolution CT scans in severe asthma. *Chest* 2009; 136: 1521-28.
70. Bronchiectasis Expert Consensus Writing Group. Pulmonary infection assembly, Chinese thoracic society. expert consensus on the diagnosis and treatment of adult bronchiectasis in China. *Chin J Tuberc Respir Dis* 2021; 44(4): 311-21.
71. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention; 2023. Accessed October 07, 2022. www.ginasthma.org
72. Tiotiu A, Martinez-Garcia MA, Mendez-Brea P, Roibas-Veiga I, Gonzalez-Barcala FJ. Does asthma-bronchiectasis overlap syndrome (ABOS) really exist? *J Asthma* 2023; 60(11): 1935-41.

73. Xie H, Chen P, Liu L. Analysis of bronchiectasis in hospitalized asthmatic patients: 10-year experience of a single center. *Zhong Hua Yi Xue Za Zhi* 2019; 99(16): 1210-15.
74. Lan G, Huang C, Liu Y, Feng Y, Ni Y, Shi G. How does comorbid bronchiectasis affect asthmatic patients? A meta-analysis. *J Asthma* 2021; 58(10): 1314-28.
75. Chan R, Duraikannu C, Lipworth B. Clinical characteristics of the asthma bronchiectasis phenotype. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2023; 130(3): 362-64.
76. Choi H, Lee H, Ryu J, Chung SJ, Park DW, Sohn JW et al. Bronchiectasis and increased mortality in patients with corticosteroid-dependent severe asthma: a nationwide population study. *Thorax* 2020; 14: 1022269226.
77. Kim NY, Lee CH, Jin KN, Lee HW, Heo EY, Kim DK et al. Clinical deterioration and lung function change in patients with concomitant asthma and bronchiectasis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10(10): 2607-13.
78. Lee SC, Son KJ, Park HJ, Jung JY, Park SC, Jeong SH, Park JW. Long-Term Prognosis of Asthma-Bronchiectasis Overlapped Patients: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Allergy Asthma Immunol Res* 2021; 13(6): 908-21.
79. Currie DC, Cooke JC, Morgan AD, Kerr IH, Delany D, Strickland B et al. Interpretation of bronchograms and chest radiographs in patients with chronic sputum production. *Thorax* 1987; 42(4): 278-84.
80. van der Bruggen-Bogaarts BA, van der Bruggen HM, van Waas PF, Lammers JW. Screening for bronchiectasis. A comparative study between chest radiography and high-resolution CT. *Chest* 1996; 109(3): 608-11.
81. Dodd JD, Souza CA, Müller NL. Conventional high-resolution CT versus helical high-resolution MDCT in the detection of bronchiectasis. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187(2): 414-20.
82. Phillips MS, Williams MP, Flower CD. How useful is computed tomography in the diagnosis and assessment of bronchiectasis? *Clin Radiol* 1986; 37(4): 321-5.
83. Bonavita J, Naidich DP. Imaging of bronchiectasis. *Clin Chest Med*. 2012; 33(2): 233-48.
84. Roberts HR, Wells AU, Milne DG, Rubens MB, Kolbe J, Cole PJ et al. Airflow obstruction in bronchiectasis: Correlation between computed tomography features and pulmonary function tests. *Thorax* 2000; 55: 198-204.
85. Wong-You-Cheong JJ, Leahy BC, Taylor PM, et al. Airways obstruction and bronchiectasis: Correlation with duration of symptoms and extent of bronchiectasis on computed tomography. *Clinical Radiology* 1992; 45: 256-9.
86. Hassan JA, Saadiah S, Roslan H, Zainudin BM. Bronchodilator response to inhaled beta-2 agonist and anticholinergic drugs in patients with bronchiectasis. *Respirology* 1999; 4: 423-6.
87. Pang J, Chan HS, Sung JY. Prevalence of asthma, atopy and bronchial hyperreactivity in bronchiectasis: A controlled study. *Thorax* 1989; 44: 948-51.
88. Chang AB, Bell SC, Torzillo PJ, King PT, Maguire GP, Byrnes CA et al.; extended voting group. Chronic suppurative lung disease and bronchiectasis in children and adults in Australia and New Zealand Thoracic Society of Australia and New Zealand guidelines. *Med J Aust* 2015; 202(1): 21-3.
89. Murphy MB, Reen DJ, Fitzgerald MX. Atopy, immunological changes and respiratory function in bronchiectasis. *Thorax* 1984; 39: 179-84.
90. Shapiro AJ, Davis SD, Polineni D, Manion M, Rosenfeld M, Dell SD et al; American Thoracic Society Assembly on Pediatrics. Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197(12): 24-39.

91. Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, Cole PJ, Wilson R. Validation of the St. George's Respiratory Questionnaire in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(2 Pt 1): 536-41.
92. Chalmers JD, Aliberti S, Blasi F. Management of bronchiectasis in adults. *Eur Respir J* 2015; 45(5): 1446-62.
93. Chang CC, Singleton RJ, Morris PS, Chang AB. Pneumococcal vaccines for children and adults with bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(2): CD006316.
94. Restrepo RD. Inhaled adrenergics and anticholinergics in obstructive lung disease: do they enhance mucociliary clearance? *Respir Care* 2007; 52(9): 1159-73.
95. Goyal V, Chang AB. Combination inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists for children and adults with bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014(6): CD010327
96. Tsang KW, Tan KC, Ho PL, Ooi GC, Ho JC, Mak J et al. Inhaled fluticasone in bronchiectasis: A 12 month study. *Thorax* 2005; 60: 239-43.
97. Kapur N, Petsky HL, Bell S, Kolbe J, Chang AB. Inhaled corticosteroids for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 5(5): CD000996.
98. Tsang KW, Ho PL, Lam WK, Ip MS, Chan KN, Ho CS et al. Inhaled fluticasone reduces sputum inflammatory indices in severe bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(3): 723-7.
99. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW et al.; TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356(8): 775-89.
100. Liu VX, Winthrop KL, Lu Y, Sharifi H, Nasiri HU, Ruoss SJ. Association between Inhaled Corticosteroid Use and Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Infection. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15(10): 1169-76.
101. Keir HR, Contoli M, Chalmers JD. Inhaled corticosteroids and the lung microbiome in COPD. *Biomedicines* 2021; 9: 1312.
102. Tang W, Zhu D, Wu F, Xu JF, Yang JP, Deng ZP, Chen XB, Papi A, Qu JM. Intravenous N-acetylcysteine in respiratory disease with abnormal mucus secretion. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023; 27(11): 5119-27.
103. Qi Q, Ailiyaer Y, Liu R, Zhang Y, Li C, Liu M, Wang X, Jing L, Li Y. Effect of N-acetylcysteine on exacerbations of bronchiectasis (BENE): a randomized controlled trial. *Respir Res* 2019; 20(1): 73.
104. O'Donnell AE, Barker AF, Ilowite JS, Fick RB. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. rhDNase Study Group. *Chest* 1998; 113(5): 1329-34.
105. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C et al.; ATS/ERS Task Force on Pulmonary Rehabilitation. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(8): e13-64.
106. Yıldız Ş, Pehlivan E. Bronşektazi'de Pulmoner Rehabilitasyon. *Sağlık Profesyonelleri Araştırma Dergisi* 2023; 5(1): 70-80.
107. Lee AL, Hill CJ, McDonald CF, Holland AE. Pulmonary Rehabilitation in Individuals With Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis: A Systematic Review. *Arch Phys Med Rehabil* 2017; 98(4): 774-82.
108. Durmuş BB, Atalay T, Yurdalan U. Erişkin ve Geriatrik Bireylerde Kardiyopulmoner Rehabilitasyon Gerektiren Hastalıklar. *Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilim Enstitüsü Dergisi* 2021; 6(2): 69-81.

109. Flume PA, Robinson KA, O'Sullivan BP, Finder JD, Vender RL, Willey-Courand DB, White TB, Marshall BC; Clinical Practice Guidelines for Pulmonary Therapies Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies. *Respir Care* 2009; 54(4): 522-37.
110. Wilson LM, Morrison L, Robinson KA. Airway clearance techniques for cystic fibrosis: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 1(1): CD011231.
111. McIlwaine M, Bradley J, Elborn JS, Moran F. Personalising airway clearance in chronic lung disease. *Eur Respir Rev* 2017; 26(143): 160086.
112. Lee AL, Burge A, Holland AE. Airway clearance techniques for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(5):CD008351. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2015 (11): CD008351.
113. Lee AL, Burge AT, Holland AE. Positive expiratory pressure therapy versus other airway clearance techniques for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 9(9): CD011699.
114. Henderson AG, Ehre C, Button B, Abdullah LH, Cai LH, Leigh MW et al. Cystic fibrosis airway secretions exhibit mucin hyperconcentration and increased osmotic pressure. *J Clin Invest* 2014; 124(7): 3047-60.
115. Kellett F, Robert NM. Nebulised 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis. *Respir Med* 2011; 105(12): 1831-35
116. Nicolson CH, Stirling RG, Borg BM, Button BM, Wilson JW, Holland AE. The long term effect of inhaled hypertonic saline 6% in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Med.* 2012; 106(5): 661-7.
117. Bilton D, Tino G, Barker AF, Chambers DC, De Soyza A, Dupont LJ et al.; B-305 Study Investigators. Inhaled mannitol for non-cystic fibrosis bronchiectasis: a randomised, controlled trial. *Thorax.* 2014; 69(12): 1073-79.
118. Lee AL, Hill CJ, Cecins N, Jenkins S, McDonald CF, Burge AT, et al. The short and long term effects of exercise training in non-cystic fibrosis bronchiectasis--a randomised controlled trial. *Respir Res* 2014; 15(1): 44.
119. Pehlivan E, Niksarlıoğlu EY, Balcı A, Kılıç L. The Effect of Pulmonary Rehabilitation on the Physical Activity Level and General Clinical Status of Patients with Bronchiectasis. *Turkish Thorac J* 2019; 20(1): 30-5.
120. Chalmers JD, Aliberti S, Filonenko A, Shteinberg M, Goeminne PC, Hill AT et al. Characterization of the "Frequent Exacerbator Phenotype" in Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197(11): 1410-20.
121. Choi H, McShane PJ, Aliberti S, Chalmers JD. Bronchiectasis management in adults: state of the art and future directions. *Eur Respir J.* 2024; 63(6): 2400518.
122. Segal MS, Ryder CM. Penicillin inhalation therapy. *N Engl J Med* 1947; 236(4): 132-8.
123. Conceição M, Shteinberg M, Goeminne P, Altenburg J, Chalmers JD. Eradication treatment for *Pseudomonas aeruginosa* infection in adults with bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2024; 33(171): 230178.
124. Barker AF, Couch L, Fiel SB, Gotfried MH, Ilowite J, Meyer KC et al. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(2 Pt 1): 481-5.
125. Murray MP, Govan JR, Doherty CJ, Simpson AJ, Wilkinson TS, Chalmers JD, Greening AP, Haslett C, Hill AT. A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(4): 491-9.
126. Barker AF, O'Donnell AE, Flume P, Thompson PJ, Ruzi JD, de Gracia J et al. Aztreonam for inhalation solution in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis (AIR-BX1 and AIR-

- BX2): two randomised double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2014; 2(9): 738-49.
127. De Soya A, Aksamit T, Bandel TJ, Criollo M, Elborn JS, Operschall E, Polverino E, Roth K, Winthrop KL, Wilson R. RESPIRE 1: a phase III placebo-controlled randomised trial of ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J* 2018; 51(1): 1702052.
 128. Haworth CS, Bilton D, Chalmers JD, Davis AM, Froehlich J, Gonda I et al. Inhaled liposomal ciprofloxacin in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis and chronic lung infection with *Pseudomonas aeruginosa* (ORBIT-3 and ORBIT-4): two phase 3, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2019; 7(3): 213-26.
 129. Cordeiro R, Choi H, Haworth CS, Chalmers JD. The Efficacy and Safety of Inhaled Antibiotics for the Treatment of Bronchiectasis in Adults: Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest* 2024; 166(1): 61-80.
 130. Haworth CS, Foweraker JE, Wilkinson P, Kenyon RF, Bilton D. Inhaled colistin in patients with bronchiectasis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189(8): 975-82.
 131. Wong C, Jayaram L, Karalus N, Eaton T, Tong C, Hockey H et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380(9842): 660-7.
 132. Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, Sloos JH, van Haren EH, Koppers RJ et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA* 2013; 309(12): 1251-9.
 133. Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, Lourie R, Chen AC, Brain B et al. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. *JAMA* 2013; 309(12): 1260-7.
 134. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012; 366(20): 1881-90.
 135. Fernandez Pelaez JM, Sanchez Martin E, Polo Romero FJ, et al. Lung infection caused by *Aspergillus fumigatus* and *Nocardia asteroides* as complication of glucocorticoid treatment. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 358.
 136. Hart SP, Brown MI, Gaddie J. Progressive pneumonia complicating steroid-dependent asthma. *Scott Med J* 2001; 46: 114.
 137. Sen RP, Walsh TE, Fisher W, Brock N. Pulmonary complications of combination therapy with cyclophosphamide and prednisone *Chest* 1991; 99: 143-6.
 138. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, De Soya A, Elborn SJ, Floto AR et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax* 2019; 74(Suppl 1): 1-69.
 139. Kamal YA, Elkhatay H. In patients with localized bronchiectasis, does thoracoscopic lung resection result in improved clinical outcomes compared to open surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2022; 34(3): 478-81.
 140. Caylak H, Genc O, Kavakli K, Gurkok S, Gozubuyuk A, Yucel O et al. Surgical management of bronchiectasis: a collective review of 339 patients with long-term follow-up. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2011; 59(8): 479-83.
 141. Hiramatsu M, Shiraishi Y, Nakajima Y, et al. Risk factors that affect the surgical outcome in the management of focal bronchiectasis in a developed country. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 245-50.
 142. Balci AE, Balci TA, Özyurtan MO. Current surgical therapy for bronchiectasis: surgical results and predictive factors in 86 patients. *Ann Thorac Surg* 2014; 97: 211-17.

SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI Patofizyoloji, Yönetim ve Korunma

143. Mateus SP, Ribeiro-Alves M, Salles REB, Costa W, Costa CHD, Lopes AJ, Bártholo TP, Mafort TT, Tura BR, Rufino R. Mortality and comorbidities in patients with bronchiectasis over a 3-year follow-up. *Medicine (Baltimore)* 2022; 101(52): e32537.
144. Sin S, Yun SY, Kim JM, et al. Mortality risk and causes of death in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Res* 2019; 20: 271.
145. Nigro M, Laska IF, Traversi L, Simonetta E, Polverino E. Epidemiology of bronchiectasis. *Eur Respir Rev* 2024; 33(174): 240091.

PULMONER FUNGAL ENFEKSİYONLAR

Dr. Öğr. Üyesi Merve Ayık Türk

S.B.Ü İzmir Tıp Fakültesi, İzmir Şehir Hastanesi

Giriş

İnvaziv fungal enfeksiyonlar (İFE), özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış veya altta yatan ciddi hastalıklar nedeniyle hastaneye yatırılan hastalar arasında morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Yüksek riskli gruplar; hematopoietik kök hücre nakli, solid organ transplantasyonu, major cerrahi (özellikle mide-bağırsak cerrahisi) uygulananlar, Human Immunodeficiency Virus (HIV), neoplastik hastalıklar, immünsüpresif tedavi alanlar ve prematüre bebeklerdir. *Candida* (%73,4) en sık görülen fungal patojen iken, *Aspergillus* (%13,3) ve diğer mayalar (%6,2) bunu takip eden patojenlerdir (1). Antifungallerin hem tıpta hem de tarımda yaygın kullanımı, antifungal direncinin kazanılmasını büyük ölçüde hızlandırmıştır (2). Mantar enfeksiyonlarının yaygınlığının artması ve antifungal direnci, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) tarafından hazırlanan Antibiyotik Direnci Tehditleri Raporu'nda, mantar patojenlerinin de listelenmesiyle resmi olarak tanınmıştır (3). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Ekim 2022'de 'Öncelikli Mantar Patojenleri' listesini yayınladı ve DSÖ tarafından yayınlanan bu listede *Cryptococcus neoformans* kritik öncelik grubunda 1. sırada iken, *Candida auris*, *Aspergillus fumigatus* ve *Candida albicans* bunu takip eden patojenler oldu (4).

Fungal enfeksiyonların tanı ve tedavisine yönelik önemli gelişmelere rağmen, İFE'lerin önlenmesi, tanısı ve tedavisi hala son derece zordur. İFE'lerin etkili yönetimi, bu enfeksiyonların epidemiyolojisi ve ilişkili risk faktörlerinin tanımlanması, erken tanı ve uygun tedavinin zamanında başlanmasını gerektirmektedir.

Tanı

Mantar enfeksiyonlarında tanı kriterleri, konak faktörleri, klinik belirtiler ve mikolojik kanıtlara dayanmaktadır. Semptomlar spesifik olmamakla birlikte en sık görülen semptomlar, ateş, öksürük, göğüs ağrısı ve nefes darlığıdır. Klinik asemptomatik hastalıktan, solunum yetmezliğine kadar geniş bir spektrumda izlenebilmektedir.

1. Mikroskopik Tanı

Direkt Mikroskop: Klinik örneklerin mikroskopik incelenmesi hızlı, kolay ulaşılabilir ve maliyet etkin bir yöntemdir. En yaygın olarak kullanılan prosedür, mantarların hücre duvarını koruyarak, görülebilir olmasını sağlayan %10-20 potasyum hidroksit kullanımına dayanır. Gomori Metenamin Gümüş veya Periyodik Asit Schiff (PAS) boyası ile boyama yapılmalıdır. Mantar hücre duvarında bulunan bir florokrom bileşiği olan kalkoflor, ultraviyole ışık ile mantarın görünebilirliğini arttırmaktadır (5).

Ayrıca kapsüllü mantarlarda kullanılabilir bir diğer boyama yöntemi de Hint mürekkebi ile boyamadır. Rutin mikrobiyoloji laboratuvarlarında kültürü yapılamayan *Pneumocystis jiroveci* gibi etkenlerin söz konusu olduğu durumlarda, Gomori Metenamin Gümüşü ile boyanma tanı için önemli bir basamak olmaktadır. Solunum örneklerinin mikroskopisi mantar tedavisinin başlatılması için değerli sonuçlar sağlayabilir.

Kültür: Direkt mikroskopiden daha duyarlı olan yöntem, klinik numunelerin kültürüdür. Direkt mikroskopisi negatif olsa dahi, mantar enfeksiyonu şüphesi varsa mutlaka klinik numunenin kültürü yapılmalıdır. Özel besiyerlerinin kullanılmasına ve numunelerin uygun şekilde işlenmesine rağmen mantar elemanlarının kültürde üremesi zordur.

2. Histopatolojik Tanı

Hızlı tanıya olanak sağlamak için bronkoalveolar lavaj (BAL) ve akciğer biyopsileri gibi invaziv örnekleme teknikleri gerekebilmektedir. Çoğu patojen için kültürden mantar izolasyonu tanı için altın standart olmasına rağmen duyarlılığı sınırlıdır ve zaman alıcı olabilir. Doku örnekleri içinde mantar elemanlarının görülmesi, invaziv enfeksiyonun kesin kanıtını sağlayabilir. Fakat ileri solunum yetmezliğinin görüldüğü klinik tablolarda, histopatolojik tanı için numune almak mümkün olmayabilir ve diğer tanısal yöntemlere ihtiyaç duyulabilir.

3. Biyokimyasal Yöntemler

Galaktomannan: Galaktomannan, *Aspergillus*'un bir polisakarit hücre duvarı bileşenidir. Büyüme siklusu sırasında üretilir ve serum düzeyi artar. *Aspergillus* şüphesinde hem serumdan, hem de BAL sıvısından galaktomannan ölçümü yapılabilmektedir (6).

(1→3)-β-D-Glukan (BG): Mantar hücre duvarının bir bileşeni olan BG'nin serumda tespiti, invaziv mantar enfeksiyonlarının (zigomiçes ve kriptokok türleri hariç) teşhisine katkı sağlamaktadır. Çok merkezli bir araştırmada BG'nin 60 pg/mL'nin üzerindeki değerlerinde, testin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %69,9 ve %87,1 bildirilmiştir (7). İnvaziv fungal enfeksiyon şüphesinde tanısal olarak yardımcı olabilecek bir test aracıdır.

Kriptokok Antijeni: Serum ve beyin omurilik sıvısında (BOS) kapsüller polisakarit antijeninin tespiti, hem pulmoner hem de dissemine hastalıkta, *C. neoformans*'ı ve *C. Gattii* tanısında önemli bir rol oynar. BAL' da kriptokok antijeni değerlendirilmiş ve 1.506 BAL örneğinin incelendiği bu çalışmada duyarlılık %71; pozitif prediktif değer 0,59 bulunmuştur (8). BAL sıvısının rutin olarak Kriptokok antijen testi ile incelenmesi önerilmemektedir.

4. Moleküler Teşhis

Nükleik asit bazlı moleküler yöntemler, mantar tanısında kullanılan geleneksel yöntemleri tamamlama ve geliştirme potansiyeline sahiptir ve bunların kullanımı teknolojik gelişmeler ile birlikte artmaktadır. Mantar enfeksiyonunun tanısı için bugüne kadar geliştirilen moleküler testlerin çoğunluğu, klinik örneklerden *Candida*, *Aspergillus* ve *Pneumocystis* 'in tespitine odaklanan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) bazlı analizlerdir. Bununla birlikte, mantar enfeksiyonunu teşhis etmek için moleküler araçların yaygın

kullanımı, test yöntemlerindeki standardizasyon eksikliği nedeniyle şu aşamada sınırlıdır (5).

Kandida

Candida albicans insan mikrobiyotasında yaygın görülen bir mantardır. Sağlıklı bireylerde genellikle zararsız bir kommersal olsa da, bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde *Candida* kolonizasyonu artar ve enfeksiyonlara neden olur. *Candida* enfeksiyonlarının çoğu endojen kökenlidir. En az 15 farklı *Candida* türü insanlarda enfeksiyonlara neden olabilir. Ancak beş patojen en invaziv enfeksiyonlara neden olur: *C. albicans* (%42,1), *Candida glabrata* (%26,7), *Candida tropicalis* (%8,7), *Candida parapsilosis* (%15,9) ve *Candida krusei* (%3,4)'dir (9,10).

C. albicans enfeksiyonlarında makrofajlar, fagositoza ve nötrofil aracılı bağışıklık yanıtı katkıda bulunarak *Candida* enfeksiyonlarına karşı bağışıklıkta önemli bir rol oynarlar. Makrofajlar *C. albicans*'ın maya formunu fagosite edip, reaktif oksijen radikallerinin üretimi ile hücre içi öldürebilmektedir. Fakat *C. albicans*, fagositler tarafından öldürülmeyi önleyecek virülans faktörleri ile fagositler içinde hızlı bir şekilde hif büyümelerini indükler. *Candida* enfeksiyonlarında hifler bağışıklık yanıtından kaçınmada önemli bir formdur. *C. albicans* insan mikrobiyomunda maya formunda bulunurken, mayadan hif formuna geçiş, patojenik forma geçiştir (11). Hifler, fagosite edilemeyecek kadar büyüktür, makrofajlardan kaçışa katkıda bulunur ve konakçı epitelinde büyümeye izin verirler. Ayrıca hifaya özgü bir toksin olan Candidalizin, interkalasyon, geçirgenlik ve gözenekler oluşturarak epitelyal membrana doğrudan zarar verebilir ve sitoplazmik içeriğin zayıflamasına neden olabilir (12). Dimorfizm, biyofilm oluşumu, tigmotropizm, yapışma proteinlerinin ekspresyonu ve hücre dışı hidrolitik enzimlerin salgılanması *C. albicans*'ın patojenitesi ile ilişkili faktörlerdir.

C. albicans'ın diğer önemli bir virülans faktörü biyofilm oluşumudur. Biyofilm kanalları hücrenin besin, hava ve su ile beslenmesini kolaylaştırarak ona yeni "çok hücreli" özellikler kazandırır (13). Biyofilimde bulunan BG'lar antifungal ilaçlara karşı doğrudan sorumlu iken, biyofilmin derin katmanlarında bulunan kükürt içeren amino asitler, hücre metabolizmasından sorumlu genlerin ekspresyonu ile ilişkilidir ve hücrelerin açıklıktan, oksidatif strese kurtulmasını sağlar (14). *C. albicans*'ın biyofilm oluşturmasının tıbbi etkisi, *C. albicans*'ın artan virülansı ile ilişkili olarak artan hastalık mortalitesidir (15).

İnvaziv Kandidiyaz (İK), *Candida* türlerinin dolaşım sistemine geçerek neden olduğu enfeksiyonları tanımlar ve genellikle lokal veya konak savunmasının yetersizliğine bağlı anormal kolonizasyonun sonucudur. İK, tıbbi teknolojinin gelişmesiyle yakından ilişkilidir ve sağlık hizmeti ortamında önemli bir patojen olarak kabul edilmektedir (16). İK, nozokomiyal veya toplum kaynaklı olabilirler. İK enfeksiyonuna katkıda bulunan faktörler, geniş spektrumlu antibakteriyel ajanlara maruz kalma, kortikosteroidler, sitotoksik kemoterapi, diyaliz ve intravasküler kateterlerin uzun süreli kullanımınıdır. Ayrıca nötropeninin sistemik kandidiyaz için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (12).

C. albicans sıklıkla yoğun bakım ünitelerindeki entübe hastaların veya kronik trakeostomisi olan hastaların solunum yollarından izole edilmektedir. Çoğu durumda bu, bir enfeksiyonu değil, hava yollarının kolonizasyonunu yansıtır (17). BAL, pnömونيye doğrulamak ve neden olan patojeni belirlemek için bir tanı aracıdır.

İK tedavisinde Infectious Diseases Society of America (IDSA) rehberine göre başlangıç tedavisi;

Ekinokandinler;

Kasprofungin: yükleme dozu 70 mg, ardından 50 mg/gün,

Mikafungin: 100 mg/gün,

Anidulafungin: yükleme dozu 200 mg, ardından 100 mg/gün önerilir.

Flukanazoller alternatif antifungal ajandır (17). Kandidemisi olan tüm hastalarda tedaviye (ilaç veya rejime bakılmaksızın) son pozitif kan kültüründen sonra 2 hafta daha devam edilmelidir (18).

Pneumocystis jirovecii

Pneumocystis jirovecii, 100 yıldan uzun bir süre önce keşfedilen bir organizma olmakla birlikte, 1988'de mantar enfeksiyonu etkeni olarak yeniden sınıflandırılmıştır (19). Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda virülansı yüksek olup, özellikle bağışıklık sistemini baskılayan tedavilerdeki artış göz önüne alındığında önemini korumaya devam eden fırsatçı bir patojendir (20). *Pneumocystis*'in türüne ilişkin karışıklık, organizmanın kistik ve trofozoit yaşam formlarından kaynaklanmaktadır (19). *Pneumocystis*'in kistik formları akciğerlere ulaşır ve kistlerin parçalanması ile trofozoit form ortaya çıkar. Trofozoit formu, tip I alveoler epitelyuma yapışır ve enfeksiyonlar sırasında en çok bulunan yaşam formudur. Trofozoitlerden yeni kistlerin oluşumu ile yaşam döngüsü devam eder (19). CD4+ T lenfositler ve alveolar makrofajlar, bağışıklık sistemi yeterli olan konakçılarda, her iki yaşam formunun da etkili bir şekilde temizlenmesini sağlar. CD4 + T hücresi, 200 µL'den az olan T lenfosit aracılı immün yetmezliği olan hastalarda, dolaşım sistemindeki T lenfositlerin tükenmesine ve dolayısıyla *Pneumocystis* gelişimine neden olmaktadır. Başta HIV/AIDS olmak üzere, hematolojik maligniteler, kanserler, uzun süreli yüksek doz steroid kullanımı, kök hücre nakli, solid organ nakli ve CD20'ye karşı immünoterapi alan hastalar risk altındaki hasta gruplarını oluşturmaktadır.

Yaygın semptomlar arasında subakut başlangıçlı dispne, öksürük ve ateş yer alır. Klasik radyografik bulgular özellikle iki taraflı, perihiler ve interstisyel infiltrasyonlar iken; bilgisayarlı tomografide (BT), üst loblarda ve santral dominant izlenen, iki taraflı, buzlu cam opasiteleridir. Diğer radyolojik bulgular konsolidasyonlar, kistik değişiklikler, lineer-retiküler opasiteler, tek veya çoklu nodüllerdir.

Pneumocystis'in kültürünün yapılamaması nedeniyle, trofozoit veya kistik formun doğrudan görüntülenmesi tanı için altın standart olmaya devam etmektedir (21). HIV negatif hastalarda ve *Pneumocystis* kemoprofilaksisi alan hastalarda, mantar yükleri düşük olduğundan, mikroskopik tanı hatalı negatif sonuç verebilir. *Pneumocystis* pnömonisinde

serum laktat dehidrogenaz yüksekliği eşlik etse de tanı için spesifik değildir. Tanıda HIV hastalarında düşük nötrofil sayıları ile birlikte mikroorganizma yükünün fazla olması nedeniyle, indükte balgamın duyarlılığı artabilmektedir. İndükte balgamın negatif olduğu durumlarda bronkoskopi ile BAL yapılmalıdır (22). BAL sıvısının mikroskopik incelemesi ya da BAL sıvısından yapılan PCR testi tanısal olabilmektedir. Fakat klinik olarak bronkoskopi uygulanamayan hastalarda non-invaziv diğer tanısal araçlar arasında nazofarigeal aspirattan ve ağız yıkama sıvısından PCR çalışılmasıdır. Bir meta-analizde nazofarigeal aspiratın duyarlılığı %89 (%95 GA %80-96) ve özgüllüğü %98 (%95 GA %93-%100); ağız yıkama sıvısının ise duyarlılığı %77 (%95 GA %66-%85) ve özgüllüğü %94 (%95 GA %90-%96) bulunmuştur (23). Nazofarigeal aspirat ve ağız yıkama sıvısının *Pneumocystis* teşhisini desteklemekte faydalı olabilir, ancak negatif bir sonuç, semptomatik hastalarda *Pneumocystis* tanısını kesin bir şekilde dışlayamayacağı akılda bulundurulmalıdır. Ayrıca *Pneumocystis* yalnızca solunum yolunda bulunmayabilir, hastalığın siddeti ile ilişki olarak serumda da DNA'sının tespiti için PCR analizleri yapılabilmektedir. Şu aşamada sonuçlar çalışmalarda farklılık gösterse de *Pneumocystis* 'in antijen ve antikor aracılı olarak tespiti umut vericidir ve bu konudaki gelişmeler devam etmektedir (22).

HIV'li tüm hastalara, CD4 + sayısı, 200 hücrenin altına düştüğünde profilaktik tedavi uygulanmalıdır. Ayrıca *Pneumocystis* açısından risk altındaki gruplara profilaksi uygulanması National Comprehensive Cancer Network (NCCN) tarafından da önerilmektedir (24). Profilaktik tedavi trimetoprim-sülfametoksazol, dapson, atovakuon ve pentamidini içerebilir; tercih edilen birincil profilaktik tedavi ise trimetoprim-sülfametoksazoldür (25). *P. jirovecii* tedavisinde de birincil olarak önerilen ajan trimetoprim-sülfametoksazoldür. HIV'li hastalarda önerilen tedavi süresi 21 gün iken (26), HIV dışı immün baskılanma durumlarında tedavisinin en az 14 gün süre verilebileceği ve bu sürenin uzatılabileceği bildirilmiştir (27). *P. jirovecii* tedavisinde ağır solunum yetmezliği olan seçilmiş vakalarda tedavide ek kortikosteroidlerin kullanılabileceğine ilişkin kanıtlar olmakla birlikte doz, süre ve hangi hastalarda kullanılabileceğine ait sorular devam etmektedir. Yine tedavide ekinokandinlerin kullanımı ya da özel popülasyonlarda (ileri yaş, spironolakton ve/veya renin-anjiyotensin-aldosteron inhibitörleriyle eş zamanlı tedavi görenler ve kronik böbrek yetmezliği hastaları) düşük doz trimetoprim-sülfametoksazol kullanımı ile ilgili de çalışmalar devam etmektedir (28).

Aspergillus

Aspergillus, toprakta, tarım alanlarında, ev tozlarında, inşaat malzemelerinde, çürüyen bitki örtüsünden izole edilebilen, yaygın olarak bulunan filamentli bir mantardır. Mantar sporları salındıktan sonra, konidial hidrofobik dış katman, bu türün hayatta kalmasında önemli bir rol oynar ve dış ortam etkenlerine karşı koruma sağlar. Böylece sporlar aylarca canlı kalabilmektedir. Aspergillus sporlarının her yerde bulunmaları nedeniyle inhalasyon yoluyla akciğerlere girer ve sağlıklı bir konakçıda hastalığa neden olmadan mukosilyer aktivite ve fagositoz yolu ile temizlenir. Bununla birlikte bağıışıklık durumuna ve diğer risk faktörlerinin varlığına bağlı olarak, kronik pulmoner aspergilloz, invaziv

pulmoner aspergilloz ve aşırı duyarlılık reaksiyonları dahil olmak üzere geniş bir hastalık yelpazesine neden olabilirler.

1. Akut İnvaziv *Aspergillus* Enfeksiyonları:

İnvaziv Pulmoner Aspergilloz (İPA): Bağışıklık sistemi baskılanmış hasta grubunda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Önemli risk faktörleri arasında uzun süreli nötropeni veya bozulmuş nötrofil fonksiyonu, immünsüpresif ilaç kullanımı ve CD4 T hücre sayısının $100/\mu\text{L}$ 'nin altında olmasıdır. *Aspergillus fumigatus*, İPA vakalarında en sık rastlanan tür olup, bunu *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus niger* ve *Aspergillus terreus* takip etmektedir.

Mantar hifleri akciğerde enfeksiyona ve inflamasyona neden olmaktadır. Nötropenik hastalarda mantar hifleri kan dolaşımına geçebilir (anjio-invazyon), hemorajik enfarktüs ve nekroza neden olabilmektedir (29). Enfeksiyonun progressif davranışı, özellikle hematolojik maligniteler gibi, nötropenik hastalarda daha sıklıkla görülmektedir. Nötropenik olmayan bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda hifler dokuya nüfuz eder ancak genellikle anjio-invaziv hale gelmez (30). İnfluenza ve COVID-19 ilişkili pulmoner aspergilloz gibi viral pnömoni ile koenfeksiyonu, bağışıklık sistemi korunmuş hastalarda da görülebilmektedir (31).

Mikroinfarktlar nedeniyle, plöretik göğüs ağrısı ve hemoptizi görülebilen semptomlar arasındadır. Geleneksel anti-bakteriyel tedaviye dirençli bronkopnömoni, nedeni bilinmeyen ateş gibi klinik durumlarda İPA şüphesi var ise ince kesitli BT önerilen görüntüleme yöntemidir (32; 33). Hemopitizi varlığında ya da anjio-invaziv İPA şüphesinde toraks BT anjiyografi çekilebilir (33). İPA'da görülebilen radyolojik bulgular; anjiyoinvaziv aspergillozun klasik BT bulgusu, buzlu cam halesi ile çevrelenmiş, >1 cm makronodül(ler) (halo işareti), plevral tabanlı kama şeklindeki konsolidasyon alanları, alveoler konsolidasyonlar, kitle imajı, kavite, buzlu cam dansiteleri ya da plevral sıvıdır.

Tanıda solunum yolu metaryalinin hem mikroskopisi hem de kültürü önerilmektedir (33). Diğer tanı prosedürleri arasında erken dönemde, uygun hastada BAL yer alır. İPA tanısı için altın standart, pozitif bir *Aspergillus* kültürü ile birlikte histopatolojide dallanan hifler ve anjiyoinvazyonun doğrudan görüntülenmesidir (34). Ne yazık ki histopatolojik tanı, hastalığın şiddeti ve kanama riskine bağlı olarak çoğu zaman mümkün olmayabilir. IDSA rehberinde klinik laboratuvarlarda, moleküler araçlar daha yaygın olarak kullanılına kadar, eş zamanlı histopatolojik/sitolojik ve kültür incelemesi için yeterli miktarda doku ve sıvı örneklerinin gönderilmesi önerilmektedir (32). PCR bazlı teknikler, serum ve BAL örneklerinde *Aspergillus* DNA'sının tespit edilmesine ve miktarının belirlenmesine olanak sağlar. Serum *Aspergillus* PCR'nin tek numunede %80,5'lik bir duyarlılığa ve %78,5'lik bir özgüllüğe sahip olduğu rapor edilmiş; ancak hastalığı tanımlamak için ardışık 2 pozitif test sonucu gerektiğinde duyarlılık %58,0'a düşerken, özgüllük %96,2'ye yükselir (35). İPA tanısında PCR testlerinin vaka bazında bireysel olarak ve hastaların tanısında dikkatli bir şekilde kullanılması; bu testlerin sonuçlarının ise diğer tanı yöntemleri ve klinik bulgularla birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (32). Serum ve BAL örneklerinden

gönderilen galaktomannan testi, spesifik hasta grubunda İPA tanısı için destekleyici bir biyobelirteçtir.

Avrupa kanser/mikoz araştırma ve tedavi çalışma grubu tarafından İPA tanı kriterleri geliştirilmiştir (36). Buna göre tanı kriterleri aşağıda sıralanmıştır.

EORTC/MSGERC kriterleri

1. Kanıtlanmış İnvaziv Pulmoner Aspergilloz

Steril materyalin mikroskopik analizi: İğne aspirasyonu veya steril biyopsi ile hiflerin görüldüğü bir örneğin histopatolojik, sitopatolojik veya doğrudan mikroskopik incelemesi.

Steril materyal kültürü: Akciğer biyopsisi ile elde edilen bir örnekte Aspergillus'un kültürde üremesi.

Olası İnvaziv Pulmoner Aspergilloz (üç kriterin tümü karşılanmalıdır)

1. Konakçı faktörleri (aşağıdakilerden biri)

- Yakın zamanda 110 gün boyunca nötrojeni öyküsü (<500 nötrofil/mm³)
- Allojenik kök hücre nakli
- 13 hafta boyunca ortalama minimum 0,3 mg/kg/gün prednizon eşdeğeri dozda uzun süreli kortikosteroid kullanımı
- T hücresi immünstüpresanlarıyla tedavi
- Kalıtsal ciddi bağışıklık yetersizliği

2. Klinik özellikler (BT'de aşağıdaki üç belirtiden biri)

- Hale işareti olan veya olmayan yoğun, iyi sınırlı lezyon(lar)
- Hava hilal işareti
- Kavite

3. Mikolojik kriterler (aşağıdakilerden biri)

- Balgam, BAL sıvısı ve bronş fırçası ile mantar elemanlarının varlığını gösteren testler (sitoloji, doğrudan mikroskopi veya kültür)
- Dolaylı testler (antijen veya hücre duvarı bileşenlerinin tespiti): plazma, serum veya BAL sıvısında galaktomannan antijeni tespiti

Alternatif Klinik Algoritma

Varsayılan invaziv pulmoner aspergilloz (dört kriterin tümü karşılanmalıdır)

1. Aspergillus pozitif alt solunum yolu örneği kültürü (= giriş kriteri)

2. Uyumlu belirti ve semptomlar (aşağıdakilerden biri)

- En az 3 günlük uygun antibiyotik tedavisine dirençli ateş

SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI Patofizyoloji, Yönetim ve Korunma

- Antibiyotik kullanırken ve görünürde başka bir neden olmaksızın en az 48 saatlik bir ateşsiz dönemden sonra tekrarlayan ateş
 - Plöretik göğüs ağrısı
 - Plöretik sürtünme sesi
 - Nefes darlığı
 - Hemoptizi
 - Uygun antibiyotik tedavisine ve solunum desteğine rağmen kötüleşen solunum yetmezliği
3. Akciğer grafisi veya bilgisayarlı tomografi taraması ile anormal tıbbi görüntüleme
4. 4a veya 4b
- 4a. Konakçı risk faktörleri (aşağıdaki koşullardan biri)
- Yoğun bakım ünitesine kabul öncesinde veya sırasında nötropeni (mutlak nötrofil sayısı $<500/\text{mm}^3$)
 - Sitotoksik ajanlarla tedavi edilen altta yatan hematolojik veya onkolojik malignite
 - Glukokortikoid tedavisi (prednizon eşdeğeri, >20 mg/gün)
 - Konjenital veya edinilmiş immün yetmezlik
- 4b. Yarı kantitatif Aspergillus; BAL sıvısının (+ veya ++) pozitif kültürü, bakteri üremesi yok ve dallanan hifleri gösteren pozitif sitolojik smear ile birlikte

Aspergillus Solunum Yolu Kolonizasyonu

Varsayılan İPA tanısı için gerekli ≥ 1 kriter karşılanmadığında vaka Aspergillus kolonizasyonu olarak sınıflandırılır.

İPA tedavisinde önerilen birinci basamak tedavi varikonazoldür. Alternatif tedaviler arasında lipozomal Amfoterisin B, izavukonazol veya Amfoterisin B'nin diğer lipid formülasyonları yer alır. Ekinokandinler birincil basamak tedavi olarak önerilmemektedir. Azol ve polien antifungallerin kontrendike olduğu durumlarda ekinokandinler (mikafungin veya kaspofungin) kullanılabilir. Kanıtlanmış İPA'sı olan seçilmiş hastalarda vorikonazol ve ekinokandin ile antifungal tedavi kombinasyonu düşünülebilir. İPA tedavisinde süre en az 6-12 hafta önerilmektedir. Aspergilloz tanısını takiben kemoterapi/transplantasyon gibi immünsüpresif tedaviye ne zaman devam edileceğine dair karar, multidisipliner olarak verilmelidir. Başarılı bir şekilde tedavi edilen ve daha sonra immünosupresyona ihtiyaç duyan İPA hastalarında, nüksü önlemek için ikincil profilaksi başlatılmalıdır (32).

İnvaziv Trakeobronşiyal Aspergilloz

İPA'nın nadir fakat farklı bir klinik görünümüdür ve trakeada ülseratif ve ileri aşamalarında yaygın psödomembranöz lezyonlara neden olur (37). Spesifik klinik semptomların ve

radyolojik bulgularının olmaması nedeniyle teşhisi zordur ve tanı bronkoskopik bakıda lezyonların görülmesi ve patolojik materyelin histopatolojik incelenmesi ile konulur. Bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde, yoğun immünsüpresyona sekonder ve aynı zamanda mantar sporlarının inhalasyonu sonrası mukosilyer klirensin yetersizliğine bağlı ortaya çıkar (38). Bronkoskopik bakıda trakeal ya da bronşiyal ülserasyonlar ya da trakeal plaklar görülür (37). Ayrıca bronkomalezi, trakeal stenoz ve anastomoz rüptürüne de neden olabilmektedir (38). Hastaların hızlı tanınıp, tedavinin erken dönemde başlanması önemli bir prognostik araçtır.

Tedavi mukoid impaksiyonun bronkoskopik olarak çıkarılmasını içerir. İnvaziv hastalık olasılığının ortadan kaldırılamadığı immün sistemi baskılanmış hastalar için, tedavide azoller önerilmektedir (32). Akciğer nakli alıcılarında anastomoz rüptürü riski nedeniyle tüm hastalarda sistemik antifungal tedavi önerilmektedir. Akciğer transplantasyonu ile ilişkili hava yolu iskemisi nedeniyle iskemik reperfüzyon hasarı durumunda ise tedaviye ek Amfoterisin B'nin inhale kullanımı önerilmektedir (32). Antifungal tedavinin süresi en az 3 ay veya trakeobronşiyal aspergilloz tamamen ortadan kalkana kadar (hangisi daha uzunsa) olmalıdır (32).

2. İnvaziv Olmayan Enfeksiyonlar:

Kronik Pulmoner Aspergilloz (KPA)

Mantar hiflerinin, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), akciğer tüberkülozu, tüberküloz dışı mikobakteri, kistik fibroz, bağ dokusu hastalığı, bronşektazi, radyoterapi gibi nedenlerle oluşan kavite duvarlarına yerleşimi ile ilişkili klinik bir terimdir. Bu durumu predispoze eden faktörler arasında diyabet, alkolizm, yetersiz beslenme, ileri yaş, HIV enfeksiyonu, kortikosteroidlerin veya diğer orta derecede bağışıklık sistemini baskılayan ajanların uzun süreli kullanımı gibi faktörler yer almaktadır. KPA, tüberküloz prevelansı yüksek ülkelerde, sıklıkla akciğer tüberkülozu sonrasında görülmekte olup; tüberküloz prevelansının düşük olduğu ülkelerde ise sıklıkla KOAH ile birlikte görülmektedir.

KPA tanısı sıklıkla, hastanın önceden var olan akciğer hastalığının üzerine atipik semptomların eklenmesiyle ortaya çıktığı için kolayca gözden kaçabilir.

KPA; Aspergilloma, Kronik Kaviter Pulmoner Aspergilloz (önceden kompleks aspergilloma olarak adlandırılıyordu), Kronik Fibrozan Pulmoner Aspergilloz, Aspergillus Nodülü, Subakut İnvaziv Pulmoner Aspergilloz (önceden kronik nekrotizan pulmoner aspergilloz olarak adlandırılıyordu) olarak alt klinik formlara ayrılmıştır (39). Torasik görüntülemelerde Aspergilloma, neredeyse tamamen mantar hifalarından ve hücre dışı matriksten oluşan bir mantar topunun morfolojik görünümüdür (39). Aspergillus nodülü hariç tüm KPA formlarında bulunabilir.

- **Tek (basit) pulmoner aspergilloma:** Tek bir akciğer kavitesinde, tek bir mantar topudur. Klinik bulgular ya azdır, ya da hiç yoktur. Aspergillus spesifik klinik bulgular ya da mikrobiyolojik kanıtlar saptansa dahi, yapılan radyolojik izlemlerde progresyon izlenmemiştir (39).

- Kronik kaviter pulmoner aspergilloz: Mantar topu içeren ya da içermeyen bir veya daha fazla akciğer kavitesi ile karakterize KPA'nın en yaygın formudur (40). Kronik (>12 hafta) solunum semptomları, en az 3 aylık gözlem süresi boyunca önemli pulmoner ve/veya sistemik semptomlar ve belirgin radyolojik progresyon (yeni kaviteler, artan perikaviter infiltrasyon veya artan fibrozis) ve bir veya daha fazla altta yatan akciğer hastalığı olan bir kişide mikrobiyolojik/serolojik kanıt gerektirir (29,39).
- Kronik fibrozan pulmoner aspergilloz: Kronik kaviter pulmoner aspergilloz'un, akciğerin en az iki lobunda görülen fibrozisin eşlik ettiği komplike formudur. Fibrozise kaviter görünüm ya da aspergilloma da eşlik edebilir. Aspergillusun mikrobiyolojik veya serolojik testlerle kanıtlanması gerekmektedir (39).
- Aspergillus nodülü: Aspergillus nodülü, genellikle kavite oluşturmeyen ve dokuya invaziv olmayan bir veya daha fazla nodülün (<3 cm) görüldüğü KPA formudur. Genellikle akciğer rezeksiyonlarından sonra karşılaşılan post-hoc bir tanıdır (29). Tüberküloz, akciğer kanseri, koksidioidomikoz ve diğer tanıları taklit edebilir ancak kesin tanı için histolojiye ihtiyaç vardır (39).
- Subakut invaziv aspergilloz: Genellikle hafif düzeyde bağışıklığı baskılanmış bireylerde ortaya çıkar, klinik ve radyolojik olarak kronik kaviter pulmoner aspergilloz ile benzer görümdedir; ancak farklı olarak hızlı progresyona (1-3 ay) sahip invaziv aspergillozdur. Mikrobiyolojik olarak özellikle kanda (veya solunum sıvılarında) Aspergillus galaktomannan antijeninin pozitif olması ile İPA ile benzer özellikler gösterir fakat İPA'dan daha yavaş bir klinik seyir izlenmektedir.

KPA tanısı kronik solunumsal semptomlar (>12 hafta), toraks radyolojisinde KPA ile uyumlu mantar topu bulunan veya bulunmayan bir veya daha fazla kavite veya nodüller ve Aspergillusun solunum veya kandan elde edilen örneklerden doğrudan veya dolaylı olarak kanıtlanması ile konulmaktadır. KPA tedavisinde triazololler (varikanazol, itrakanazol ve posakanazol) kullanılmaktadır. KPA'yı oral triazol tedavisi ile tedavi etme kararı, hastanın hastalık klinik fenotipine ve cerrahi tedaviye uygunluğuna bağlıdır (39). Genel bir öneri olarak ayaktan oral triazol tedavisi, ilerleyici ve/veya semptomatik KPA vakalarında bir miktar terapötik fayda sağlamaktadır. İntravenöz tedaviler ise ilerleyici hastalığı olan, triazolere karşı intoleransı olan veya triazol direnci olan hastalarda kullanılabilir. İntravenöz tedavide tercih edilen strateji, indüksiyon aşaması ve ardından antifungal ilaçlarla oral idame tedavisinin devamıdır. Subakut invaziv aspergilloz tedavisi İPA ile benzerdir. Tedavi süresi ise genellikle önerilen süre 4-6 aydır (39,41).

3. Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları:

Alerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA)

ABPA, *A. fumigatus* alerjenlerine karşı tip I ve III aşırı duyarlılık reaksiyonları sonucu gelişen, IgE aracılı reaksiyonun tetiklendiği, astım ve kistik fibrozis gibi kronik solunumsal hastalıklarda prevelansın arttığı bir aspergilloz formudur. Semptomların öksürük, ateş, halsizlik gibi non-spesifik olması nedeniyle ayırt edilmesi zor olabilmektedir. Tedavi edilmediğinde ABPA, kronik fibrotik akciğer hastalığına yol açabilir. Radyolojik olarak

santral dominant bronşektazi ve bronş içi mukus plakları görülebilmektedir. ABPA tanısı için 1977 yılında 8 majör ve 3 minör kriterden oluşan Rosenberg-Patterson tanı kriterleri (42) ve 2013 yılında International Society for Human and Animal Mycology-Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis (ISHAM-ABPA) tarafından yeni kriterler yayımlanmıştır (43). Japonya Tıbbi Araştırma ve Geliştirme Birliği tarafından ise 2021 yılında 10 bileşenli yeni tanı kriterleri geliştirilmiştir (44). Buna göre tanıda:

- Astım öyküsü ya da semptomlarının varlığı,
- Periferik kan eozinofilisi (>500 hücre/mm³),
- Yüksek serum IgE (≥ 417 IU/mL) değeri,
- Aspergillus karşı deri testinde pozitiflik veya filamentöz mantarlar için spesifik IgE yüksekliği,
- Filamentöz mantarlar için presipitan antikor veya spesifik IgG'nin varlığı,
- Balgam kültürlerinde veya BAL'da filamentöz mantar üremesi,
- Bronşiyal mukus tıkaçlarında mantar hüflerinin varlığı,
- BT' de santral bronşektazi,
- BT/bronkoskopi ya da geçmiş öyküsüne göre santral bronşlarda mukus tıkaçı varlığı,

BT' de bronşlarda yüksek atenuasyonlu mukus varlığı olarak tanımlanmış ve 6 veya daha fazlasının varlığı tanısal olarak değerlendirilmiştir (44).

Tedavide kortikosteroid, itrakanozal/varikanazol ya da seçilmiş vakalarda omalizumab kullanılabilir.

Kriptokok

Cryptococcus neoformans ve *Cryptococcus gattii*, doğada bulunan kapsüllü, patojenik maya türleridir. En güncel sınıflandırma sistemine göre, *Cryptococcus* cinsi yedi türe ayrılmaktadır (45). Bu mantar sıklıkla kuş dışkıyla kontamine toprakta, özellikle güvercin, hindi ve tavuklara ait ortamlarda izole edilmiştir.

C. neoformans enfeksiyonları genellikle bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde görülürken, *C. gattii* enfeksiyonları çoğunlukla immün sistemi sağlam bireylerde rapor edilmektedir (46).

Riskli gruplar arasında HIV enfeksiyonu olan bireyler, kemoterapi veya immünoterapi alan hastalar, solid organ transplantasyonu geçirenler ve diğer immünsüpresif durumlara sahip kişiler yer almaktadır (2).

Enfeksiyon, genellikle solunum yoluyla alınan mantar hücrelerinin alveollere ulaşmasıyla başlar. Bu hücreler alveolar makrofajlar tarafından fagosite edilir. Eğer konağın bağışıklık yanıtı yeterliyse, mantar hücreleri hücre içi mekanizmalarla ortadan kaldırılır. Ancak immün yanıtın yetersiz olduğu durumlarda, *Cryptococcus* makrofajlar içinde çoğalabilir veya kan dolaşımına geçerek diğer organlara yayılabilir. Özellikle kan-beyin bariyerini

aşarak merkezi sinir sistemini tutabilir (47). Çeşitli organ tutulumlarıyla değişken klinik prezentasyonlar gösterebilir. Latin Amerika'da HIV ile enfekte bireylerde yapılan bir otopsi çalışmasında, nörokriptokokkoz olgularının çoğunda çoklu organ tutulumu ve yaygın hastalık formu saptanmıştır (48).

C. neoformans, fagositlerin içinde hayatta kalabilen ve büyüeyebilen fakültatif bir hücre içi patojendir (49) *Cryptococcusun* birçok virülans faktörü ortaya çıksa da önemlileri, fagositozu bozan polisakkarit kapsül, melanin üretimi ve hücre dışı enzimlerin salgılanmasıdır (50). HIV/AIDS hastalarından alınan monosit türevli makrofajlar, sağlıklı bireylere kıyasla, *C. neoformans*'ın daha yüksek fagositoz etkinliğinin yanı sıra daha fazla hücre içi mantar büyümesi sergilemiştir (51).

Pulmoner kriptokokkoz, farklı klinik ve radyolojik formlarda ya da bunların kombinasyonları şeklinde ortaya çıkabilir. İmmün sistemi sağlam bireylerde genellikle lokalize lezyonlar (kitleler veya nodüller) baskınken; immün sistemi baskılanmış hastalarda interstisyel infiltrasyonlar ve yaygın opasiteler ön plandadır.

En sık gözlenen radyolojik bulgular aşağıda sıralanmıştır (52):

- A) Tek taraflı veya iki taraflı nodüller: Bu, en sık görülen radyolojik bulgudur, iyi tanımlanmış ve kalsifiye olmayan, tek veya multiple, nadiren kavitasyonla birlikte görülebilmektedir. Nodüller tipik olarak subplevral konumdadır ve çapları 0,5 ila 4,0 cm arasında değişebilir, daha sık olarak immün sistemi yeterli konakçıda görülebilmektedir.
- B) Tek taraflı veya iki taraflı interstisyel infiltrasyonlar: İmmün sistemi baskılanmış hastalarda tanımlanır.
- C) Tüberküloza benzer miliyer patern
- D) Plevral efüzyon: Hem bağışıklığı yeterli, hem de bağışıklığı baskılanmış hastalarda tanımlanmış olup, pulmoner kriptokokkoz vakalarının %10'undan daha az bir sıklığa sahiptir.
- E) Hiler ve mediastinal adenopati: Tüberkülozda tanımlanan primer komplekse benzer. Üst lob supraklaviküler lenf düğümlerinin tutulumuyla Pancoast tümörünü taklit edebilir (53).

CD4 hücre sayısı <100 hücre/mm³ olan tüm HIV pozitif yetişkinlerin antiretroviral tedavi (ART) başlamadan önce kriptokok antiijeni açısından taranması önerilmiştir (54). Kriptokok antiijeni pozitif çıkan tüm bireylere profilaktif antifungal tedavi (yetişkinler için flukonazol 800 mg/gün, iki hafta süreyle) verilmeli, ardından tedavide olduğu gibi konsolidasyon ve idame flukonazol tedavisi uygulanmalıdır (54).

Kriptokok enfeksiyonunun yönetimi; konağın immün durumu, tutulan organlar ve klinik tabloya göre değişkenlik gösterir. Klinik prezentasyonlar, bağışıklık sistemi sağlam bireylerde akciğerle sınırlı enfeksiyon, HIV pozitif bireylerde akciğer tutulumu, bağışıklığı yeterli bireylerde meningoensefalit, HIV ile ilişkili meningoensefalit ve yaygın hastalık olmak üzere beş ana kategoriye ayrılmıştır (52).

Meningeal olmayan lokalize hastalıkların optimal tedavisine yönelik klinik çalışma verileri sınırlıdır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yayınlanan uzman görüşlerine göre, meningeal olmayan lokalize hastalığın tedavisinde şu tedavi protokolü önerilmektedir: İlk iki hafta boyunca günde 800 mg flukonazol, ardından sekiz hafta boyunca günde 400 mg flukonazol ve sonrasında idame tedavi olarak günde 200 mg flukonazol (54, 55).

Günümüzde cerrahi rezeksiyon, aşağıdaki özel durumlar dışında rutin olarak önerilmemektedir (56):

- Klinik tedaviye yanıt vermeyen psödötümöral lezyonlar
- Drenaj veya dekortikasyon gerektiren yoğun ve eksüdatif plevral efüzyon vakaları

Mukormikoz

Mucorales takımını içeren Zygomycetes sınıfına ait mantarların neden olduğu enfeksiyonu ifade eder. Mucorales takımına ait mantarlar, Rhizopus, Mucor ve Lichtheimia (eski adıyla Absidia) türleri, mukormikozise neden olan Mucorales takımının en yaygın üyeleridir ve tüm vakaların >%90'ını oluşturur (57). Bu organizmalar genellikle toprakta ve çürüyen bitki örtüsünde bulunur, hızla büyür ve solunduğunda mukormikozise (MCR) yol açabilecek sporları kolayca salar. Çevreden sporların solunması, en yaygın iki hastalık belirtisi olan rino-orbital/serebral, sinopulmoner MCR'ye neden olur. MCR doku tahribatına neden olur, oldukça anjioinvazivdir ve sıklıkla arteriyel ve venöz tromboza, ardından iskemik veya hemorajik enfarktüse neden olur.

İnhale Mucorales sporlarına karşı bağışıklık yanıtta ilk basamak alveolar makrofajlardır. Alveolar makrofajlar, Mucorales hifalarına yapışabilmelerine ve onlara oksidatif ve oksidatif olmayan mekanizmalarla zarar verebilmelerine rağmen, fagositlenmiş Mucorales sporlarını öldüremezler. Mucorales sporlarının yüzeylerinde bulunan melanin fagositozun inhibisyonu yoluyla fagozom olgunlaşmasını durdurabilmektedir (58). Rhizopus delemar enfeksiyonunu değerlendiren bir çalışmada konakçı epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) sinyalinin, enfeksiyon sırasında aktive edildiği tespit edilmiştir (59). EGFR aktivasyonunun Mucorales tarafından indüklenmesi kritik bir yol olarak tanımlanmaktadır ve gefitinibin tedaviye eklenmesi pulmoner MCR tedavisinde faydalı olabileceği öne sürülmektedir (60).

MCR'nin mikotoksinin adı "mukorisin"dir ve pulmoner MCR'li bir hastanın akciğer dokusunda mukorisin ekspresyonu tespit edilmiştir (61). Hematolojik maligniteler, hematopoietik kök hücre ve solid organ nakli, kötü kontrollü diyabet, uzun süreli kortikosteroid kullanımı, vorikonazol ile antifungal profilaksi, aşırı demir yükü ve deferoksamın ile şelasyon tedavisi, invazif MCR riskini arttıran faktörlerdir (62). Mucorales'in konakçıda hayatta kalması için demir çok önemlidir ve konakçıda serum serbest demir seviyelerinin artması, Mucorales'in invaziv bir enfeksiyon üretme yeteneğini artırabilmektedir (63). Solid organ transplantasyonunda ve nötropenide pulmoner MCR enfeksiyonunda mortalite oranı %51 bulunmuştur (64).

Klinik ve radyolojik bulguların nonspesifik olması erken tanıyı zorlaştırmaktadır. Ayrıca, bu hastalığı tanımlayacak hiçbir biyobelirteç yoktur. Tanıda kültür genellikle %55-70

oranında negatiftir; immünohistokimyasal yöntemler MCR enfeksiyonunu, diğer mantar enfeksiyonlarından ayırmak için kritik öneme sahiptir. Enfeksiyonun erken tanınması ve tedavisi, anjiyoinvazyondan ve nekrozun yaygın hale gelmesinden ve enfeksiyonun diğer organlara yayılmasını önlemede kritik öneme sahiptir (65). Mucorales aktivitesine sahip sistemik antifungaller: amfoterisin B (lipit formülasyonları dahil) ve posakonazoldür (66).

Histoplazma

Kuzey Amerika (özellikle Ohio ve Mississippi Nehri vadilerinde), Latin Amerika, Afrika, Avustralya ve Asya'da endemik olan, termal olarak dimorfik bir mantardır. Endemik bir mikozdur, ancak mantarın coğrafi dağılımı genişlemektedir (34). Mantar en çok toprakta, kuş ve yarasa gübresiyle zenginleştirilmiş topraktan elde edilmiştir. Histoplasma, makrofaj içerisine girdikten sonra reaktif oksijen ve nitrojen türlerinden kaçır ve aynı zamanda fagozom asitleşmesini ve fagolizozomal füzyonu da engelleyebilir. Katalaz B olarak da bilinen M antijeni, konağın savunma mekanizmalarından kaynaklanan oksidatif strese karşı koyar (67). Enfeksiyon primer olarak solunum sistemini etkiler; histoplazmoz, akut grip benzeri akciğer hastalığı, kronik kaviter akciğer hastalığı veya ilerleyici dissemine form olarak ortaya çıkabilir (68). Mikroskopik tanıda yüzeydeki gemi dümeni benzeri çıkıntılar büyük ölçüde *Histoplasma capsulatum*'u düşündürür, ancak bunlar Sepedonium cinsinin mantarlarında da görülebilirler (69).

Akut/Subakut Histoplazoz: Virülen suşlara maruz kalanlar veya bağışıklık sistemi zayıflamış bireylerde semptomatik hastalık geliştirebilmektedir. Mikrokonidyumun solunmasından 7 ila 21 gün sonra ateş, halsizlik, baş ağrısı, halsizlik, kuru öksürük gibi semptomlar görülebilmektedir. Akciğer grafisinde tipik olarak hiler ve mediastinal adenopati ile ilişkili olabilen yaygın yamalı opasiteler veya interstisyel infiltrasyonlar ortaya çıkar. Hafif hastalıkta klinik bir aydan uzun süreli devam ediyorsa tedavi önerilir. Orta ve şiddetli akut pulmoner histoplazmoz olan hastalarda, Lipid Amfoterisin B (1-2 hafta boyunca intravenöz olarak günde 3,0-5,0 mg/kg) ve ardından itrakonazol (3 gün boyunca günde 3 kez 200 mg ve ardından günde iki kez 200 mg, toplam 12 hafta) tavsiye edilir (70).

Kronik Kaviter Pulmoner Histoplazmoz: Histoplazmozlu hastaların %2-8'inde ortaya çıkabilir. İleri yaş, erkek cinsiyet, beyaz ırk, altta yatan immünsupresyon ve KOAH ile ilişkilendirilmiştir (71). Semptomlar akciğer tüberkülozuna benzer; hastalarda öksürük, kilo kaybı, anoreksi, balgam miktar ve pürülans artışı, ateş, gece terlemesi ve hemoptizi gibi semptomlar görülür. Radyolojisinde tüberküloza benzer ve üst loblarda dominant kaviter lezyonlar görülebilmektedir. Solunum sekresyonlarının kültürü ile tanısal oran düşüktür ve bronş lavajı ile bu oran artırılabilir. BAL sıvısında veya idrarda histoplazma antijeni tespit edilebilmektedir (72). Tedavide İtrakonazol 3 gün boyunca günde 3 kez 200 mg ve ardından en az 1 yıl boyunca günde bir veya iki kez önerilmektedir (70).

Progressif Dissemine Form: Progresif dissemine histoplazmoz, en az 3 haftalık gözlem sonrasında düzelmeyen ve radyografik bulgular ve/veya akciğer dışı dokuların tutulumuna

ilişkin kanıtlarla birlikte olan klinik bir form olarak tanımlanmaktadır (70). Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar, bağışıklık sistemi yeterli olan hastalarla karşılaştırıldığında ilerleyici dissemine histoplazmoz gelişme riski en az 10 kat daha yüksek bulunmuştur (73). Akciğer görüntülemesinde yaygın miliyer tip retikülonodüler infiltrasyonlar görülebilir. Hepatosplenomegali, ekstrapulmoner lenfadenopati, kranial sistem lezyonları ve cilt tutulumları eşlik edebilen ekstrapulmoner tutulum bölgeleridir. Laboratuvar analizinde sitopeni, hepatik enzim ve laktat dehidrojenaz yüksekliği görülebilmektedir. Tedavide ciddi hastalıkta, genellikle 1-2 hafta süre ile klinik stabilizasyon sağlanana kadar, intravenöz Lipozomal Amfoterisin B verilmeli ve ardından itrakonazol monoterapisi uygulanmalıdır. Hafif-orta şiddetli hastalığı olan hastalarda tedavi, itrakonazol monoterapisi ile yapılabilir ve en az 1 yıl boyunca ve tüm klinik bulgular düzelene kadar sürdürülmelidir (70).

İklim Değişikliği ve Mantar Enfeksiyonları

İnsanın mikrobiyal hastalıklara karşı savunmasında, doğuştan gelen bir özellik olan endotermi önemli rol oynar; bu özellik, birçok mikroorganizma için termal bir sınırlayıcı ortam oluşturur. İklim değişikliği ile birlikte mantarların daha yüksek sıcaklıklara uyum sağlayabilme riski söz konusudur. Bazı mantar türleri daha yüksek sıcaklıklara kademeli olarak maruz bırakılarak, daha yüksek sıcaklıklarda hayatta kalacak şekilde evrilebilmektedir (74). Bu nedenle, küresel ısınmanın birçok mantar türünün daha yüksek sıcaklıklara uyum sağlamasına yol açacağı ve insanlar için endoterminin sağladığı termal savunma bariyerini aşacağı öne sürülmektedir (74).

KAYNAKLAR

1. Azie N, Neofytos D, Pfaller M, Meier-Kriesche HU, Quan SP, Horn D. The PATH (Prospective Antifungal Therapy) Alliance® registry and invasive fungal infections: update 2012. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2012;73 (4):293-300.
2. Zhao Y, Ye L, Zhao F, Zhang L, Lu Z, Chu T, et al. *Cryptococcus neoformans*, a global threat to human health. *Infect Dis Poverty*. 2023 Mar 17;12(1):20.
3. Centers of Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States 2019. <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf>. Accessed 20 Feb 2023.
4. World Health Organization. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241>. Accessed 20 Feb 2023.
5. Lease ED, Alexander BD. Fungal diagnostics in pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011 Dec;32(6):663-72.
6. Bergeron A, Belle A, Sulahian A, Lacroix C, Chevret S, Raffoux E, et al. Contribution of galactomannan antigen detection in BAL to the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies. *Chest*. 2010 Feb;137(2):410-5.
7. Luis Ostrosky-Zeichner, Barbara D. Alexander, Daniel H. Kett, Jose Vazquez, Peter G, et al. Multicenter Clinical Evaluation of the (1→3) β-D-Glucan Assay as an Aid to Diagnosis of Fungal Infections in Humans, *Clinical Infectious Diseases*. 2005;41:654-659.
8. Kralovic SM, Rhodes JC. Utility of routine testing of bronchoalveolar lavage fluid for cryptococcal antigen. *J Clin Microbiol*. 1998 Oct;36(10):3088-9.

9. Pfaller M, Neofytos D, Diekema D, Azie N, Meier-Kriesche HU, Quan SP, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance®) registry, 2004–2008. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2012;74(4):323-331.
10. Mukaremera L., Lee K.K., Mora-Montes H.M., Gow N.A.R. *Candida albicans* yeast, pseudohyphal, and hyphal morphogenesis differentially affects immune recognition. *Front. Immunol.* 2017;8:1.
11. Tsui C., Kong E.F., Jabra-Rizk M.A. Pathogenesis of *Candida albicans* biofilm. *Pathog. Dis.* 2016;74:ftw018.
12. König A., Hube B., Kasper L. The Dual Function of the Fungal Toxin Candidalysin during *Candida albicans*—Macrophage Interaction and Virulence. *Toxins.* 2020;12:469.
13. Talapko J., Škrlec I. The Principles, Mechanisms, and Benefits of Unconventional Agents in the Treatment of Biofilm Infection. *Pharmaceuticals.* 2020;13:299.
14. Talapko J, Juzbašić M, Matijević T, Pustijanac E, Bekić S, Kotris I, et al. *Candida albicans*-The Virulence Factors and Clinical Manifestations of Infection. *J Fungi (Basel).* 2021 Jan 22;7(2):79.
15. Ponde NO, Lortal L, Ramage G, Naglik JR, Richardson JP. *Candida albicans* biofilms and polymicrobial interactions. *Crit Rev Microbiol.* 2021 Feb;47(1):91-111.
16. Gonzalez-Lara M.F., Ostrosky-Zeichner L. Invasive Candidiasis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2020;41:3–12.
17. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R., Clancy C.J., Marr K.A., Ostrosky-Zeichner L., et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2015;62:e1–e50.
18. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, Bennett JE, et al. American Thoracic Society Fungal Working Group. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Jan 1;183(1):96-128.
19. Thomas CF Jr., Limper AH. Pneumocystis pneumonia. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2487–2498.
20. Kelly BT, Pennington KM, Limper AH. Advances in the diagnosis of fungal pneumonias. *Expert Rev Respir Med.* 2020 Jul;14(7):703-714.
21. Liu Y, Fahle GA, Kovacs JA. Inability to Culture *Pneumocystis jirovecii*. *MBio.* 2018 June 12;9(3).
22. Bateman M, Oladele R, Kolls JK. Diagnosing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: A review of current methods and novel approaches. *Med Mycol.* 2020 Nov 10;58(8):1015-1028.
23. Senécal J, Smyth E, Del Corpo O, Hsu JM, Amar-Zifkin A, Bergeron A, et al. Non-invasive diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2022 Jan;28(1):23-30.
24. National Comprehensive Cancer Network NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. [(accessed on 18 November 2020)];2020 Version 2. Available online: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf
25. Takeuchi K, Yakushijin Y. *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia Prophylaxis for Cancer Patients during Chemotherapy. *Pathogens.* 2021 Feb 19;10(2):237.
26. Benson C, Brooks JT, Holmes K, Masur H, Pau A. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Panel members are listed in Appendix B. Available at: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/pneumocystis-pneumonia>. Accessed 5 August 2021.

27. Fishman JA, Gans H; AST Infectious Diseases Community of Practice. Pneumocystis jirovecii in solid organ transplantation: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. *Clin Transplant* 2019; 33:e13587.
28. McDonald EG, Butler-Laporte G, Del Corpo O, Hsu JM, Lawandi A, Senecal J, et al. On the Treatment of Pneumocystis jirovecii Pneumonia: Current Practice Based on Outdated Evidence. *Open Forum Infect Dis*. 2021 Oct 29;8(12):ofab545.
29. Janssens I, Lambrecht BN, Van Braeckel E. Aspergillus and the Lung. *Semin Respir Crit Care Med*. 2024 Feb;45(1):3-20.
30. Hope W W, Walsh T J, Denning D W. The invasive and saprophytic syndromes due to Aspergillus spp. *Med Mycol*. 2005;43 01:S207–S238.
31. Rautemaa-Richardson R, Richardson M D. Systemic fungal infections. *Medicine (Baltimore)* 2021;49(12):760–765.
32. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016 Aug 15;63(4):e1-e60.
33. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2018 May;24 Suppl 1:e1-e38.
34. Hage CA, Carmona EM, Epelbaum O, Evans SE, Gabe LM, Haydour Q, et al. Microbiological Laboratory Testing in the Diagnosis of Fungal Infections in Pulmonary and Critical Care Practice. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019. September 1;200(5):535–550.
35. Cruciani M, Mengoli C, Loeffler J, Donnelly JP, Loeffler J, Jones BL, et al. Polymerase chain reaction blood tests for the diagnosis of invasive aspergillosis in immunocompromised people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015. October 1(10):Cd009551.
36. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National. Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46:1813–1821.
37. Krenke R, Grabczak E M. Tracheobronchial manifestations of Aspergillus infections. *ScientificWorldJournal*. 2011;11:2310–2329.
38. Samanta P, Clancy C J, Nguyen M H. Fungal infections in lung transplantation. *J Thorac Dis*. 2021;13(11):6695–6707.
39. Denning DW, Cadranel J, Beigelman-Aubry C, Ader F, Chakrabarti A, Blot S, et al. European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases and European Respiratory Society. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J*. 2016 Jan;47(1):45-68.
40. Laursen CB, Davidsen JR, Van Acker L, Salzer HJF, Seidel D, Cornely OA, et al. CPAnet Registry-An International Chronic Pulmonary Aspergillosis Registry. *J Fungi (Basel)*. 2020 Jun 29;6(3):96.
41. Felton TW, Baxter C, Moore CB, oberts SA, Hope WW, Denning DW. Efficacy and safety of posaconazole for chronic pulmonary aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 1383–1391.
42. Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, Cooper BJ, Roberts M, Harris KE. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med*. 1977 Apr;86(4):405-14.

43. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, Meis JF, Guleria R, et al; ABPA complicating asthma ISHAM working group. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy*. 2013 Aug;43(8):850-73.
44. Asano K, Hebisawa A, Ishiguro T, Takayanagi N, Nakamura Y, Suzuki J, et al. Japan ABPM Research Program. New clinical diagnostic criteria for allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycosis and its validation. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Apr;147(4):1261-1268.e5.
45. Zhao Y, Lin J, Fan Y, Lin X. Life cycle of *Cryptococcus neoformans*. *Annu Rev Microbiol*. 2019;73:17-42.
46. do Carmo FN, de Camargo Fenley J, Garcia MT, Rossoni RD, Junqueira JC, de Barros PP, et al. *Cryptococcus* spp. and Cryptococcosis: focusing on the infection in Brazil. *Braz J Microbiol*. 2022 Sep;53(3):1321-1337.
47. Chen Y, Shi ZW, Strickland AB, Shi M. *Cryptococcus neoformans* Infection in the Central Nervous System: The Battle between Host and Pathogen. *J Fungi (Basel)*. 2022 Oct 12;8(10):1069.
48. Hurtado JC, Castillo P, Fernandes F, Navarro M, Lovane L, Casas I, et al. Mortality due to *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* in low-income settings: an autopsy study. *Sci Rep*. 2019;9(1):7493.
49. Feldmesser M., Kress Y., Novikoff P., Casadevall A. *Cryptococcus neoformans* is a Facultative Intracellular Pathogen in Murine Pulmonary Infection. *Infect. Immun*. 2000;68:4225-4237.
50. Zhao Y, Lin X. *Cryptococcus neoformans*: Sex, morphogenesis, and virulence. *Infect Genet Evol*. 2021 Apr;89:104731.
51. Li H., Han X., Du W., Meng Y., Li Y., Sun T., et al. Comparative miRNA Transcriptomics of Macaques and Mice Reveals MYOC Is an Inhibitor for *Cryptococcus neoformans* Invasion into the Brain. *Emerg. Microbes Infect*. 2022;11:1572-1585.
52. Moretti ML, Resende MR, Lazéra MS, Colombo AL, Shikanai-Yasuda MA. Consenso em criptococose--2008 [Guidelines in cryptococcosis--2008]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008 Sep-Oct;41(5):524-44.
53. Miller Jr WT, Edelman JM, Miller WT. Cryptococcal pulmonary infections in patients with AIDS: radiographic appearance. *Radiology* 1990;175:725-728.
54. Guidelines for Diagnosing, Preventing and Managing Cryptococcal Disease Among Adults, Adolescents and Children Living with HIV [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2022.
55. World Health Organization. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children 2018. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550277>. Accessed 20 Feb 2023.
56. Mitchell DN, Sorrell TC. Pancoast's syndrome due to pulmonary infection with *Cryptococcus neoformans* variety *gattii* *Clinical of Infectious Diseases* 1992;14:1142-1144. 1992.
57. Uppuluri P, Alqarihi A., Ibrahim A. S. *Encyclopedia of Mycology* 2021;1:600-612.
58. Andrianaki A. M., Kyrmizi I., Thanopoulou K., Baldin C., Drakos E., Soliman S. S. M., et al. Iron restriction inside macrophages regulates pulmonary host defense against *Rhizopus* species. *Nat. Commun*. 2018; 9 (1); 3333.
59. Alqarihi A., Gebremariam T., Gu Y., Swidergall M., Alkhazraji S., Soliman S. S. M., et al. GRP78 and integrins play different roles in host cell invasion during mucormycosis. *mBio* 2020;11 (3);e01087-e01020.
60. Watkins T. N., Gebremariam T., Swidergall M., Shetty A. C., Graf K. T., Alqarihi A., et al. Inhibition of EGFR signaling protects from mucormycosis. *mBio* 2018;9 (4); e01384-e01318.

61. Soliman S. S. M., Baldin C., Gu Y., Singh S., Gebremariam T., Swidergall M., et al. Mucoricin is a ricin-like toxin that is critical for the pathogenesis of mucormycosis. *Nat. Microbiol.* 2021; 6 (3); 313–326.
62. Petrikkos G, Skiada A, Lortholary O, et al. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis.* 2012. February;54 Suppl 1:S23–34.
63. Ibrahim AS, Gebermariam T, Fu Y, Lin L, Husseiny MI, French SW, et al. The iron chelator deferasirox protects mice from mucormycosis through iron starvation. *J Clin Invest.* 2007 Sep;117(9):2649-57.
64. Jeong W, Keighley C, Wolfe R, Lee WL, Slavin MA, Kong DCM, et al. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Clin Microbiol Infect.* 2019. January;25(1):26–34.
65. Kontoyiannis DP, Lewis RE. How I treat mucormycosis. *Blood.* 2011 Aug 4;118(5):1216-24.
66. Boucher HW, Groll AH, Chiou CC, Walsh TJ. Newer systemic antifungal agents: pharmacokinetics, safety and efficacy. *Drugs.* 2004;64(18):1997–2020.
67. Nosanchuk J.D., Gacser A. *Histoplasma capsulatum* at the host-pathogen interface. *Microbes Infect.* 2008;10:973–977.
68. Kauffman CA. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. *Clin. Microbiol. Rev.* 2007;20(1):115–132.
69. Azar M.M., Hage C.A. Laboratory Diagnostics for Histoplasmosis. *J. Clin. Microbiol.* 2017;55:1612–1620.
70. Wheat L.J., Freifeld A.G., Kleiman M.B., Baddley J.W., McKinsey D.S., Loyd J.E., et al. Infectious Diseases Society of America Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases . Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2007;45:807–825.
71. Wheat L.J., Wass J., Norton J., Kohler R.B., French M.L. Cavitory histoplasmosis occurring during two large urban outbreaks. Analysis of clinical, epidemiologic, roentgenographic, and laboratory features. *Medicine.* 1984;63:201–209.
72. Hage C.A., Davis T.E., Fuller D., Egan L., Witt J.R., 3rd, Wheat L.J., Knox K.S. Diagnosis of histoplasmosis by antigen detection in BAL fluid. *Chest.* 2010;137:623–628.
73. Barros N, Wheat JL, Hage C. Pulmonary Histoplasmosis: A Clinical Update. *J Fungi (Basel).* 2023 Feb 10;9(2):236.
74. Casadevall A. Climate change brings the specter of new infectious diseases. *J Clin Invest.* 2020 Feb 3;130(2):553-555.

PARAZİTER AKCİĞER ENFEKSİYONLARI

Prof. Dr. Gülistan Karadeniz

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

Paraziter akciğer enfeksiyonları; dünya çapında bağışıklık sisteminden bağımsız tüm insanlarda görülebilen, göçler ve seyahatler ile görülme sıklığı artan bir enfeksiyondur. Asemptomatik olabileceği gibi bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde semptomatik ve ağır klinik tablolar görülebilir. Paraziter hastalıklar;

1. Protozoa hastalıkları (Tek hücreliler)
2. Helmint hastalıkları (Solucanlar; Nematodlar, Sestodlar, Trematodlar) olarak sınıflandırılabilir.

Sık görülen ve akciğer tutulumu yapan başlıca paraziter enfeksiyonlar bu bölümde özetlenmiştir.

1. Protozoa Hastalıkları

Protozoalar tek hücreli canlılardır. Başlıca akciğer tutulumu yapan ve sık görülenler protozoa hastalıkları özetlenmiştir (**Tablo 1**).

Amebiyazis

Entamoeba histolytica patojen olup, kistler ile enfekte yiyecek ve içecekler yoluyla insanlara bulaşmaktadır. Kistler trofozoit formda kolona yerleşir, sonrasında intestinal sistemden invaze olan amipler portal yol ile karaciğere ulaşır. Apse oluşumu karakteristik özelliğidir. Karaciğerden direkt invazyon ile plevral ve pulmoner tutulum olabileceği gibi, hematogen ve lenfojen yayılım ile de pulmoner tutulum görülebilir. Akciğerler, karaciğerden sonra amip tutulumunun en sık görüldüğü ikinci ekstra-intestinal bölgedir. Plöropulmoner amebiyazis, çoğunlukla karaciğer apsesinin önemli bir komplikasyonu olarak görülmektedir (1). Karaciğer apsesi vakalarının %20-35'inde görülür. Pulmoner amebiyazis gelişimi için literatürde belirtilen risk faktörleri; yetersiz beslenme, kronik alkolizm ve soldan sağa şanlı atriyal septal defektdir (2).

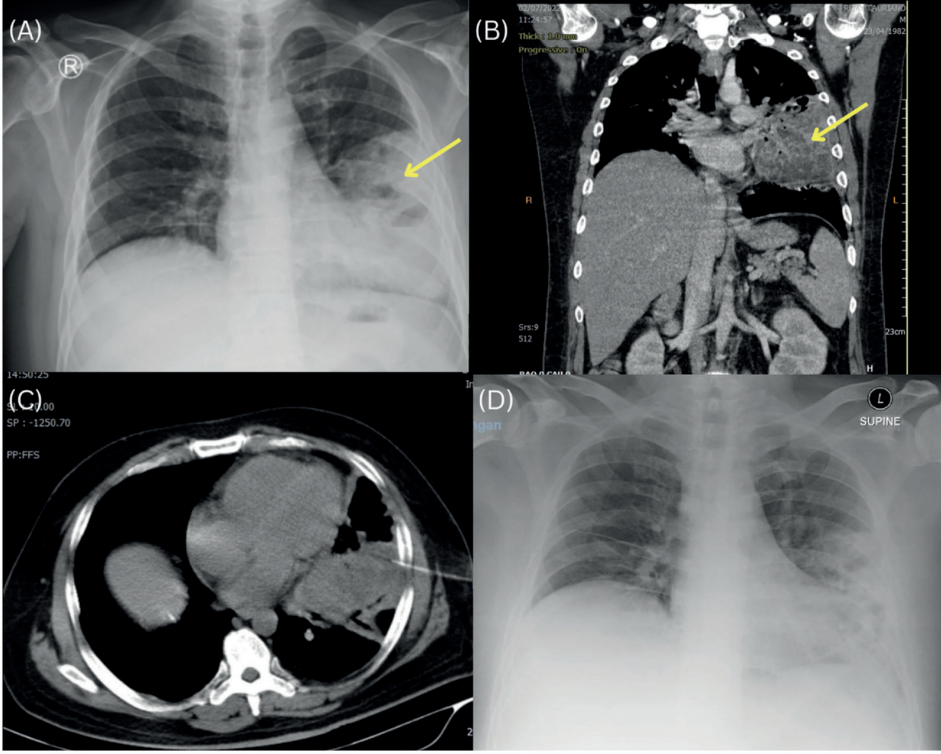
Göğüs ağrısı, öksürük, balgam, dispne ve hemoptizi semptomları görülebilir. Apsel bronşa açılırsa, amipler apsedan gelen "Ançuez ezmesi/hamsi sosu" benzeri kırmızı-kahve rengi iltihaplı hemoptizi geliştirebilir (1). Pulmoner amebiyazis olgularının %86'sında sağ hemitoraksta tutulum olur. Hemidiyaframda yükseklik, plevral efüzyon, ampiyem ve/veya plevral kalınlaşma ve plak benzeri ateletaksi görülebilir. Nadiren pulmoner konsolidasyon ve apse de görülebilmektedir (1). **Şekil 1**'de bir aydır öksürük, nefes darlığı, ateş yakınması olan immün sistemi baskılanmış 40 yaş erkek olguda, sol

Tablo 1. Protozoa Hastalıklarının Klinik - Radyolojik Özellikleri

Protozoa Hastalıkları (Tek hücreliler)		
Hastalık	Patojen	Klinik ve Radyolojik özellikler
Amebiyazis (Amip absesi)	Entamoeba histolytica	Çoğunlukla sağ akciğerde (karaciğer absesine sekonder); hemidiyaframda yükseklik, plevral efüzyon, ampiyem ve/veya plevral kalınlaşma pulmoner konsolidasyon, apse
Malariazis (Sıtma)	Plasmodium vivax, P. falciparum, P. malariae ve P. ovale, P. knowlesi	Non-kardiyojenik pulmoner ödem bulguları; septal kalınlaşmalar, plevral efüzyonlar ve konsolidasyonlar
Toksoplazmozis	Toxoplasma gondii	-Çoğunlukla asemptomatik -Pulmoner tutulum: Bilateral interstisyel pnömoni, diffüz alveolar hasar, plevral efüzyon veya nekrotizan pnömoni
Tripanosomiazis (Chagas hastalığı)	Trypanosoma cruzi	- Deride kaşıntılı nodüler lezyon veya fronkül (ısırık bölgesinde) - Yüz ve göz kapağında şişlik - Kardiyak tutulum; akut myokardit, kardiyomiyopati, dal blokları, tam atriyoventriküler blok ve ventriküler anevrizmalar) - Akalazya, megaözofagus ve megakolon - Pulmoner tutulum; kalp tutulumuna sekonder kalp yetmezliği ve pulmoner hipertansiyon bulguları ile ösofagus tutulumuna sekonder tekrarlayan aspirasyonlar ve pnömoni
Leishmaniazis	<u>Kutanöz Leishmaniazis</u> ; L. major, L. tropica, L. aethiops, L. infantum, L. braziliensis veya L. mexicana kompleks. <u>Visseral leishmaniazis</u> ; L. donovani, L. infantum veya L. chagasi	-Kutanöz leishmaniazis= Şark çıbanı -Visseral leishmaniazis= Kala-azar (ateş, hepatosplenomegali, lenfadenopati, kilo kaybı, pansitopeni) -Pulmoner tutulum nadirdir. Pulmoner tutulum olur ise, çoğunlukla pnömoni-interstisyel pnömoni görülmektedir. Nadiren granümatöz mediastinal lenfadenopati, soliter pulmoner nodüller, plevral efüzyon

parakardiyak kitleyi taklit eden konsolidasyon görünümü olup Bilgisayarlı Tomografi (BT) eşliğinde yapılan transtorasik biyopside mikroskopik olarak E.Histolytica trofozoit kolonileri gösterilerek kesin tanı konulmuş pulmoner amebiyazis olgusunun radyolojik bulguları görülmektedir (3).

Dışkı, balgam, bronşiyal lavaj veya plevral sıvıda parazitin kist veya trofozoitlerinin görülmesi tanı koydurucudur. Tanıda serolojik testler yardımcı olabilir. Ekstra-intestinal



Şekil 1. Akciğer grafisi ve toraks BT kesitlerine sol parakardiyak kitleyi taklit eden konsolidasyon görünümü (Transtorasik biyopside mikroskopik olarak *E.Histolytica* trofozoit kolonileri gösterilmiş) (3)

hastalıkta alınan örneğin mikroskopik incelemesi, antijen arama ve serolojik testlerin kombine kullanılması en iyi tanısal yaklaşımdır. Tedavide plevral efüzyonların drenajı ve metronidazol (7 ila 10 gün boyunca günde üç kez oral, 750 mg) veya tinidazol (5 gün boyunca günde bir kez 2 g) önerilir (4).

Malariazis (Sıtma)

Sıtma, enfekte sivrisineklerin ısırmasıyla insana bulaşır. *Plasmodium vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale* ve *P. knowlesi* patojenler olup, *P. falciparum* en ölümcül türdür. Paroksizmal ritmik ateş, üşüme, titreme, terleme nöbetleri, hepatosplenomegali, baş ağrısı, myalji, ishal, bulantı-kusma, karın ağrısı ve anemi görülebilmektedir. Erişkinlerde özellikle *P. Falciparum*'a bağlı solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) en sık görülen akciğer bulgusudur. Yüksek Çözünürlüklü BT'de septal kalınlaşmalar, plevral efüzyonlar ve konsolidasyonlar görülebilir, radyolojik özellik non-kardiyojenik pulmoner ödem ile uyumludur. Takipne, dispne, hipoksemi ve solunum yetmezliği gelişebilir. Literatürde kriptojenik organize pnömoni de rapor edilmiştir (1). Komplike ve ağır enfeksiyon özellikleri; bilinç değişikliği, tekrarlayan konvülsiyonlar, metabolik asidoz, hipoglisemi,

ağır anemi, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği-sarılık, solunum yetmezliği, radyolojik pulmoner ödem bulguları, kanama, şok-hipotansiyon, hiperparazitemi (periferik yaymada $\geq 5\%$ parazitemi) bulgularıdır. Bu bulgular varlığında ağır (komplike) enfeksiyon mevcut olup hospitalizasyon ve parenteral tedavi gerekir.

Tanı, periferik kanın boyalı yaymalarında (kalın damla ve ince yayma) eritrositler içerisinde taşlı yüzük benzeri plasmodiumların gösterilmesi ile konur. Giemsa boyalı kan yaymalarında parazitlerin ışık mikroskobu ile saptanması sıtma tanısı için standart tanı testi olup ince yaymalar hem parazit türünün tespiti hem de paraziteminin yoğunluğunun saptanmasında önemlidir. Günümüzde türe spesifik ve nonspesifik antijen ve antikoru tespit eden hızlı tanı testleri de bulunmaktadır. Ayrıca referans laboratuvarlarında tür tayini ve ilaç direnci mutasyonlarının tespitinde genomik moleküler polimeraz zincir reaksiyon (PCR) yöntemleri de araştırmalarda kullanılmaktadır (5-7).

Tedavide; klorokine duyarlı ve komplike olmayan sıtma enfeksiyonlarında oral klorokin kullanılabilir. Klorokin dirençli olan veya klorokin duyarlılığı bilinmeyen veya endemik bölge seyahat öyküsü olan komplike olmayan olgularda birinci seçenek artemisinin bazlı kombinasyon tedavileri (oral artemether+lumefantrine), ikinci seçenek atovaquone-proguanil, sonrasında kinin sülfat + doksisisiklin veya tetrasiklin veya klindamisin kombinasyonu veya meflokin kullanılmaktadır. Komplike olan ağır vakalarda ise hospitalizasyon ile parenteral artesunate tedavisi ve sonrasında oral artemether+lumefantrine tedavisi önerilmektedir. İlk trimester gebelerde 7 gün kinin+klindamisin kullanılmaktadır. Ayrıca P.vivax ve P.ovale ilişkili sıtma enfeksiyonlarında bu tedavilerden sonra relapsları önlemek için kontrendikasyon durumu yok ise, 14 gün primakin tedavisi verilmesi önerilmektedir (7-8).

Toksoplazmozis

Etken *Toxoplasma gondii*'dir. Kesin konak kedigiller, ara konak insan dahil omurgalı canlılardır. Kedi dışkıyla ile atılan ookistler kontamine eller, kontamine su ve gıdaların alınmasıyla, enfekte etlerin çiğ veya az pişmiş olarak tüketilmesi ile insana bulaşır. Bağışıklık sistemi normal olan kişilerde çoğunlukla asemptomatik seyretmekte olup semptomatik olgularda ateş, lenfadenopati ve hepatosplenomegali görülmektedir. Bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde ve organ nakli alıcılarında toksoplazmozis daha sık görülmekte ve daha ağır seyretmektedir (7,9).

T. gondii kistleri barsak lümeninde serbest hale gelir ve barsak epiteli hücrelerine girer, trofozoit şekline dönüşüp çoğalır, buradan mezenterik lenf nodlarına, sonrasında kan ve lenf yoluyla diğer organ ve dokulara yayılır. Sıklıkla tutulan organlar %76 beyin, %38 kalp ve %23 akciğerlerdir (10-11). Genellikle ateş, öksürük, nefes darlığı semptomları ve akciğer grafisinde bilateral interstisyel pnömoni, diffüz alveolar hasar, plevral efüzyon veya nekrotizan pnömoni bulguları saptanabilir (9). Özellikle bağışıklığı baskılanmış kişilerde kalpte miyozit ve beyinde nekrotizan santral sinir sistemi enfeksiyonu görülebilir.

Tanı balgam, bronşiyal lavaj ve kandan *T. gondii* izolasyonu ve serolojik testler ile konur. Serolojik tanı, antikor titresinde dört kat artış veya serokonversiyon veya immünglobulin M (IgM) antikor pozitifliği ile mümkündür. Ayrıca tanıda bronşiyal lavaj, beyin omurilik

sıvısı (BOS), serum veya amniyon sıvısında *T. gondii* için pozitif polimeraz zincir reaksiyonu da önemlidir (7).

Akut toksoplazmozis tipik olarak kendi kendini sınırlar ve bağışıklık sistemi yeterli olan, hamile olmayan yetişkinlerin çoğunda tedavi ihtiyacı olmaz. Ancak pnömonit, miyokardit, meningoensefalit, posterior üveit veya polimiyozit gibi ağır hastalık bulguları olanlarda tedavi önerilmektedir. Tedavide 2-4 hafta primetamin+ sulfadiazin+ leucoverin (primetamin'in kemik iliği baskılayıcı etkisini önlemek için) kombinasyonu en etkili tedavi olup, sulfadiazin'e ulaşamaz ise klindamisin, atovaquone ve azitromisin ile benzer kombinasyonlar oluşturulabilir. Primetamin mevcut değilse, trimetoprim-sülfametoksazol 2-4 hafta verilebilir (11).

Tripanosomiazis

'Öpücük böceği' adı verilen triatomin böceğinin ısırması yoluyla bulaşan *Trypanosoma cruzi*'nin neden olduğu tripanosomiazis, Güney Amerika'da endemik olan **Chagas Hastalığı** olarak da bilinir. Akut dönem genellikle asemptomatiktir, ancak yüz- göz kapağında ödem, akut miyokardit ile ateşli bir hastalık olarak da ortaya çıkabilir. Parazitin giriş bölgesinde genellikle chagoma adı verilen nodüler bir lezyon veya fronkül görülebilir. Kronik belirtiler arasında kardiyomiyopati, dal blokları, tam atriyoventriküler blok ve ventriküler anevrizmalar görülebilir. Geç gastrointestinal belirtiler akalazya, megaözofagus ve megakolondur. Radyolojik olarak hava-sıvı seviyesi olsun veya olmasın özofagus dilatasyonu, mediasteninin sağ kısmında dansite olarak görülebilir (1).

Chagas hastalığı sırasındaki akciğer tutulumu genellikle kalp veya gastrointestinal hastalığa ikincildir ve konjestif kalp yetmezliğine ikincil pulmoner ödem, pulmoner hipertansiyon, megaözofagus veya megakolona bağlı kusma ve regürjitasyona ikincil aspirasyon pnömonisini içerir. Tekrarlayan aspirasyon ve pnömoniye bağlı abse ve bronşektazi görülebilir (1).

Tanı akut dönemde periferik yaymada parazitlerin gösterilmesi veya kültür ile olabilirken, kronik dönemde seroloji, radyolojik bulgular, PCR analizi ile nadiren dokuların patolojik incelemesi ile mümkün olabilir. Akut hastalıkta ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda tedavi gerekli olabilir ve tedavide nifurtimoks ve benznidazol önerilmektedir

Leishmaniazis

Leishmaniazis enfekte sinekler aracılığı ile insanlara bulaşan hücre içi protozoa enfeksiyonudur. Asemptomatik olabileceği gibi cilt (Kutanöz leishmaniazis= **Şark çibani**), ağız- burun (Mukokutanöz leishmaniazis) veya sistemik (Visseral leishmaniazis) tutulum yapabilir. Etkenler kutanöz leishmaniazis için; *L. major*, *L. tropica*, *L. aethiopica*, *L. infantum*, *L. braziliensis* veya *L. mexicana* kompleks iken, visseral leishmaniazis'e genellikle *L. donovani*, *L. infantum* veya *L. chagasi* neden olur. Visseral leishmaniazis'te **Kala-azar** (kara ateş) olarak da adlandırılan, genellikle ateş, hepatosplenomegali, lenfadenopati, kilo kaybı, pansitopeni ve hipergammaglobulinemi görülmektedir. Ağır vakalarda gastrointestinal semptomlar ve pnömoni-tüberküloza sekonder ölümler bildirilmiştir. Pulmoner tutulum nadir olmakla birlikte çoğunlukla interstisyel pnömoni

tablosu görülmektedir. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda ve HIV enfeksiyonu olan hastalarda öksürük, dispne, hemoptizi, granülomatöz mediastinal lenfadenopati, soliter pulmoner nodüller veya plevral efüzyonlar görülebilir (12-13).

Kesin tanı, parazitin klinik bir örnekte (deri, dalak, karaciğer, periferik kan...) histolojik olarak amastigotların gösterilmesine dayanır. Ayrıca parazitin Novy-McNeal-Nicolle, diğer parazitik kültürler veya polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) aracılığıyla moleküler analiz yoluyla gösterilmesini gerektirir. Lipozomal amfoterisin, amfoterisin B, pentavalan antimon bileşikleri (sodyum antimonilglukonat veya N-metilglukamin antimonat), pentamidin ve miltefosin tedavi seçenekleridir (13).

2. Helmint hastalıkları

Helmintler bir kaç milimetreden metrelere uzunlukta olabilen solucanlardır. Akciğerde parankimal ve vasküler hastalıklara neden olabilirler. Sıklıkla öksürük, göğüs ağrısı ve nefes darlığı semptomları görülür. Çoğunlukla eosinofiliye (Löfller Sendromu) (Askariasis ve Kancalı Kurtlar), Pulmoner Filariasis (Tropikal pulmoner eozinofili), Strongiloidiazis, Schistosomiazis, Toxocariasis) neden olurlar. Radyolojik olarak nodül-kitle (Drofilariasis, Schistozomiazis, Paragonimiazis), pulmoner hipertansiyon-kor pulmonale (Schistozomiazis, Pulmoner filariasis) ve kist-kavite (Ekinokokkozis, Paragonimiazis) görünümüne neden olurlar.

Helmintler; a) Yuvarlak solucanlar (Nematod) ve b) Yassı solucanlar (b.1 Sestodlar (Tenyalar) ve b2 Trematodlar) olarak sınıflandırılmaktadır (13-15). Helmint hastalıkları **Tablo 2**'de özetlenmiştir.

a) Yuvarlak Solucanlar (Nematodlar)

Askariasis

Askariasis, dünya çapında en yaygın paraziter enfeksiyonlarından biridir. Patojen *Ascaris lumbricoides*'dir. *A.lumbricoides* yumurtasını içeren dışkıyla kontamine olmuş gıda veya sıvıların tüketilmesi ile insanlara bulaş olur. Yumurtadan larvalar oluşur ve bağırsağa nüfuz eder, buradan hepatik-portal dolaşım ile sağ kalbe ve akciğerlere göç eder, akciğerlerde kapillerlerden alveol ve bronşlara açılıp buradan trakeaya yükselir ve yutulur. Bağırsaklara tekrar geldiklerinde olgunlaşırlar, parazitin erişkin formu oluşur. Bu erişkin formlar dışkıyla atılan ve uzun süreler boyunca hayatta kalan yumurtalar üretirler (7). Pulmoner askariasis; larvanın akciğere penetrasyonu ve orofarenkse ilerleyişi sırasında ortaya çıkar. Astım benzeri dispne, kuru veya üretif öksürük, hışıltılı solunum (wheezing) ile birlikte hemoptizi, kaba raller, ateş, eozinofili ve viral pnömoni benzeri genellikle bilateral gezici geçici yamalı asiner opasiteler/infiltrasyonlar görülebilir (1). Bu bulgular ile karakterize tabloya Löfller Sendromu denir. Ascariasis, Löfller Sendromunun en sık nedenlerinden biridir. İntestinal sistemde parazitler karın ağrısı, şişkinlik ve obstrüksiyonlara neden olabilir. Dışkıda karakteristik *A.lumbricoides* yumurtalarının gösterilmesi tanı koydurucudur. Tedavide mebendazol, albendazol veya pirantel pamoat kullanılabilir (7).

Tablo 2. Helmint Enfeksiyonlarının Klinik ve Radyolojik Özellikleri

Helmint Hastalıkları (Solucanlar)		
Yuvarlak Solucanlar (Nematodlar)		
Hastalık	Patojen	Klinik ve Radyolojik özellikler
Ascariasis	Ascaris lumbricoides	Bilateral gezici yamalı asiner opasiteler (Löfller sendromu)
Kancalı kurt enfeksiyonları	Ancylostoma duodenale, Necator americanus	Bilateral gezici yamalı asiner opasiteler (Löfller sendromu)
Strongiloidiazis	Strongyloides stercoralis	-Çoğunlukla asemptomatik -Düzensiz sınırlı gezici infiltrasyonlar ve konsolidasyonlar
Pulmoner Filariasis (Tropikal Pulmoner Eozinofili)	Wuchereria bancrofti, Brugia malayi	-Özellikle geceleri artan paroksizmal öksürük, ateş, hırıltı, nefes darlığı -Pulmoner bulgu: Retikülodüler opasiteler ve miliyer görünüm, son dönemde ise pulmoner fibrozis ve buna sekonder pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale
Dirofilariasis	Dirofilaria immitis	-Çoğunlukla asemptomatik -Multipl pulmoner nodüller (solid, yuvarlak, keskin sınırlı, periferik, 1-4 cm çapında)
Sistiserkozis	Taenia solium	-Santral sinir sistemi, kalp, akciğer, çizgili kaslar ve deri altı dokuda ağrısız küçük hareketli nodüller -Pulmoner sistiserkozis: nodüller, kaviter lezyonlar ve pleval efüzyon
Toxocariasis	Toxocara canis, Toxocara cati	- Periferik eozinofili, karın ağrısı, hepatosplenomegali, ateş ve hipergammaglobulinemi - Akciğerde buzlu cam opasiteleri, soliter nodüller, konsolidasyon ve lineer opasiteler - Visseral Larva Migrans
Yassı Solucanlar		
b.1) Sestodlar (Tenyalar)		
Ekinokokkozis (Kist Hidatik)	Echinococcus granulosus, E. multilocularis ve E. Vogeli	- Tüm organları etkileyebilir - Non-rüptüre akciğer kisti : bir veya daha fazla homojen, yuvarlak veya oval, keskin sınırlı, nodül-kitle - Rüptüre akciğer kisti : hava-sıvı seviyesi, yüzen bir zar (nilüfer işareti, kamalot işareti), çift duvar, dibinde buruşuk zarlar bulunan kuru bir kist (yük-selen güneş burcu, yılan burcu) ve tüm içeriğinin ekspektasyonuyla birlikte boş kist belirtisi - Plevraya açılırsa pleval efüzyon ve hidropnömotoraks
b.2) Tremotodlar		
Paragonimiasis	Paragonimus westermani	Konsolidasyon, nodüller/kalsifiye nodüller, kistik veya kaviter lezyonlar, pleval efüzyon, bant, tübül ve halka opasiteleri ile bunların karışımı
Schistosomiasis	Schistosoma haematobium, S. mansoni, S. japonicum, S. mekongi ve S. intercalatum.	- konsolidasyon, perinodüler halo ile birlikte soliter pulmoner nodüller, buzlu cam opasiteleri ve hiler lenfadenopatiler - PAH ve kor pulmonale

Kancalı kurt enfeksiyonları

Ancylostoma duodenale ve *Necator americanus* en önemlileridir. Dışkı ile dış ortama atılan yumurtalardan çıkan larvalar ciltten nüfuz ederek insanlara bulaşır. Kan yolu ile akciğerlere göç ederler, bronşlardan trakeaya çıkarlar, farenksteen yutularak bağırsaklara ulaşır ve burada olgunlaşan solucanlar bağırsak duvarına yapışarak kan emer ve yumurta dökerler. Larvaların penetre olduğu cilt bölgesinde kaşıntı, papüller ve veziküller oluşabilir. Larvaların akciğerlerden göçü genellikle asemptomatiktir. Ancak larvaların göçü sırasında öksürük, kanlı balgam ile birlikte soğuk algınlığı ya da pnömoni, Löffler Sendromu bazen de anjin benzeri bir tablo yapabilir. Karın ağrısı, ishal, bulantı, kusma olabilir. Enfeksiyonun en önemli belirtisi anemidir. Kancalı kurt yumurtaları için taze dışkının incelenmesi tanı koydurucudur. Tedavi albendazol, mebendazol veya pirantel pamoat ve anemi tedavisini içerir (7).

Strongiloidiazis

Strongiloidiazis, *Strongyloides stercoralis*'in neden olduğu kronik bir paraziter enfeksiyondur. Tropikal ve subtropikal bölgelerde bulunur. Yaşam döngüsü kancalı kurtlara benzer. *S. Stercoralis*'in flariform larvaları topraktan deri yoluyla alınır, akciğerler ve ince bağırsağı etkiler. Çoğunlukla asemptomatiktir. Karın ağrısı, ishal ve kabızlık gibi gastrointestinal semptomlar görülebilir. Larvaların akciğerden geçişi sırasında dispne, hışıltılı solunum, kanlı balgam gibi semptomlar ile pnömonik infiltrasyonlar ve alveolar kanamalar olabilir. Özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda, sürekli otoenfeksiyon-hiperenfeksiyon sendromuna yol açabilir. Başlıca radyolojik özelliği; düzensiz sınırlı gezici infiltrasyonlar ve konsolidasyonlardır (1). Dışkı incelemesinde larvaların görülmesi tanısaldır. Tedavide ivermektin veya tiabendazol kullanılır (9).

Pulmoner Filariasis

Wuchereria bancrofti ve *Brugia malayi* patojenler olup **Tropikal Pulmoner Eozinofili** olarak da adlandırılan immünolojik aşırı duyarlılık ile ilişkili bir hastalıktır. Sivrisinek ısırığı ile bulaşır. Oluşan mikrofilaryalar lenf yollarında erişkin hale gelir ve özellikle geceleri periferik dolaşıma geçerler.

Özellikle geceleri artan paroksizmal öksürük, ateş, hırıltı, nefes darlığı semptomları görülür. Radyolojik olarak retikülonodüler opasiteler ve miliyer görünüm, son dönemde ise pulmoner fibrozis, buna sekonder pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale görülebilir. Periferik kan ve bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında eozinofillerde belirgin artış, serum IgE düzeylerinde (>1000 ünite/mL) ve anti-filarial antikor düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir (13, 16).

Tanı kriterleri olarak; (1) endemik bir bölgede maruz kalma öyküsü (sivrisinek ısırığı); (2) uyumlu klinik sendrom ve radyografik bulgular; (3) yüksek serum IgE seviyeleri ve periferik kan eozinofilisi (>3000 hücre/mm³); ve (4) yüksek serum IgG ve IgE antifilarial antikorları ile birlikte ayrıca önerilen dietilkarbamazin (DEC) tedavisine verilen klinik yanıt da tanıyı destekler. Tedavi 21 gün boyunca 6 mg/kg DEC (oral)'dir (13).

Dirofilariasis

İnsanlarda nadir olup köpek popülasyonu arttıkça dirofilariasis görülme sıklığı da artmaktadır. Dirofilaria immitis veya köpek kalp kurdu, sivrisinek ısırığı ile insanlara bulaşır. İnsanlarda akciğerlerde para (coin) lezyonlar, nodüller olarak görülmekte olup çoğunluğu asemptomatiktir. Pulmoner nodüller sıklıkla soliter, yuvarlak, 1-4 cm boyutunda, keskin sınırlı, akciğerin periferinde yerleşmiştir. Sıklıkla görülen semptomlar hemoptizi, öksürük, göğüs ağrısı ve eozinofilidir. Spesifik IgG ve IgA antikorları yükselir. Lezyonlardan eksizyonel biyopsi ile kesin tanı konur. Tedavide zootik konakta(köpeklerde) ivermektin kullanılır ancak, insanlarda önerilen spesifik tedavi yoktur (9). Tek tedavi, genellikle tanı için solucanın cerrahi olarak çıkarılmasıdır (1).

Sistiserkozis

Sistiserkozis, Latin Amerika'da domuz tenyası Taenia solium'un larva evresindeki enfeksiyonun neden olduğu yaygın bir paraziter hastalıktır. Dissemine sistiserkozis esas olarak santral sinir sistemini ve bazen kalp, akciğer, çizgili kaslar ve deri altı dokuyu tutar. Deri altı sistiserkozis, genellikle kollarda veya göğüste küçük, hareketli, ağrısız nodüller olarak ortaya çıkar. Toraks BT'de, genellikle skoleks adı verilen parazit başını temsil eden hiperdens merkezi bir nodülün bulunduğu kistik lezyonlar görülebilir. Pulmoner sistiserkozis, nodüller, kaviter lezyonlar ve plevral efüzyonla kendini gösteren birçok hastalığı taklit eder. Göğüs duvarı ve kalp kası lezyonlarının birlikteliği görüldüğünde ilk düşünülmeli gereken tanı sistiserkozis olmalıdır (1).

Toxocariasis

Toksokariasis dünya çapında yaygındır. İnsanlar tesadüfen konakçı olabilir veya Toxocara canis veya T. cati larvalarının neden olduğu hastalığa yakalanabilir. İnsanlarda larvalar yetişkin solucanlara dönüşmez ancak konakçı dokular yoluyla göç eder. Yutulan yumurtalar, gastrointestinal sisteme nüfuz eden larvalara dönüşür ve karaciğer, akciğer, göz, santral sinir sistemi ve kalbe göç eder, burada ölürler ve kireçlenirler. Bu nedenle hastalığa '**Visseral Larva Migrans**' da denir. Hastalığın insanlarda en sık görülen klinik özellikleri periferik eozinofili, ateş, öksürük, hırıltı, karın ağrısı, hepatosplenomegali, lenfadenopati ve hipergammaglobulinemidir. Toraks BT bulguları; buzlu cam opasiteleri, soliter nodüller, konsolidasyon ve lineer opasitelerdir(1).Eozinofili, hipergamaglobülinemi ve seroloji, nadiren de biyopsi tanıyı destekler. Sıklıkla kendini sınırlayan bir hastalıktır. Ağır hastalarda albendazol veya mebendazol kullanılır (7).

b) Yassı Solucanlar

b.1) Sestodlar (Tenyalar)

Ekinokokkozis (Kist Hidatik):

Kist hidatik hastalığı (ekinokokkoz), Echinococcus granulosus, E. multilocularis ve E. vogeli'nin larva formlarından kaynaklanır. E. granulosus insanı etkileyen en yaygın formdur ve Akdeniz Bölgesi, Doğu Avrupa, Afrika, Güney Amerika, Orta Doğu,

Avustralya ve Yeni Zelanda’da görülür. İnsanlar tesadüfi konakçılardır ve enfeksiyonu, kontamine eşyalar, kontamine sulardan veya köpeklerle doğrudan temas yoluyla alırlar. Alınan yumurtalar barsak lümeninde açılır, çıkan larvalar barsak lümeninden dolaşıma katılır. Önce karaciğere, daha sonra başta akciğer olmak üzere tüm organlara dağılırlar. Dokularda hidatik kist adı verilen kistik lezyonlar oluşur. Hidatik kist neredeyse tüm insan doku ve organlarında rapor edilmiştir. Kistlerin iç katmanını kız kistler oluşturur. Kistler spontan veya cerrahi girişim sırasında yırtılır ise, kız kistler çevreye yayılarak lezyon sayısının artmasına yol açarlar (1,7,15).

Kist hidatik sıklıkla akciğer parankimini etkiler, mediasten, kalp ve pulmoner arterlerdeki kistler nadirdir. Hidatik kistler genellikle tektir, ancak vakaların %10’unda birden fazla ve/veya bilateral olabilir. Genellikle asemptomatik olup klinik belirtiler nonspesifiktir. Öksürük, göğüs ağrısı, dispne olabilir. Kist bronşa açılır ise balgamda membran ekspektore edilebilir. Kistler 1-20 cm arasında olabilir. Bazen hava-sıvı seviyesi veya çeperinde kalsifikasyon bulunabilir. Başvuru sırasında rüptüre (2/3) veya non-rüptüre (1/3) olabilirler. Bronşiyal ve pulmoner arterler gibi vasküler yapıların agresif tutulumu, masif hemoptizi ve kanamaya neden olabilir.

Rüptüre olmamış-basit akciğer kisti olan hastalarda radyolojik bulgular; bir veya daha fazla homojen, yuvarlak veya oval, keskin sınırlı, nodül-kitle lezyonlarıdır. Diyafragma komşu ve transdiyafragmatik geçiş gösteren kistlerin güneşin ufukta batmasını andıran görüntüsüne “Batan güneş belirtisi- Sunset sign” denmektedir. Basit kistlerin büyüklüklerinin inspirasyon ve ekspirasyonda değişim göstermesi, “Escurdo-Nemerow” belirtisi olarak adlandırılır. Yumurta kabuğu kalsifikasyonu çoğu kez kistin ölmesi sonucu gelişen radyolojik bir görünümdür (17).

Rüptüre olmuş-komplike kistlerde; hava-sıvı seviyesi, yüzen bir zar (nilüfer işareti, kamalot işareti), çift kubbe belirtisi, dibinde buruşuk zarlar bulunan kuru bir kist (yükselen güneş burcu, yılan burcu) ve tüm içeriğinin ekspektasyonu ile birlikte boş kist (hava kisti belirtisi) görülebilir. Hidatik kistin sekonder enfeksiyonu, akciğeri çevreleyen opasite olsun veya olmasın akciğer apsesine neden olabilir. Plevral boşluğa açılırsa efüzyona veya hava yolu iletimi varsa hidropnömotoraksa neden olabilir.

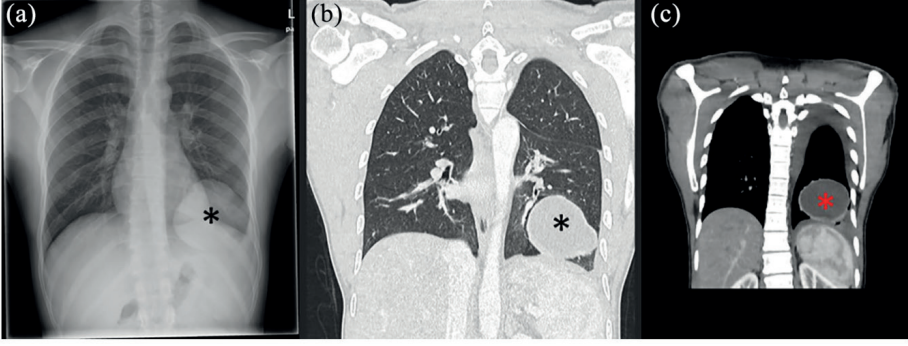
Şekil 2’de Greimelmaier ve arkadaşlarının, 25 yaşında göğüs ağrısı ve kilo kaybı yakınması ile başvuran, operasyon ile tanı alan olgusunda radyolojik olarak sol alt lobda 9 cm çapında tümörü taklit eden kistik lezyon görülmektedir (18).

Tanıda seroloji ve antijen testleri kullanılır. Kesin tanı ameliyat materyalinde kist yapılarının gösterilmesidir. Tedavi cerrahidir. Ancak çoklu kist varlığında ve cerrahi uygulanamayacak hastalarda albendazol kullanılır (1,7,15).

b.2) Tremotodlar

Paragonimiazis

Plöropulmoner paragonimiazis, erken aşamada genç bir solucanın göçü ve daha sonra solucanın çevresinde kistlerin oluşmasıyla karakterize edilen Paragonimus westermani’nin neden olduğu bir hastalıktır. Su salyangozları ve kabuklular ara konakçılardır, yengeç



Şekil 2. Sol akciğerin alt lobda 9 cm çapında düzgün sınırlı kistik bir psödötümör görünümü (18)

ve karides gibi deniz ürünlerinin pişirilmeden yenmesiyle bulaşır. Duodenumda kist duvarından çıkan parazit, barsak duvarı ve diyaframı penetre ederek akciğerlere ulaşır. Burada yetişkin forma dönüşür ve yumurtaları balgam ve dışkı ile atılır. Parankimde doku içinde tüneller açarak ilerler. Parazit ve tünellerin çevresinde enflamatuvar reaksiyon oluşur. Atektazi, bronşektazi ve abse meydana gelebilir. İyileşme fibrozis ve kalsifikasyon ile olur. Sekonder enfeksiyonlar oluşabilir. Akciğerler hedef organ olmakla birlikte %25 beyin ve diğer organları da etkileyebilir.

Birkaç hafta ateş, ishal, karın ağrısı, öksürük ve ürtikerden oluşan nonspesifik bir prodrom dönemini takiben, yerleşik akciğer enfeksiyonu görülür. Ateş, öksürük, hemoptizi ve periferik eozinofili görülebilir. Daha kronik olarak klinik tablo, parazit yumurtaları, nekrotik materyal ve charcot içeren bol, pas rengi, kanlı balgamla belirgin kronik bronşit veya bronşektaziye benzer. Radyolojik bulgular konsolidasyon, nodüller-kalsifiye nodüller, kistik veya kaviter lezyonlar, plevral efüzyon, bant, tübüler ve halka opasiteleri ile bunların karışımı şeklinde olabilir. Alt loblarda parankimal değişiklikler bronşektaziyi, üst loblarda ise tüberkülozu taklit eder. Nekrotik, etrafı buzlu cam olabilen periferik subplevral pulmoner nodül (halka işareti), fokal plevral kalınlaşma ve subplevral lineer opasitelerin birleşimi, paragonimiazisin sık görülen BT bulgusudur (13).

Tanı balgamda ve dışkıda parazit yumurtalarının görülmesi ile konur. Serolojik testler yardımcıdır. Paragonimiazis için tercih edilen tedavi prazikuanteldir (3 gün boyunca günde üç kez 25 mg/kg). Alternatif tedavi için önerilen ilaçlar; 20 mg/kg triclabendazole veya iki gün 75 mg/kg dozda prazikuanteldir (13,15).

Schistosomiazis

Schistosomiazis, Schistosoma cinsi trematod solucanının neden olduğu akut (Katayama ateşi) ve kronik (Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), portal hipertansiyon) formda görülebilen bir paraziter hastalıktır. Her biri spesifik coğrafi dağılıma ve doku tropizmine sahip olan beş ana tür, klinik açıdan önemli insan hastalıklarına neden olur: Schistosoma

haematobium, S. mansoni, S. japonicum, S. mekongi ve S. Intercalatum (13). Tatlı su kabuklularında yaşayan serkarya denilen formu sağlam deriyi penetre edip geçebilir. Birkaç saat içinde form değiştirerek 48 saat deri altı dokuda kalır sonrasında kan yoluyla kalp, akciğer ve karaciğere göç ederler ve burada yetişkin haline ulaşır. Son hedefleri olan genitoüriner ve mezenterik venler aracılığı ile genitoüriner ve gastrintestinal schistosomiazis oluşur. Parazit yumurtaları idrar yolu ile dışarı atılırlar. Bazen yumurtalar dokularda kalabilir.

Akut Schistosomiazis'te, akut başlangıçlı ateş, yorgunluk, miyalji, kuru öksürük ve bronkospazm ile birlikte periferik eozinofili, yüksek IgE seviyeleri ve radyolojik olarak düzensiz interstisyel infiltrasyonlar, buzlu camlı veya dağınık mikronodüller görülebilmektedir (13).

Kronik schistosomiazis, çoğunlukla klasik genitoüriner veya gastrointestinal schistosomiazis şeklinde olup, kronik pulmoner schistosomiazis de görülebilir. Kronik pulmoner schistosomiazis klinik olarak asemptomatikten, kronik öksürük, göğüs ağrısı ve hemoptizinin görüldüğü son dönem PAH ve kor pulmonale şeklindedir (13). Pulmoner arteriyollerin kronik granümatöz inflamasyonu, arteriyolitis obliterans, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale ile sonuçlanabilir. Pulmoner arter anevrizmasının oluşumu, bu hastalıkla ilgili yaygın bir komplikasyondur. Kronik pulmoner Schistosomiazis ile ilgili bir derlemede tomografi bulguları olarak; akciğerde konsolidasyon, perinodüler halo ile birlikte soliter pulmoner nodüller, buzlu cam opasiteleri ve hiler lenfadenopatiler görülmüş olup hepsi tedavi ile düzelmiştir (19).

Tanı idrar ve dışkıda parazit yumurtasının görülmesi ile konur. Organ tutulumunda dokuda yumurtaların gösterilmesi tanı koydurabilir. Serolojik testler tanıyı destekler ayrıca hızlı anjijen ve moleküler PCR bazlı testler daha yaygın hale gelmektedir. Praziquantel aktif enfeksiyonda tüm parazit formlarına etkilidir (13).

Sonuç olarak, paraziter hastalıklar asemptomatikten pnömoni, astım benzeri tablo veya pulmoner hipertansiyon, akciğer ödemi gibi geniş bir klinik yelpazede ve farklı radyolojik özelliklerde görülmektedir. Çoğunlukla ateş, öksürük, göğüs ağrısı, balgam ve eozinofili bulguları olmakla birlikte tutulan organa göre deri, gastrointestinal ve kardiyak belirtiler gibi diğer sistem bulguları da görülebilir. Tanısı zor olup uygun semptom ve radyolojide öncelikle akla getirilmesi gerekir. Endemik bölgelere seyahat öyküsü şüpheli artırır. Kesin tanıda mikroskopik bakı ile patojenin gösterilmesi önemlidir. Ancak tecrübeli eleman gerektirir. Günümüzde ise serolojik testler, hızlı antijen ve PCR bazlı testlerin kullanımı artmaktadır. Semptomatik ağır vakalarda tedavi gerekir.

KAYNAKLAR

1. Grainger & Allison's Diagnos Radiology. Parasitic Infections Pulmonary Infection in Adults. Franquet, Tomás; Meirelles, Gustavo. Published January 1, 2021. © 2021.
2. Shamsuzzaman SM, Hashiguchi Y. Thoracic amebiasis. Clin Chest Med 2002; 23:479.

3. Putra AC, Chyntia B, Winardi E, Johan M, Pradwiyanto AA, Tambun R, et al. Primary pulmonary amoebiasis mimicking lung tumour in immunocompromised patient: A case report. *Respirol Case Rep.* 2023 Jul 25;11(8): e01199.
4. Fung HB, Doan TL. Tinidazole: a nitroimidazole antiprotozoal agent. *Clin Ther* 2005; 27:1859.
5. Bailey JW, Williams J, Bain BJ, Williams JP, Chiodini PL, et al. Guideline: the laboratory diagnosis of malaria. General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2013; 163:573.
6. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Now Provides Malaria Drug Resistance Testing Services. <http://www.cdc.gov/malaria/features/ars.html> (Accessed on January 04, 2021).
7. Protozoal Diseases. Nelson Essentials of Pediatrics. Ninth Edition. Karen J. Marcante MD, Robert M. Kliegman MD and Abigail M. Schuh MD, MMHPE. Nelson Essentials of Pediatrics, 2022. Chapter 123, 467-473.
8. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/zoootik-ve-vektorel-hastaliklar-db/Dokumanlar/Afisler-Brosurler/Sitma_Tedavi_Algoritmasi.pdf
9. Kenan Can Ceylan, Onur Akçay. Paraziter Akciğer Hastalıkları. Bölüm 15 Akciğer Enfeksiyonları. Sh:324-338. Tüsad Göğüs Hastalıkları
10. Boothroyd JC, Grigg Me. Population biology of *Toxoplasma Gondii* and its relevance to human infection: Do different strains cause different disease? *Curr Opin Microbiol* 2002; 5: 438-42.
11. Metin B, Dumanlı A, Arıbaş ET. Mediasteninin ve akciğerin paraziter hastalıkları. *Türkiye Klinikleri J Thor Surg-Special Topics* 2016; 7: 46-54.
12. Rocha NA, Silva GB, Oliveira MJ, et al. Visceral leishmaniasis in children: a cohort of 120 patients in a metropolitan city of Brazil. *Turk J Pediatr.* 2011;53(2):154-160.
13. Protozoan Infections of the Thorax. Chapter 135. Fishman's Pulmoner Diseases and Disorders. Sixth edition.2022; 2375-2387.
14. Mahmoud AAF. Diseases due to helminths. In: Mandell GL, editor. Principles and practices of infectious diseases. London: Churchill Livingstone; 1995. p. 2925-6.
15. Güneş Şenol. Helmint Enfeksiyonları. Bölüm 15 Akciğer Enfeksiyonları. Sh:301-308. Tüsad Göğüs Hastalıkları
16. Boggild AK, Keystone JS, Kain KC. Tropical pulmonary eosin- ophilia: a case series in a setting of nonendemicity. *Clin Infect Dis.* 2004;39(8):1123-1128.
17. Beggs I. The Radiology of hydatid disease. *AJR* 1985;145:184-191.
18. Greimelmaier K, Hager T, Moskalenko V, Mueller-Huelsbeck S, Feist H, Schmid KW, et al. Pulmonary echinococcosis: A rare pseudotumour of the lung. *Rare Tumors* 2021 Apr 11:13:20363613211009769.
19. Foti G, Gobbi F, Angheben A, Faccioli N, Ciccio C, et al. Radiographic and HRCT imaging findings of chronic pulmonary schistosomiasis: review of 10 consecutive cases. *BJR Case Rep.* 2019;5(3):20180088.

PNÖMONİDE STEROİD TEDAVİSİ

Doç. Dr. Özgür Batum

S.B.Ü İzmir Dr.Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi S.U.A.M

Giriş

Düzensiz inflamatuvar yanıt, hastaneye yatış gerektiren şiddetli pnömonilerde hastalığın prognozunda rol oynar. Kortikosteroidler 'kritik hastalıkla ilişkili kortikosteroid yetersizliği' (CIRCI), enfeksiyona bağlı inflamasyonun aşırı tetiklenmesi ya da Jarisch-Herxheimer benzeri reaksiyona sekonder pnömoninin şiddetli klinik prezentasyonlarında, tedavide kullanılabilir. Bu bölümde kortikosteroidlerin, çeşitli pnömoni tablolarında kullanımını derlenmiştir.

Bir enfeksiyonda etken olan patojenin özellikleri ve konakçının inflamatuvar yanıtı, enfeksiyon hastalığının gidişatını belirleyen iki ana bileşendir. Mikrobiyolojik etiyojiden bağımsız olarak, konağın sistemik inflamasyona verdiği yanıtın yetersiz ya da düzensiz oluşu, pnömonide akut ve uzun vadeli morbidite ve mortaliteye katkıda bulunan patogenetik süreçtir. Steroidler, ciddi akciğer enfeksiyonlarında antibiyoterapiye ek olarak kullanılabilir.

Pnömonide kortikosteroidlerin kullanımının patofizyolojisi şu şekilde sıralanabilir:

1. Hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPA) eksen bulaşıcı bir etkene maruziyetten sonra konakçının hayatta kalması için vazgeçilmez bir sistemik düzenlemedir. Aşırı fizyolojik stres durumunda (şiddetli toplum kökenli pnömoni (TKP) ve septik şoklu hastalarda), suboptimal kortizol üretimi (CIRCI) olarak adlandırılmıştır (1). CIRCI, hastanın hastalığının ciddiyetine göre, sistemik dolaşımda glukokortikoidler yeterli seviyede olsa dahi, glukokortikoidlerin hücre içi yetersizliği ya da duyarsızlığına bağlı, anti-inflamatuvar aktivitesinin down regülasyonu olarak tanımlanabilir (2). Şiddetli pnömonide CIRCI görülebilir ve uzun süreli ve düşük doz glukokortikoidlerin, sistemik inflamasyonu düzenlediğine, kardiyovasküler ve pulmoner organ fizyolojisine katkıda bulunduğu dair kanıtlar mevcuttur (3).
2. Pulmoner enfeksiyonlarda, enfektif patojeni ortadan kaldırabilmek için, alveoler makrofajlar tarafından sitokinler ve inflamatuvar mediatörler salgınır. Fakat bu mediatörlerin aşırı üretimi (interleukin (IL)-6, IL-8, IL-10, IL-1 β , tümör nekroz faktörü (TNF)- α ve interferon (INF)- γ) potansiyel olarak zararlı olabilmektedir. Kortikosteroidlerin sitokin ekspresyonunu azalttığı ve fagositik hücrelerin göçünü engellediği gösterilmiştir (4).
3. Kortikosteroidlerin pnömonideki bir diğer potansiyel faydası Jarisch-Herxheimer benzeri reaksiyonu önlemesidir. Jarisch-Herxheimer benzeri reaksiyon, özellikle gram-negatif bakteriyel enfeksiyonlar başta olmak üzere bakteriyel enfeksiyonlarda görülebilen antibiyotiklerin bakterisidal etkisine bağlı olarak salınan endotoksinlerin

böbrek ve karaciğer detoksifikasyon kapasitesinin üzerinde olmasıdır. Bu durumda da kortikosteroidler tedavide kullanılabilir.

Pulmoner infiltrasyonların ayırıcı tanısında, klinik prezentasyon ile birlikte pnömoniler ilk planda düşünülmesine rağmen, pnömoni ile karışabilen bronşiyolitisi obliterans organize pnömoni (BOOP), vaskülit, hipersensitivite pnömonisi, akut eozinofilik pnömoni gibi kortikosteroidlerin faydalı olabileceği unutulmamalıdır.

Toplum Kökenli Pnömoni

TKP, kendi kendini sınırlayan bir hastalıktan, hayatı tehdit eden septik şok, akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) ve çoklu organ disfonksiyonu sendromuna (MODS) kadar uzanan geniş bir klinik spektruma sahip yaygın bir akciğer enfeksiyonudur (5). TKP' de, şiddetli inflamatuvar yanıt, tedavi başarısızlığı ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir. 1940' larda antibiyotiklerin kullanılması ile birlikte pnömoniyeye bağlı ölüm oranlarında keskin bir azalma sağlanmış olsa da, TKP' de hastaneye yatırılan hastalar arasında ölüm oranı hala yüksektir (6). Bu nedenle, inflamatuvar yanıtın modülasyonu teorik olarak faydalı olabilir. Steroidlerin anti-inflamatuvar ve immüno-supresif etkileri, ciddi TKP hastalarında önemli bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir. Steroidler, inflamatuvar yanıtla ilgili birçok sitokinin (örneğin IL-6, IL-10) etkilerini düzenleyebilir.

Çift kör çok merkezli bir çalışmada, 18 yaş üstü hasta grubunda, TKP' de 7 gün boyunca, günde 50 mg prednizon veya plasebo alacak şekilde hastalar randomize edilmiş ve TKP' de hastaneye yatırılan hastalarda, 7 günlük prednizon tedavisinin, komplikasyonlarda artış olmaksızın klinik stabiliteye ulaşma süresini kısalttığı sonucuna ulaşılmıştır (7). Şiddetli TKP' de 4-7 gün, 200 mg hidrokortizonun plasebo ile karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise hidrokortizon alan grupta mortalite, steroid almayan gruba göre daha düşük bulunmuştur (8). Bir başka çalışmada ise invaziv mekanik ventilasyon gerektiren şiddetli TKP' de kortikosteroidlerin hastane mortalitesini etkilemediği sonucuna ulaşılmıştır (9). Cochrane incelemesinin 2011 versiyonunda ise, kortikosteroidlerin pnömonide mortalite üzerinde hiçbir etkisi olmadan semptomların çözülme süresini hızlandırmada yararlı olduğu gösterilmiştir (10).

Sadece şiddetli pnömoni hastalarının incelendiğinde 2 randomize kontrollü çalışmada ise kortikosteroidlerin 8. güne kadar C-reaktif protein seviyesinde, mekanik ventilasyon süresinde, organ disfonksiyonu skorunda, göğüs radyografisi skorunda ve septik şok gelişiminde önemli ölçüde azalma sağladığı bildirilmiştir (11,12). Şiddetli olmayan pnömoni vakalarında ise kortikosteroidlerin kullanımı hızlı klinik iyileşme ile ilişkilendirilmiş olmakla birlikte, bu vakalarda uzun süreli mortaliteye etkisi saptanmamıştır (13).

Önerilen steroid süre ve dozları:

- Şiddetli TKP' de günlük 200 mg intravenöz (İV) hidrokortizon veya eşdeğeri dozda 5-7 gün kortikosteroid kullanımı önerilmiştir (14,15).
- Sepsis ve septik şokta sıvı ve orta/yüksek doz vazopressör tedavisine yanıt vermeyen septik şok hastalarında kortikosteroid kullanılması önerilmiştir. Hidrokortizon günde

200 mg İV 7 gün boyunca veya yoğun bakım ünitesinden taburculuğuna kadar önerilmiştir (14).

- Orta ve şiddetli ARDS'de (PaO₂/FiO₂ < 200 ve başlangıçtan itibaren 14 gün içinde) kortikosteroid kullanımı önerilmiştir (14). Erken ARDS'de (72 saat içinde) metilprednizolon 1mg/kg İV bolus, ardından 1-14. Günler: 1mg/kg/gün infüzyon, 15-21. Günler: 0,5mg/kg/gün, 22-25. Günler: 0,25mg/kg/gün, 26-28. Günler: 0,125mg/kg/gün önerilmiştir (16).

Kortikosteroidlerin şiddetli TKP'de kullanılmasının, hastalığın prognozunda ve akut mortalitede klinik katkısının olduğuna dair kanıtlar olmakla birlikte, kortikosteroidlerin doz rejimi ile kanıtlar sınırlıdır. Şiddetli olmayan TKP'de mortalite dışındaki tıbbi sonuçlar hakkında yeterli bilgi olmadığından kortikosteroid kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Viral Pnömoniler

Viral pnömonilerde antiviral tedavilerin etkinliğinin belirsizliği ve kortikosteroidlerin viral klirensi geciktirmesi nedeniyle, ciddi viral pnömonilerde kortikosteroidlerin kullanımında olası yan etki riski söz konusudur. Kortikosteroidlerin influenza tedavisindeki rolü oldukça tartışmalıdır. İnfluenza ilişkili ARDS'de bakteriyel enfeksiyon, invaziv fungal enfeksiyon gibi sekonder enfeksiyon yatkınlığının artması nedeniyle, mortaliteyi artırdığına dair kanıtlar mevcuttur (17,18). Bu riskin kortikosteroid dozuyla ilişkili olabileceği, yüksek doz kortikosteroidlerin düşük-orta doz kortikosteroidlerden daha büyük bir riskle ilişkili düşük-orta dozların yalnızca hipoksemik hastalarda faydalı olduğu, yüksek doz kortikosteroidlerin ise hiçbir faydası olmadığı belirtilmiştir (17).

SARS, MERS ve COVID-19 gibi tüm Coronavirüs enfeksiyonlarından elde edilen verilerden ribavirin ve kortikosteroid kombinasyonunun mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir (19). Ciddi COVID-19'da deksametazonun mortaliteyi azalttığı gösterilmiş (20), fakat hafif vakalarda (oksijen desteği ve mekanik ventilasyon gerekmeyen vakalarda) mortaliteye katkısı gözlenmemiştir (21,22). COVID-19 pnömonisinde metilprednisolon ile deksametazon karşılaştırıldığında ise, 28 günlük mortalitede fark saptanmamıştır (23).

Sonuç olarak kortikosteroidlerin immünoşüpresan etkisi ve konak bağışıklığına bağlı olarak viral klirensi azaltması nedeniyle, mekanik ventilasyon veya oksijen tedavisi gerektiren şiddetli COVID-19 vakalarında deksametazonun kullanılabilmesi, diğer viral pnömonilerde ise kortikosteroid kullanımına ilişkin kanıtların yetersiz olduğu ve yan etki riski nedeniyle dikkatli olunması gerektiği vurgulanmaktadır.

Pneumocystis Jiroveci Pnömonisi

Pneumocystis jiroveci pnömonisi (PCP), edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) ile ilişkili hastalıkta mortalitenin en yaygın nedenidir (24). HIV ve PCP ile eş zamanlı enfekte olan hastaların tedavisinde trimetoprim- sülfametoksazol- veya pentamidin tedavisine ek olarak kortikosteroid kullanımı önerilmiştir (25). Amerikan CDC Kılavuzunda orta ve şiddetli PCP vakalarında kortikosteroidlerin pnömotoraks ve solunum yetmezliği gibi komplikasyonları azalttığı bildirilmiştir (26). Bir meta-analiz, HIV'li hastalarda

PCP tedavisinde ek kortikosteroid kullanımının hastalığın erken evrelerinde mortaliteyi azaltabileceğini göstermiştir. Standart tedaviye ek kortikosteroidler HIV'li hastalarda PCP tedavisinde düşünülebilir fakat, kortikosteroidler hücre aracılı bağıışıklığın bozulmasına neden olarak fırsatçı enfeksiyon riskini arttırabilir ve bu hasta grubun koenfeksiyonlar açısından yakın takip edilmelidir.

Kortikosteroid Tedavisinin Süresi

Pnömonide başlanılan kortikosteroid tedavisinin süresi, toksisite riski ve etkinliğin belirlenmesi nedeniyle önemlidir. TKP'de pnömoni tedavisinin sonlandırılmasına rağmen, hastalarda pro-inflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , D-dimer ve IL-6 gibi) haftalarca yüksek kaldığı gözlenmiştir (27). Bu durum biyolojik iyileşme kavramının, klinik iyileşmeden çok sonra gerçekleşebildiği sonucuna ulaştırmaktadır. Ayrıca kortikosteroidler, tedavi ile ilişkili olarak HPA'nın baskılanmasına neden olmaktadır, bu nedenle ilaç kaynaklı sekonder adrenokortikal yetersizliğin önlenmesi için kortikosteroid dozunun kademeli olarak azaltılmasıyla bu yan etkinin en aza indirilebileceği bildirilmektedir.

Sonuç

Steroidlerin şiddetli pnömonide kullanımına ilişkin literatür kanıtları olmakla birlikte, viral pnömonilerde kullanımının yeri yan etki riski nedeniyle sınırlıdır. Kortikosteroidlerin kullanımında hiperglisemi, süperenfeksiyon ve görülebilecek diğer yan etkiler açısından hastalar yakından izlenmeli, steroid tedavisinin sonlandırılması kararında da inflamasyon belirteçlerinin klinik iyileşme sonrası uzun dönemde yüksek seyretmesi ve HPA'nın baskılanması nedeniyle kademeli olarak doz azaltılarak kesilmesi önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med.* 2008 Jun;36(6):1937-49.
2. Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med.* 2008 Jun;36(6):1937-49.
3. Laterre PF, Garber G, Levy H, Wunderink R, Kinasewitz GT, Sollet JP, et al. Severe community-acquired pneumonia as a cause of severe sepsis: Data from the PROWESS study. *Crit Care Med.* 2005;33: 952-61.
4. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med.* 2005 Oct 20;353(16):1711-23.
5. Confalonieri M, Annane D, Antonaglia C, Santagiuliana M, Borriello EM, Meduri GU. Is prolonged low-dose glucocorticoid treatment beneficial in community-acquired pneumonia? *Curr Infect Dis Rep.* 2013 Apr;15(2):158-66.
6. Torres A, Sibila O, Ferrer M, Polverino E, Menendez R, Mensa J, et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia

- and high inflammatory response: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015 Feb 17;313(7):677-86.
7. Blum CA, Nigro N, Briel M, Schuetz P, Ullmer E, Suter-Widmer I, et al. Adjunct prednisone therapy for patients with community-acquired pneumonia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015 Apr 18;385(9977):1511-8.
 8. Dequin PF, Meziani F, Quenot JP, Kamel T, Ricard JD, Badie J, et al. Hydrocortisone in Severe Community-Acquired Pneumonia. *N Engl J Med*. 2023 May 25;388(21):1931-41.
 9. Salluh JI, Soares M, Coelho LM, Bozza FA, Verdeal JC, Castro-Faria-Neto HC, et al. Impact of systemic corticosteroids on the clinical course and outcomes of patients with severe community-acquired pneumonia: a cohort study. *J Crit Care*. 2011 Apr;26(2):193-200.
 10. Chen Y, Li K, Pu H, Wu T. Corticosteroids for pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Mar 16;(3):CD007720.
 11. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, Piattella M, Parigi P, Puccioet G, et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171: 242–8.
 12. Sabry NA, Omar EE-D. Corticosteroids and ICU course of community acquired pneumonia in Egyptian settings. *Pharmacology & Pharmacy*. 2011;2: 73–81.
 13. Stern A, Skalsky K, Avni T, Carrara E, Leibovici L, Paul M. Corticosteroids for pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Dec 13;12(12):CD007720.
 14. Chaudhuri D, Nei AM, Rochweg B, Balk RA, Asehnoune K, Cadena R, et al. 2024 Focused Update: Guidelines on Use of Corticosteroids in Sepsis, Acute Respiratory Distress Syndrome, and Community-Acquired Pneumonia. *Crit Care Med*. 2024 May 1;52(5): 219- 33.
 15. Nafae RM, Ragab MI, Amany FM, Rashed SB. Adjuvant role of corticosteroids in the treatment of community-acquired pneumonia. *Egypt J Chest Dis Tuberc* 2013; 62:439–445.
 16. Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, et al: Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280:159–165.
 17. Lansbury L, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2(2), CD010406 (2019).
 18. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis*. 2008 Oct 1;198(7):962-70.
 19. Zhong H, Wang Y, Zhang ZL, Liu YX, Le KJ, Cui M, et al. Efficacy and safety of current therapeutic options for COVID-19 -lessons to be learnt from SARS and MERS epidemic: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2020 Jul;157:104872.
 20. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Oct 6;324(13):1307-16.
 21. Rafiullah M, Siddiqui K. Corticosteroid use in viral pneumonia: experience so far and the dexamethasone breakthrough in coronavirus disease-2019. *J Comp Eff Res*. 2020 Dec;9(18):1247-54.
 22. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19: preliminary report. *N. Engl. J. Med*. 2021 Feb 25;384(8):693-704.

23. Salton F, Confalonieri P, Centanni S, Mondoni M, Petrosillo N, Bonfanti P, et al. Prolonged higher dose methylprednisolone versus conventional dexamethasone in COVID-19 pneumonia: a randomised controlled trial (MEDEAS). *Eur Respir J.* 2023 Apr 20;61(4):2201514.
24. Curtis JR, Yarnold PR, Schwartz DN, Weinstein RA, Bennett CL. Improvements in outcomes of acute respiratory failure for patients with human immunodeficiency virus-related *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162: 393–98.
25. National Institutes of Health-University of California Expert Panel for Corticosteroids as Adjunctive Therapy for *Pneumocystis* Pneumonia. Consensus statement on the use of corticosteroids as adjunctive therapy for pneumocystis pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1990 Nov 22;323(21):1500-4.
26. Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, Brooks JT, Pau A, Masur H; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* 2009 Apr 10;58(RR-4):1-207; quiz CE1-4.
27. Yende S, D'Angelo G, Mayr F, Kellum JA, Weissfeld L, Kaynar AM, et al. Elevated hemostasis markers after pneumonia increases one-year risk of all cause and cardiovascular deaths. *PLoS One.* 2011;6: e22847.

ANTİMİKROBİYAL İLAÇLARIN KULLANIMINDA GENEL PRENSİPLER

Uzm. Dr. Tarık Şimşek

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

Antimikrobiyal, antibiyotik ve anti-enfektif terimleri antibakteriyel, antifungal, antiviral ve antiparazitik ilaçlar gibi enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılan çok çeşitli farmasötik ajanları kapsar ve en sık ajan antibakteriyel kullanımı mevcuttur. Sir Alexander Fleming'in 1928'de penisilini keşfetmesinden bu yana antibiyotikler tıpta devrim yaratarak, sayısız hayat kurtarmada etkili olmaya devam etmektedir (1).

Antibiyotikler, solunum yolu enfeksiyonları için tedavinin temelini oluşturmaktadır. Antibiyotik seçimi pnömoninin tipine, etkilenen hastanın yaşına, komorbid hastalıklar ve spesifik patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlar için risk faktörlerinin varlığına ve akut hastalığın şiddetine göre değişir (2). Tedavinin amacı, mümkün olan en kısa sürede, uygun antibiyotiğe başlanması ve morbidite ve mortalitenin azaltılmasıdır (3). Hastaların çoğu için başlangıç tedavisi ampiriktir ve potansiyel olarak geniş bir patojen spektrumunu hedef alır. Kültür verileri elde edildikten sonra daha dar spektruma sahip olan tedaviler tercih edilebilir. Etiyolojik bir patojen tanımlanamadığında ilk başlanmış olan ampirik tedaviye devam edilmelidir (2).

Bir patojen tanımlandığında 'uygun' terimi, etiyolojik patojene karşı in vitro olarak aktif olan en az bir antimikrobiyal ajanın kullanımını ifade eder. 'Yeterli' terimi sadece uygun tedaviyi değil, aynı zamanda bu ajanın doğru dozda, doğru yoldan, zamanında kullanımını ve enfeksiyon bölgesine penetrasyonunu içerir. Zamanında ve uygun antibiyotik tedavisi toplumda gelişen pnömoni (TGP) ve hastanede gelişen pnömoni (HGP) hastalarında sağkalımı artırabilir ve faydaları en çok ölümcül hastalığı olmayan hastalarda belirgindir (2, 4). Genel olarak ağır hastalıkta hastalık seyrinin erken evresinde antibiyotik tedavisi alanlarda mortalite gecikmiş tedavi alanlara göre daha düşüktür. Septik şok ve hipotansiyonun ilk 6 saatinde tedavinin geciktiği her bir saat için ölüm riski %7 ile %8 artmaktadır (5). Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) ile ilişkili olarak enfeksiyon klinik olarak tanımlandıktan ve kültür için alt solunum yolu örnekleri alınır alınmaz uygun tedavinin verilmesi gerektiği gösterilmiştir. Tedaviye başlamada 24 saatlik gecikme mortalite için VİP'te önemli bir risk faktörüdür (6). TGP tanısı konulduktan sonra mümkün olan en kısa sürede ve kesinlikle 4 saat içinde (sepsis şüphesi varsa ve bunun için yüksek risk kriterlerinden herhangi biri mevcutsa 1 saat içinde) antibiyotik tedavisi başlanmalıdır (7).

Antibiyotiklerin Etki Mekanizmaları

Antibiyotilerin en yaygın etki mekanizmaları; bakteri hücre duvar biyosentez inhibisyonu, hücre zarı bütünlüğünün bozulması, nükleik asitler ve/veya protein sentezi inhibisyonu

ve farklı metabolik süreçlerin bozulmasıdır (8). Bakterisidal antibiyotikler, genellikle hücre duvarı sentezini inhibe ederek veya organizmanın önemli metabolik fonksiyonlarını kesintiye uğratarak bakterileri öldürür. Bu tip ajanlar arasında penisilinler, sefalosporinler, aminoglikozitler, florokinolonlar, vankomisin, daptomisin, kolistin/polimiksin, rifampin ve metronidazol bulunur. Bakteriyostatik ajanlar, bakteri üremesini inhibe eden ancak genellikle hücre duvarı sentezine herhangi bir etkisi olmayan ve mikroorganizmayı yok etmede konakçı savunmasına dayanan antibiyotiklerdir. Bu tip ajanlar arasında makrolidler, tetrasiklinler, sülfü grubu ilaçlar, kloramfenikol, linezolid ve klindamisin bulunur (8).

Bakterisidal ve bakteriyostatik terimleri geniş kategorizasyonlardır ve tüm organizmalara göre belirli bir ajan için geçerli olmayabilir. Bazı antimikrobiyaller bir bakteriyel patojen için bakterisidal olup diğerine bakteriyostatik etkinlikte olabilir (9). Spesifik bir ajanın kullanımı, belirli bir anatomik bölgede enfeksiyona neden olan organizmaların antibiyotiklere duyarlılığı ile belirlenir. Nötropeni veya immün yetmezlik varsa veya eşlik eden endokardit veya menenjit varsa, bakterisidal ajan kullanımı tercih edilmelidir. Pnömonili çoğu hasta için bakterisidal bir ajan seçmek gerekli değildir. *S. aureus* gibi bazı mikroorganizmalar toksin üretebilmektedir, bu tür mikroorganizmalar için optimal ajan bakterileri öldürebilmeli ve hastalığa aracılık eden toksinlerin üretimini engelleyebilmelidir. Bakteriyel toksin üretimini inhibe eden ajanlar arasında klindamisin, rifampin ve linezolid bulunur.

Antibiyotiklerin Farmakokinetik ve Farmokodinamik Özellikleri

Antibiyotiklerin farmakokinetik (FK) ve farmakodinamik (FD) özellikleri tedavinin belirlenmesinde önemlidir. Bir ilacın vücuttaki emilimini, dağılımını ve eliminasyonunu ifade eden ve ilacın serumdaki konsantrasyonunu tanımlamak için 'farmakokinetik', vücut veya vücuttaki herhangi bir organizma üzerindeki fizyolojik ve biyokimyasal etkilerini, etki mekanizmalarını ve bir ilacın konsantrasyonu ile etkisi arasındaki ilişkiyi tanımlamak için 'farmakodinamik' terimi kullanılabilir.

Antibiyotiklerin patojeni yok edebilme yeteneği ve klinik sonuç tahmini açısından FK ve FD özellikleri bilmek önemlidir. FK/FD parametrelerinden en çok kullanılan üç tanesi: Antimikrobiyal konsantrasyonunun minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) üzerinde olduğu süre ($T > MİK$), maksimum kan konsantrasyonunun (C_{maks}) MİK'e oranı ($C_{maks}/MİK$) ve konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alanın (EAA) MİK'e oranı ($EAA/MİK$)'dır (10, 11). $T > MİK$; zaman bağımlı etkinlik gösteren antibiyotikler (β -laktamlar, glikopeptidler, makrolidler, karbapenem, klindamisin ve oksazolidinonlar gibi) açısından önemlidir. Zaman bağımlı etki eden antibiyotiklerde maksimum öldürmenin meydana geldiği konsantrasyon elde edildikten sonra antibiyotik dozunu arttırmak yerine konsantrasyon üzerinde kalınan süreyi uzatmak daha önemlidir. Bu sebeple $T > MİK$ 'in önemli olduğu antibiyotiklerin daha kısa zaman aralıklarında ya da devamlı infüzyon şeklinde uygulanması tercih edilir (12). $C_{maks}/MİK$ konsantrasyon bağımlı etkinlik için önemlidir (aminoglikozidler, florokinolonlar, ketolid ve daptomisin vb). Kandaki maksimum konsantrasyon arttıkça etkinlik artmakta; küçük bölünmüş dozlar olarak

uygulanmasından ise gerekli dozun 24 saatte bir tek doz olarak verilmesi uygundur. EAA/MİK ise konsantrasyona ve zamana bağlı etki eden, birincil ölçütün total maruziyet olduğu antibiyotikler için (florokinolonlar, azitromisin, tigesiklin) kullanılmaktadır. Antibiyotik direncindeki artış sonrası yüksek MİK değerlerinin ortaya çıkması, bu parametrelerin kullanılarak doz hesaplaması yapılmasının önemini giderek arttırmaktadır (12, 13).

Antibiyotik konsantrasyonu enfeksiyon bölgesinde (serum, akciğer vb.) MİK'in altına düştükten sonra antimikrobik etki bir süre devam edebilir, buna post antibiyotik etki (PAE) denir. Gram pozitif bakterilerin büyük bir kısmı için beta-laktamlar, florokinolonlar, rifampin, makrolidler, glikopeptidler, aminoglikozidler, klindamisin ve tetrasiklinin PAE'si gösterilmiştir. Gram negatiflerde ise karbapenem dışındaki beta-laktamların PAE'si görülmemiştir; florokinolonlar, kloramfenikol, tetrasiklinler ve rifampin ve aminoglikozidlerin PAE'si vardır (14, 15). Pnömonoklar için, makrolidler/azalitler, klindamisin, vankomisin, kinupristin/dalfopristin, tetrasiklinler ve oksazolidinonlar (linezolid gibi) için de bir PAE mevcuttur.

Enflamatuar Etkiler

Son zamanlarda araştırmacılar tarafından antibiyotiklerin bakteri hücre duvarı lizis ürünlerinin inflamasyonu ve sitokin üretimini uyarıp uyarmadıklarına göre seçilmesi gerektiği öne sürülmüştür (9). Bazı antibiyotikler bakteri hücre duvarı ürünlerini serbest bırakır ve bu ürünler sitokin üreten hücrelerle etkileşime girerek tümör nekroz faktör gibi sitokin üretimini uyarabilirler. Teorik olarak, bu septik tablonun gelişmesine veya kötüleşmesine yol açabilir. *Pneumocystis jiroveci* pnömonisi veya pnömonok menenjitinde antimikrobiyal tedavi ile birlikte kortikosteroid kullanımı bu teori dikkate alındığında faydalı olabilir. Genel olarak sitokin salınımının klinik rolü belirsizdir, ancak bakterisidal antibiyotikler, bakteriyostatik ajanlardan daha fazla konakçı inflamatuvar yanıtına neden olma eğilimindedirler. Hücre duvarına karşı aktif olan ve yavaş öldüren antibiyotikler, daha fazla sitokin salınımı ile ilişkilendirilmişlerdir (2). Protein sentezini inhibe eden antibiyotiklerin (linezolid, klindamisin) kullanımı, hücre duvarı aktif bakterisidal antibiyotiklerle karşılaştırıldığında, bazı *S. aureus* suşlarının neden olduğu toksin aracılı hastalıklarda bir avantaja sahip olabilir (16).

Antibiyotik Konsantrasyonlarını Etkileyen Faktörler

Doku penetrasyonu, proteine bağlanma, ilaç dağılım hacmi ve klirensindeki değişiklikler bir enfeksiyon bölgesinde elde edilen antibiyotik konsantrasyonlarını ve dolayısıyla antimikrobiyal başarı olasılığını önemli ölçüde etkileyebilmektedir (17, 18). Kritik hastalık seyri sırasında değişen organ fonksiyonları antibiyotiklerin FK parametrelerini etkileyebilir; bu nedenle antibiyotik dozlarının düzenli olarak gözden geçirilmesi gerekmektedir (17). Subterapötik antibiyotik konsantrasyonları, tedavi başarısızlığına neden olabileceği gibi antibiyotik direnci gelişimi açısından da bir risk faktörüdür (19).

Akciğere Penetrasyon

Pnömoninin başarılı bir şekilde tedavi edilebilmesi için enfeksiyon bölgesinde terapötik ilaç konsantrasyonlarının elde edilmesi gereklidir. Pnömonide temel hedef akciğer parankimi ve alveollerdir (20). Alveol alanlarını, küçük ve büyük hava yollarını kaplayan ince bir sıvı tabakası (ELF) mevcuttur ve bu tabaka akciğer ile dış dünya arasındaki ilk bariyeri oluşturur. Son yıllardaki çalışmalar antibiyotiklerin bu sıvı tabakasına penetrasyonuna ilişkin bilgilerimizin katlanarak artmasına yol açmış ve buradaki penetrasyonun antibakteriyel ajanların etkinliğini öngörmede bir belirteç olarak ortaya çıkmıştır (21).

Yapılan araştırmalar, antibiyotik sınıfları arasında ELF penetrasyonunda geniş bir değişkenlik olduğunu ortaya koymuştur (22). Biyolojik membranlar boyunca ilaç hareketini yöneten fizyokimyasal özellikler arasında iyonlaşma derecesi, yağ çözünürlüğü, moleküler ağırlık ve protein bağlanması yer almaktadır. Bronşiyal enfeksiyonlarda balgam ve bronşiyal alanda, pnömoni için akciğer parankimi, ELF, makrofaj ve nötrofil gibi hücrelerdeki konsantrasyonlar önemli olabilir. Patojenin lokalizasyonu da önem arz etmektedir; *Legionella pneumophila* ve *Chlamydomphila pneumoniae* gibi hücre içi organizmalar makrofajlarda hücre içinde yüksek konsantrasyonlara ulaşan ajanlar tarafından en iyi şekilde yok edilebilmektedir.

Lodise ve ark. yaptığı çalışmada sağlıklı gönüllüde vankomisinin ELF konsantrasyonunun plazma konsantrasyonunun %50'si kadar olduğunu ve büyük bir değişkenlik gösterdiğini saptamışlardır (23). Buna karşılık, linezolidin akciğer penetrasyonunun daha iyi olduğu, akciğerde plazma konsantrasyonuna eşit veya daha yüksek konsantrasyona ulaştığı gösterilmiştir (24). Florokinolonların da akciğere penetrasyonu linezolid gibi yüksektir.

Virüsler ve bazı bakteriler hücre içine girerek çoğalabilmektedir, eğer antibiyotikler hücre içinde yeterli süre ve konsantrasyonda bulunursa bu tür mikroorganizmalara etki edebilmektedir (25). Antibiyotiklerin hücre içi etkinliğini; hücre zarına nüfuz etme yeteneği ve intrasellüler konsantrasyonu haricinde, mikroorganizmanın hücresel durumu, ilacın intrasellüler durumu (pH vb.) ve intrasellüler bölgede biriktiği bölüm (organel vb.) de etkilemektedir, intrasellüler pH değeri 5'in altında ise rifampisin etkinliği artarken; aminoglikozid, beta-laktam, makrolid ve florokinolon grubu antibiyotiklerin etkinliği azalmaktadır (26, 27).

İlaçların farklı doku penetrasyonu nedeni ile enfeksiyon bölgesi de antimikrobiyal seçimini etkilemektedir. İlaçların doku penetrasyonunda molekül ağırlığı, protein bağlanma derecesi, lipit çözünürlüğü ve iyonizasyon derecesi önemlidir (28). Proteine düşük oranda bağlanan, lipofilik olan, küçük molekül ağırlıklı antibiyotikler dokulara ve hücrelere daha kolay nüfuz ederken tam tersi yüksek oranda proteine bağlanan, hidrofilik olan ve büyük molekül ağırlığı olan antibiyotiklerin doku penetrasyonu zordur (28). Yüksek oranda proteine bağlı olmayan küçük moleküller akciğer parankimine kolayca geçer. Lipofilik ajanlar arasında kloramfenikol, makrolidler (azalidler ve ketolidler dahil), linezolid, klindamisin, tetrasiklinler, kinolonlar ve trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX) bulunur. İnflamasyonda endotelial bariyerlerde geçirgenlik artmaktadır. Hidrofilik ajanların ELF 'e girişi inflamasyon bağımlıdır. Bunlar arasında penisilinler, sefalosporinler, aminoglikozitler, vankomisin, karbapenemler ve monobaktamlar bulunur.

Dağılım Hacmi

Dağılım hacmi (Vd) ilacın verilen dozu ile plazmada gözlenen konsantrasyon arasındaki ilişkiyi tanımlar, ilacın dağılacağı tahmini hacim olarak da ifade edilebilir. Lipofilik antibiyotiklerin Vd'si yüksek, hidrofilik antibiyotiklerin Vd'si düşüktür [29]. Septik şok ve obezitede Vd artar. Vd arttığında hidrofilik ilaçların plazma düzeyi düşer ancak lipofilik ilaçların plazma düzeyi değişmez. İlaçların dozunu arttırılarak veya yükleme dozu uygulanarak hidrofilik ilaçların plazma düzeyi arttırılabilir. İdeal vücut ağırlığına dayalı doz ayarlamaları genel olarak düşük doza neden olabilirken, hidrofilik antibiyotikler için toplam vücut ağırlığına dayalı doz ayarlaması yüksek ilaç seviyelerine neden olabilir. Hedef plazma konsantrasyonlarına ulaşmak için yoğun bakım hastalarına daha yüksek vankomisin ve β -laktam verilmesi gerekmektedir (30, 31).

Vd'yi etkileyen faktörlerden birisi de proteine bağlanma kapasitesidir. Albümin birçok antimikrobiyal (örneğin, sefazolin, seftriakson, ertapenem ve daptomisin) için ana plazma bağlayıcı protein olduğundan, albumin konsantrasyonunun azalması septik hastalarda antibiyotiklerin FK'sı üzerinde doğrudan etki yaratmaktadır (32). Albümine bağlanan antibiyotikler için; serum albümin düzeyinin düşmesi ile serbest antibiyotik miktarı artar ve bu da antibiyotiklerin Vd ve klirensini yani birim zamanda ilaçtan temizlenen plazma hacmini arttırır.

Antibiyotik Başlama Zamanı

TGP ve HGP'de ampirik tedavi için birçok kılavuz bulunmaktadır. Kılavuzlar bölgesel antibiyotik duyarlılıklara göre yeniden değerlendirilmelidir. TGP'de penisiline dirençli pnömokok, *metisiline dirençli Staphylococcus aureus (MRSA)* ve epidemik viral hastalık başlangıç tedavisinin seçimini etkileyebilir. HGP'de her hastanenin kendine özgü bir mikrobiyal florası ve antimikrobiyal duyarlılık paternleri olduğu unutulmamalıdır. Uygun antibiyotik başlanması geciken olgularda mortalite başlangıç tedavisi zamanında başlanan olgularla karşılaştırıldığında artmış olarak saptanmıştır. *Klebsiella pneumoniae* ve ya *Escherichia coli* enfeksiyonu nedeni ile hastanede yatan olgularda yapılan bir çalışmada kültür alınmasından sonra veya kültürde üreme şüphesi varken antibiyotik başlanması 24-48 saat geciken olgularda mortalite riskinin arttığı saptanmıştır (33). 188 merkezin katıldığı bir çalışmada TGP tanısı ile hastaneye yatırılan toplam 13725 olgunun %37'sinde antibiyotik tedavisinin ilk 4 saat içinde başlanmadığı ve bu olgularda 30 günlük mortalitenin daha yüksek olduğu saptanmıştır. İlk antibiyotik dozunun uygulamasındaki gecikme 30 günlük mortalitede artış ile ilgili değerlendirilmiştir (34).

Uygunsuz antibiyotik tedavisi mortalitenin artmasına, antimikrobiyal direncin gelişmesine ve ilave tedavi maliyetlerine neden olmaktadır (35, 36). Ventilatör ilişkili pnömöni tanılı 7401 hastanın değerlendirildiği bir meta-analizde, uygunsuz antibiyotik tedavisinin mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (37). Kanada'da acil servise başvuran ve TGP tanısı alan 156 olgu ile yapılan bir çalışmada ihtiyaç olmamasına rağmen florokinolonların %80 oranında fazla reçete edildiği saptanmıştır (38).

Yedi günlük antibiyotik tedavisi, enfeksiyon hastalıklarında uzun süredir uygulansa da (39) tedavi süresi hastalığın şiddetine, hasta özelliklerine, hastanın durumuna, klinik stabilitesi

ve etken organizmaya göre belirlenmelidir [40]. Uzun süreli antibiyotik tedavisi artan yan etkilere, antibiyotiklere karşı direnç oluşumuna ve *Clostridium difficile* ile ilişkili ishal gelişimine neden olabilmektedir (41).

Böbrek ve Karaciğer Fonksiyonlarına Göre Dozlama

TGP hastalarında akut böbrek hastalığı görülme sıklığının %18 ile %34 arasında olduğu rapor edilmiştir (42). Kronik böbrek hastalığı ise pnömoni gelişmesi için bağımsız risk faktörüdür (43). Karaciğer fonksiyonları pnömoni sırasında bozulabilmektedir (44). Sirozlu olguların yoğun bakım yatışlarında en sık görülen enfeksiyon pnömonidir (45). Böbrek veya karaciğer fonksiyonları bozulan hastalarda ilaç normal dozlarda birikebileceği için toksisiteye yol açabilmektedir (46]. Aktif metabolit olarak veya metabolik değişime uğramadan böbreklerden atılan ilaçlarda doz böbrek fonksiyonlarına göre; karaciğerde metabolize edilerek veya feçes yoluyla atılan ilaçlarda doz karaciğer fonksiyonlarına göre ayarlanmalıdır (18). Karbapenemler ve florokinolonlar yüksek dozda nöbete yol açabilmektedir (47). Aminoglikozidler ve vankomisin ise ototoksik ve nefrotoksik yan etkileri mevcuttur (48, 49).

Antibiyotiklerin böbrek fonksiyonlarına göre dozunun ayarlanması, toksisiteyi önlemek ve mortaliteyi azaltmak için çok önemlidir. Yapılan bir çalışmada; 412 antimikrobiyal tedavi uygulanan ve böbrek yetmezliği nedeni ile doz ayarlaması yapılması gereken olguların % 39.1'inde doz ayarlaması yapılmadığı tespit edilmiştir (50). Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda yapılan başka bir çalışmada antibiyotik alan olguların %51,6'sında doz ayarlaması yapılmadığı saptanmıştır (51). Hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğu mevcut ise; ilaçların subterapötik dozlarını önlemek, aynı zamanda hızlı ve yeterli kan konsantrasyonu sağlamak için ilk gün normal böbrek fonksiyonu olan hastalardaki gibi doz uygulanması önerilmektedir (52).

Karaciğer fonksiyon bozukluğunda farmakokinetik parametrelerdeki değişiklik nedeni ile serum ilaç konsantrasyonları ve ilaç toksisite riski artabilir (53). Karaciğer sirozunda doz önerilerinin çoğu spesifik olmadığından ve hatta çelişkili olduğundan, standart parametrelerin tanımlanması ve doz önerilerinin uygun yöntemlerle uyumlu hale getirilmesi gerekmektedir (46] Sirozlu hastalarda hepatotoksisite riskinin artması nedeniyle azitromisin, kloramfenikol, eritromisin, ketokanazol ve tetrasiklin kullanımından kaçınmak gerekir (54).

Gebelik

Hamilelik sırasında gelişen bazı fizyolojik ve immünolojik değişiklikler pnömoni gelişimini kolaylaştırabilir. Pnömoninin tedavisi gebelikte farklılık göstermese de uygun tedaviye karar verirken gebelikte kullanılması uygun olmayan antibiyotikler de akılda tutulmalıdır (55). Gebelerde antimikrobiyal ilaçların plazma hacminde ve böbrek kan akışındaki artışa bağlı olarak üçüncü trimesterde daha hızlı temizlenmesi ve serum seviyelerinin daha düşük olması söz konusudur. Ancak antimikrobiyal tedavilerinin dozunun üçüncü trimesterde arttırılmasına dair öneri yoktur (56). Hamilelikte penisilinler, sefalosporinler tarihsel olarak güvenli kabul edilen ve en yaygın olarak kullanılan antimikrobiyal ajanlardır.

İlaç Etkileşimleri

Pnömoni hastalarında sıklıkla eşlik eden başka hastalıkları da vardır. Sık görülen eşlik eden hastalıklar; diyabet, serebrovasküler hastalıklar, kronik akciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı ve demanstır. Mevcut komorbiditeler nedeni ile olguların muhtemel ilaç kullanımları bulunmaktadır. Antimikrobiyallerin kullanımı istenmeyen ilaç reaksiyonları ve toksisite ile tedavi uyumunda ve etkinliğinde azalmaya neden olabilir. Bu durumda tedavi başarısızlığı, ilaç direnci ve artan maliyetler söz konusu olacaktır (57, 58).

Kuşçu ve ark. tarafından ülkemizde hastanede yatan 427 hastada yapılan bir çalışmada hastaların %26,4'ünde potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi saptanmış olup, bu etkileşimlerden eş zamanlı ilaç kullanımının kontrendike olduğu 12 etkileşimin 5'i (%42) ve 159 majör etkileşimin 61'i (%38) antimikrobiyallerle olmuştur. Kinolonlar, triazololler, metronidazol, linezolid ve klaritromisin ile yan etki daha sık görülmüştür (59). Pnömoni tanısı ile hastanede yatan 431 hastada yapılan başka bir çalışmada ise, hastaların %73,1'inde ilaç-ilaç etkileşimi saptanmış, etkileşimlerin %4'ünün eş zamanlı ilaç kullanımının kontrendike, %43'ünün ise majör etkileşim olduğu belirlenmiştir. Ek hastalık ve çoklu ilaç kullanım ilaç etkileşimi ile ilişkili bulunmuştur (60).

TGP'de sık olarak kullanılan makrolid ve florokinolon grubu antibiyotikler etkileşim açısından yüksek risk taşıyan ilaçlardır. Bu ilaçlar insülinler, sülfonilüreler gibi antidiyabetik ilaçların etkinliğini artırarak hipoglisemiye neden olabilmektedir. Florokinolonlar, QT aralığını uzatan ilaçlarla kullanıldığında (amiodaron, tramadol, essitalopram gibi) hipokalemi, hipomagnezemi ve kalp yetmezliği olan hastalarda kardiyotoksositeye yol açabilmektedir (3). Bu nedenle ilaç-ilaç etkileşimlerine dikkat edilmelidir.

Antimikrobiyal Direnç

Küresel halk sağlığına yönelik en büyük tehditlerden biri de antimikrobiyal dirençtir. İlaç direncinin bir sonucu olarak, antibiyotikler ve diğer antimikrobiyal ilaçlar etkisizleşerek enfeksiyonların tedavisi zor ya da imkansız hale gelebilir. Bu da hastalığın yayılma, ciddi hastalık, sakatlık ve ölüm riskini artırır. Bakteriyel antimikrobiyal direncin 2019 yılında 1,27 milyon küresel ölümden doğrudan sorumlu olduğu ve 4,95 milyon ölüme katkıda bulunduğu tahmin edilmektedir (61). Antimikrobiyal direnç gelişiminde antibiyotiklerin uygunsuz doz ve sürede ya da endikasyon dışı kullanımı etkilidir. Pnömonili olgularda ampirik antibiyotik tedavi etiyoloji ve ilaç direnci göz önüne alınarak başlanmalıdır. Covid-19 pandemisi sırasında antibiyotik aşırı kullanımı artmıştır. Covid-19 olgularında yapılan bir meta-analizde bakteriyel enfeksiyonu olan kişiler arasında antimikrobiyallere dirençli enfeksiyonların oranı %60-80 olarak saptanmıştır (62).

Oral Tedaviye Geçiş

Pnömoni nedeniyle hastanede takip edilen hastalarda intravenöz antimikrobiyal tedavi ihtiyacı enfeksiyonun ciddiyeti nedeniyle ortaya çıkar. Hastalar klinik olarak düzeldiklerinde, hemodinamik olarak stabil hale gelerek oral tedavi alabilecek duruma geldiklerinde intravenöz tedaviler oral tedaviye değiştirilmelidir. Hollanda'da TGP tanısı ile servise yatırılan 265 hastasının yer aldığı çok merkezli, randomize bir çalışmada

olguların bir kısmında 3 günlük intravenöz tedavi sonrası oral tedaviye geçilerek 10 günlük toplam antibiyotik tedavisi verilmiş, diğer olgulara ise toplam 7 gün intravenöz tedavi uygulanmıştır. Gruplar arasında mortalite açısından fark saptanmazken, oral tedaviye geçilen grupta hastanede kalış süresi 1,9 gün daha kısa saptanmıştır (63). 2010-2015 yılları arasında Amerika'da yapılan bir çalışmada 3 günün sonunda oral tedaviye geçilen TGP tanısı ile hastaneye yatırılan olgularda hastanede kalış süresi ve maliyet daha az saptanmış ancak 14 günlük mortalite ve yoğun bakıma yatış arasında herhangi bir farklılık gösterilememiştir (64). Yüksek biyoyararlanımı olan ilaç tercihi (levofloksasin, doksisisiklin, moksifloksasin gibi) oral tedaviye geçerken kolaylık sağlayacaktır. Parenteral uygulanan ilacın oral kullanımı yoksa oral tedaviye geçerken benzer aktivite özelliklerine sahip oral ilaçlar tercih edilebilmektedir. Hasta uyumu ve maliyet-etkinlik de oral tedaviye geçilirken değerlendirilmesi gereken faktörlerdendir (65).

İstenmeyen ilaç reaksiyonları ve Alerji

Antimikrobiyaller hafif ya da şiddetli istenmeyen ilaç reaksiyonlarına neden olabilir. Antibiyotiğe bağlı yan etkilerin insidansı net değildir ve görülme sıklığı değişkenlik göstermektedir (ABD (%20) , Güney Kore (%62,8) , Uganda (%19) ve Hindistan'da (%40,9)) (66). Beta laktam alerjisi varlığında veya ilaç tolere edilemiyorsa makrolidler veya florokinolonlar alternatif olarak kullanılabilir. NICE kılavuzları, antibiyotik alerjisi varlığında tedavi yönetimi için önerilerde bulunmaktadır (7). Pnömoni tedavisinde kullanılan antiviral ajanlar nötropeni, trombositopeni, böbrek toksisitesi, nörotoksisite, magnezyum kaybı yapabilir. Kolistine bağlı böbrek yetmezliği; sülfanidlere bağlı gastrointestinal yan etkiler, döküntü, nefrotoksisite; kinolonlara bağlı fotosensitivite, bulantı, aşil tendon rüptürü gibi yan etkiler söz konusu olabilir. Pnömoni tedavisinde kullanılan ilaçlarda alerji gelişme ihtimali ve yan etkiler her zaman göz önünde bulundurulmalıdır (2).

Antifungal Tedavi

Solunum yolu fungal enfeksiyonları özellikle immunsupresif hastalarda ciddi bir klinik sorundur. Aspergillus, Cryptococcus, Pneumocystis ve endemik mantarlar yaşamı tehdit eden invaziv hastalıklara neden olabilen başlıca pulmoner fungal patojenlerdir (67). Uygun antifungal tedavinin zamanında ve uygun dozda başlanması önemlidir. İnvaziv fungal enfeksiyonlu (İFE) hastaların çoğu genellikle ciddi komorbiditelere sahiptir. Eşlik eden hastalıklar antifungal ve diğer temel ilaçların emilimini, dağılımını, metabolizmasını ve eliminasyonunu etkileyebilir. Kritik hastalıklarda değişen hidrasyon ve hemodinamikler, doku perfüzyonu ve plazma protein seviyeleri gibi tipik patofizyolojik değişiklikler ilaç dağılımını etkileyebilmektedir (68). Mikroorganizmaya ait (primer direnç veya tedavi altında gelişen direnç) faktörler veya farmakokinetik veya farmakodinamik özellikler, toksisite, ilaç-ilaç etkileşimleri, enfeksiyon alanında düşük konsantrasyon gibi ilaca ait faktörler tedavi başarısını etkileyebilir. Antifungal tedavi yönetiminde kişiye özgü yaklaşım gerekmektedir. Antifungal tedaviye yanıt alınmayan olgularda bu faktörler göz önünde bulundurulmalıdır (69).

Antiviral Tedavi

Son yıllarda solunum paneli multiplex PCR testlerinin kullanımının yaygınlaşması ile birlikte hafif solunum yolu enfeksiyonlarından ağır pnömونيye kadar neden olan viral etkenler daha büyük oranda belirlenmeye başlanmıştır (70). Viral patojenler, immün yetersiz kişiler kadar immünkompetan bireylerde de gittikçe artan oranlarda viral pnömوني tablosuyla karşımıza çıkmaktadır (71). Öncelikli olan viral patojeni izole etmek veya klinik şüphe halinde etkene yönelik antiviral ajanı erken dönemde başlamaktır. Antiviral tedavi kararının doğru şekilde verilmesi, bakteriyel-viral pnömوني ayrımını, uygun hastada tedavinin başlanmasını sağlayacak ve gereksiz antibiyotik kullanımı azaltacaktır (72).

Antibiyotik Tedavi Yönetimi

Antimikrobisidler hem tedavi gören hasta grubu hem de indirekt etkiler nedeni ile toplum üzerinde etkili tek ilaç sınıfıdır. Antimikrobiyal direncin dünya çapında artması, hastalarda güvenlik ve maliyet problemi; antibiyotik kullanımında genel bir yönetim ihtiyacını doğurmaktadır. Bu yönetim multidisipliner bir yaklaşım ihtiyacı gerektirmekte ve buna ‘Antibiyotik Yönetimi’ (*Antimicrobial Stewardship*) adı verilmektedir (73). Amaç doz, endikasyon, süre ve veriliş yolu uygun antibiyotiği bulmak, toksisite ve direnç gelişimi gibi olumsuz etkileri en aza indirmek ve maliyeti azaltmaktır (74). Pnömوني olgularında antibiyotik yönetimi yapılması bu nedenle önemlidir.

Sonuç

Pnömönide antibiyotik seçiminde klinik, farmakolojik ve hastaya ait faktörlere dikkat etmek gerekmektedir. Antibiyotik yönetimi hastalarda güvenlik ve maliyet problemi açısından mutlaka yapılmalıdır. Son yıllarda popülaritesi giderek artan yapay zeka yöntemleri ile pnömönide antibiyotik yönetimi üzerine çalışmalar yapılmakta olup, bu sayede yönetimin daha doğru, hızlı ve kolay hale getirilmesi amaçlanmaktadır. Antimikrobiyal direncin giderek artan küresel bir sorun olmaya unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Charani E, McKee M, Ahmad R, Balasegaram M, Bonaconsa C, Merrett GB, et al. Optimising antimicrobial use in humans – review of current evidence and an interdisciplinary consensus on key priorities for research. *Lancet Reg Heal - Eur.* 2021;7: 100161. 61
2. Nair GB, Niederman MS. Principles of antibiotic use and the selection of empiric therapy for pneumonia. In: Grippi MA, Antin-Ozerkis DE, Dela Cruz CS, Kotloff RM, Kotton C, Pack AI. editors. *Fishman’s pulmonary diseases and disorders*, 6th ed. New York: McGraw Hill; 2023. p.2161-2180.
3. Bahap M, Kara E, Er AG, Demirkan K, Ünal S. Toplumda Gelişen Pnömوني Tanı ve Tedavi Kılavuzlarının Farmasötik Bakım Gereklilikleri Yönünden İncelenmesi ve Karşılaştırılması. *Flora J Infect Dis Clin Microbiol* 2021; 26: 50-66.
4. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG. Timing of Antibiotic Administration and Outcomes for Medicare Patients Hospitalized With Community Acquired Pneumonia. *Arch Intern Med.* 2004; 164(6): 637-44.

5. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 34(6):1589-96.
6. Niederman MS, Soultouci V. De-Escalation Therapy: Is It Valuable for the Management of Ventilator-Associated Pneumonia? *Clin Chest Med.* 2011; 32: 517-34.
7. National Institute for Health and Care Excellence. Pneumonia (Pneumonia (community-acquired): community-acquired): antimicrobial prescribing antimicrobial prescribing. *Public Heal Engl* 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng138>
8. Baran A, Kwiatkowska A, Potocki L. Antibiotics and Bacterial Resistance -A Short Story of an Endless Arms Race. *Int J Mol Sci* 2023; 24(6): 5777.
9. Finberg RW, Moellering RC, Tally FP, Craig WA, Pankey GA, Dellinger EP, et al. The Importance of Bactericidal Drugs: Future Directions in Infectious Disease. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1314-20.
10. Craig WA. State of the Art Clinical Article: Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Parameters: Rationale for Antibacterial Dosing of Mice and Men. *Clin Infect Dis* 1998; 26(1): 1-10; quiz 11-2.
11. Palmer ME, Andrews LJ, Abbey TC, Dahlquist AE, Wenzler E. The importance of pharmacokinetics and pharmacodynamics in antimicrobial drug development and their influence on the success of agents developed to combat resistant gram negative pathogens: A review. *Front Pharmacol* 2022; 13: 888079.
12. Andes D, Anon J, Jacobs MR, Craig WA. Application of pharmacokinetics and pharmacodynamics to antimicrobial therapy of respiratory tract infections. *Clin Lab Med.* 2004;24: 477-502. doi:10.1016/j.cll.2004.03.009
13. Onufrak NJ, Forrest A, Gonzalez D. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles of Anti-infective Dosing *Clin Ther* 2016; 38: 1930-47.
14. Craig WA. Does the Dose Matter? *Clin Infect Dis* 2001; 33 Suppl 3:233-7.
15. Gür D. Antibiyotikler ve in-vitro parametreler. *ANKEM Derg* 2010; 24(Ek 2): 155-8.
16. Hodille E, Rose W, Diep BA, Goutelle S, Lina G, Dumitrescu O. The Role of Antibiotics in Modulating Virulence in *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Rev* 2017; 30(4): 887-917.
17. Póvoa P, Moniz P, Pereira JG, Coelho L. Optimizing Antimicrobial Drug Dosing in Critically Ill Patients. *Microorganisms* 2021; 9(7):1401.
18. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med.* 2009; 37(3): 840-51; quiz 859.
19. Tam VH, Schilling AN, Neshat S, Poole K, Melnick DA, Coyle EA. Optimization of Meropenem Minimum Concentration/MIC Ratio To Suppress In Vitro Resistance of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(12): 4920-27
20. Drusano GL. What are the properties that make an antibiotic acceptable for therapy of community-acquired pneumonia? *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 Suppl 3:iii61-7.
21. Karampitsakos T, Papaioannou O, Kaponi M, Kozanidou A, Hillas G, Stavropoulou E, et al. Low penetration of antibiotics in the epithelial lining fluid. The role of inhaled antibiotics in patients with bronchiectasis. *Pulm Pharmacol Ther* 2020; 60: 101885.
22. Rodvold KA, George JM, Yoo L. Penetration of Anti-Infective Agents into Pulmonary Epithelial Lining Fluid. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50: 637-64.
23. Lodise TP, Drusano GL, Butterfield JM, Scoville J, Gotfried M, Rodvold KA. Penetration of vancomycin into epithelial lining fluid in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 55(12): 5507-11.

24. Boselli E, Breilh D, Rimmelé T, Djabarouti S, Toutain J, Chassard D, et al. Pharmacokinetics and intrapulmonary concentrations of linezolid administered to critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2005; 33: 1529-33.
25. Kamaruzzaman NF, Kendall S, Good L. Targeting the hard to reach: challenges and novel strategies in the treatment of intracellular bacterial infections. *Br J Pharmacol* 2017; 174: 2225-36.
26. Labro, MT. Cellular accumulation of macrolide antibiotics. Intracellular bioactivity. In: Schönfeld, W., Kirst, H.A. (eds) *Macrolide Antibiotics. Milestones in Drug Therapy MDT*. Birkhäuser, Basel, 2002.
27. Şahin Y, Yıldırım E. Antibiyotiklerin hücre içi farmakokinetik özellikleri. *Kırıkkale Üni Tıp Derg* 2020; 22(3): 470-7.
28. Jager NGL, van Hest RM, Lipman J, Roberts JA, Cotta MO. Antibiotic exposure at the site of infection: principles and assessment of tissue penetration. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2019;12: 623-34.
29. Shah S, Barton G, Fischer A. Pharmacokinetic considerations and dosing strategies of antibiotics in the critically ill patient. *J Intensive Care Soc* 2015; 16: 147- 53.
30. Pongchaidecha M, Changpradub D, Bannalung K, Seejuntra K, Thongmee S, Unnual A, et al. Vancomycin Area under the Curve and Pharmacokinetic Parameters during the First 24 Hours of Treatment in Critically Ill Patients using Bayesian Forecasting. *Infect Chemother* 2020; 52(4): 573-82.
31. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G et al.; DALI Study. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis* 2014; 58(8): 1072-83.
32. Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The Effects of Hypoalbuminaemia on Optimizing Antibacterial Dosing in Critically Ill Patients. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50: 99-110.
33. Lodise TP, Zhao Q, Fahrbach K, Gillard PJ, Martin A. A systematic review of the association between delayed appropriate therapy and mortality among patients hospitalized with infections due to *Klebsiella pneumoniae* or *Escherichia coli*: how long is too long? *BMC Infect Dis* 2018; 18(1): 625
34. Daniel P, Rodrigo C, McKeever TM, Woodhead M, Welham S, Lim WS. Time to first antibiotic and mortality in adults hospitalised with community-acquired pneumonia: a matched-propensity analysis. *Thorax* 2016; 71: 568-70.
35. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis* 2014;14: 13.
36. Cara AKS, Zaidi STR, Suleman F. Cost-effectiveness analysis of low versus high dose colistin in the treatment of multi-drug resistant pneumonia in Saudi Arabia. *Int J Clin Pharm* 2018; 40: 1051-58.
37. Kutı EL, Patel AA, Coleman CI. Impact of inappropriate antibiotic therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia and blood stream infection: A meta-analysis. *J Crit Care* 2008; 23: 91-100.
38. Yu J, Wang G, Davidson A, Chow I, Chiu A. Antibiotics Utilization for Community Acquired Pneumonia in a Community Hospital Emergency Department. *J Pharm Pract* 2022; 35: 62-9.
39. Spellberg B. The New Antibiotic Mantra—"Shorter Is Better." *JAMA Intern Med* 2016; 176(9): 1254-5
40. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline

of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200(7): e45-e67.

41. Chastre J, Wolff M, Fagon J-Y, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 Days of Antibiotic Therapy for Ventilator-Associated Pneumonia in Adults. *JAMA* 2003; 290(19): 2588-98.
42. Lubart E, Boguslavsky T, Goltsman G, Muhtaseb S, Matveychuk A. The incidence of acute renal failure and high mortality rate in elderly patients hospitalized with community acquired pneumonia. *Exp Gerontol* 2023; 179: 112242.
43. Pant A, Prasai A, Rauniyar AK, Adhikary L, Basnet K, Khadka T. Pneumonia in Patients with Chronic Kidney Disease Admitted to Nephrology Department of a Tertiary Care Center: A Descriptive Cross-sectional Study. *J Nepal Med Assoc* 2021; 59 (242): 1000-1003.
44. Jinks MF, Kelly CA. The pattern and significance of abnormal liver function tests in community-acquired pneumonia. *Eur J Intern Med* 2004;15: 436-40.
45. Bajpai V, Gupta E, Mitra LG, Kumar H, Maiwall R, Soni KD, et al. Spectrum of respiratory viral infections in liver disease patients with cirrhosis admitted in critical care unit. *J Lab Physicians* 2019; 11: 356-60.
46. Karsten Dafonte K, Weber L, Chmielewski F, Böhmer AM, Lutz P, Hartmann G, et al. Dose Recommendations for Common Drugs in Patients with Liver Cirrhosis: A Systematic Literature Review. *Clin Drug Investig* 2023; 43: 475-502.
47. Sutter R, Rüegg S, Tschudin-Sutter S. Seizures as adverse events of antibiotic drugs. *Neurology* 2015; 85: 1332-41.
48. Mathews A, Bailie GR. Clinical pharmacokinetics, toxicity and cost effectiveness analysis of aminoglycosides and aminoglycoside dosing services. *J Clin Pharm Ther*. 1987;12: 273-91.
49. Filippone E, Kraft W, Farber J. The Nephrotoxicity of Vancomycin. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 102: 459-69.
50. Vlák I, Samardžić I, Marinović I, Bušić N, Vrca VB. Antimicrobial Stewardship and Dose Adjustment of Restricted Antimicrobial Drugs in Hospital Setting. *Pharmacy* 2023; 11(2): 68.
51. Chahine B. Antibiotic dosing adjustments in hospitalized patients with chronic kidney disease: a retrospective chart review. *Int Urol Nephrol* 2022; 54: 157-63.
52. Allison MG, Heil EL, Hayes BD. Appropriate Antibiotic Therapy. *Emerg Med Clin North Am*. 2017;35: 25-42.
53. Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 1147-61.
54. Lewis JH, Stine JG. Review article: prescribing medications in patients with cirrhosis – a practical guide. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 1132-56.
55. Gül Ş, Uysal MA, Kocakaya D. Bacterial Pneumonia During Pregnancy. *ENT Diseases: Diagnosis and Treatment during Pregnancy and Lactation*. Cham: Springer International Publishing; 2022. pp. 797-812.
56. Leekha S, Terrell CL, Edson RS. General Principles of Antimicrobial Therapy. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 156-67.
57. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, Ramsay CR, Wiffen PJ, Wilcox M. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4: CD003543.
58. Dechanont S, Maphanta S, Butthum B, Kongkaew C. Hospital admissions/visits associated with drug–drug interactions: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23: 489-97.

59. Kuscü F, Ulu A, Inal AS, Suntur BM, Aydemir H, Gul S, et al. Potential Drug Drug Interactions with Antimicrobials in Hospitalized Patients: A Multicenter Point Prevalence Study. *Med Sci Monit* 2018; 24: 4240-47.
60. Noor S, Ismail M, Ali Z. Potential drug-drug interactions among pneumonia patients: Do these matter in clinical perspectives? *BMC Pharmacol Toxicol* 2019; 20(1): 45.
61. Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: A systematic analysis. *Lancet* 2022; 399: 629-55.
62. Langford BJ, So M, Simeonova M, Leung V, Lo J, Kan T, et al. Antimicrobial resistance in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Microb* 2023; 4(3): e179-e191.
63. Oosterheert JJ, Bonten MJM, Schneider MME, Buskens E, Lammers J-WJ, Hustinx WMN, et al. Effectiveness of early switch from intravenous to oral antibiotics in severe community acquired pneumonia: multicentre randomised trial. *BMJ*. 2006; 333 (7580): 1193.
64. Deshpande A, Klompas M, Guo N, Imrey PB, Pallotta AM, Higgins T, et al. Intravenous to Oral Antibiotic Switch Therapy Among Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis* 2023; 77(2): 174-85.
65. Vogel F. Intravenous/Oral Sequential Therapy in Patients Hospitalised with Community-Acquired Pneumonia. *Drugs* 2002; 62(2): 309-17.
66. Ahmed Bakri H, Jaly AA. Antibiotics-Related Adverse Drug Reaction in a Tertiary Hospital in Saudi Arabia: A Cohort, Retrospective Study. *Cureus* 2023; 15(5): e38431.
67. Li Z, Lu G, Meng G. Pathogenic Fungal Infection in the Lung. *Front Immunol* 2019; 10: 1524.
68. Pea F. Plasma Pharmacokinetics of Antimicrobial Agents in Critically Ill Patients. *Curr Clin Pharmacol* 2013; 8(1): 5-12.
69. Memisoglu F. Antifungal Tedavide Zor Konular: İlaç Düzeyi Takibi, İlaç-İlaç Etkileşimleri ve Primer Tedavi Başarısızlığına Yaklaşım *J Klimik Derg* 2019; 32(Suppl.2): 177-86.
70. Bénézit F, Loubet P, Galtier F, Pronier C, Lenzi N, Lesieur Z, et al. Non-influenza respiratory viruses in adult patients admitted with influenza-like illness: A 3-year prospective multicenter study. *Infection* 2020; 48: 489-95.
71. Dandachi D, Rodriguez-Barradas MC. Viral Pneumonia: Etiologies and Treatment. *J Investig Med* 2018; 66: 957-65.
72. Watkins RR. Using Precision Medicine for the Diagnosis and Treatment of Viral Pneumonia. *Adv Ther* 2022; 39: 3061-71.
73. Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C. What is antimicrobial stewardship? *Clin Microbiol Infect* 2017; 23: (11): 793-98.
74. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62: e51-e77.

PNÖMONİDE YENİ TEDAVİ AJANLARI

Prof. Dr. Emel Ceylan

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Alt solunum yolu enfeksiyonları, insanları etkileyen en yaygın bulaşıcı hastalıklardan biri olması nedeniyle ciddi bir halk sağlığı sorunudur ve ciddi morbidite ve mortalite oranlarıyla göğüs hastalıkları pratiğinde önemli bir yer tutmaktadır. Pnömoni, toplumda gelişen pnömoni (TGP), hastane gelişen pnömoni (HGP) ve ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP) olarak sınıflandırılmaktadır (1). TGP, hastaneye yatış, yeniden yatış, pulmoner ve ekstrapulmoner komplikasyonlar ile önemli klinik ve ekonomik yükü söz konusudur; ayrıca kısa ve uzun vadeli mortaliteden sorumludur (2). TGP’de *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) en sık saptanan etiyolojik neden olmasına rağmen, son yıllarda, özellikle de altta yatan akciğer hastalığı olan veya daha önce antibiyotik tedavisi almış olanlarda gram-negatif bakterilerin artmakta olduğu raporlanmaktadır. Ayrıca, yapısal akciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar, malnütrisyon, son 3 ay içerisinde beta laktam antibiyotik kullanımı veya başvuru öncesi hastane yatış öyküsü olan TGP hastalarında da çoklu ilaca dirençli (MDR) patojenlerle enfeksiyon için risk faktörleri tanımlanmıştır (3). Bahsedilen MDR patojenlerden en önemlileri gram negatif bakterilerden *Klebsiella pneumoniae* (*K. Pneumoniae*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. Aeruginosa*), *Acinetobacter baumannii* (*A. Baumannii*) ve gram pozitif bakterilerden ise, çoğunlukla metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) yer alır ve TGP nedenlerinin %6’sını oluştururlar (2). Yeni geliştirilen antibiyotikler çoğunlukla bu grup hastalardaki tedavi başarı oranlarını arttırmaya odaklanmıştır. Onaylanan yeni antibiyotikler, beta-laktamaz inhibitörleri olan veya olmayan beta-laktamlar, aminoglikozidler, oksazolidinonlar, kinolonlar ve tetrasiklinler gibi veya yeni etki mekanizmalarına dayanan antimikrobiyal sınıflarına aittir (3). Bu yeni bileşikler, MDR patojenlere karşı geniş bir aktivite spektrumu, iyi akciğer penetrasyonu, güvenlik ve tolere edilebilirlik ve son olarak intravenöz (İV) ve/veya oral formülasyonların olasılığı dahil olmak üzere birçok avantaj göstermektedir (3).

HGP ve VİP etiyolojik nedenleri arasında en önemli grup bahsedilen MDR patojenlerdir. Bu patojenlerde ve özellikle de gram-negatif bakterilerde görülen antibiyotik direnç oranlarındaki artış, bu etkenlerle gelişen pnömonilerin klinik yönetimini zorlaştırmakta ve daha yüksek tıbbi maliyetler, daha uzun hastanede kalış süresi ve artan mortalite ile ilişkili olarak önemli bir küresel halk sağlığı sorunu haline getirmektedir (4).

TGP tedavisi için kullanıma sunulan yeni antibiyotiklerin çoğu, hem oral hem parenteral formülasyonlarda kullanıma sunulmuştur. Bu ilaçlar arasında Lefamulin, Omadacycline, Delafloxacin, Nemonoxacin, Solithromycin, Ceftaroline öne çıkmaktadır. Ancak Ceftarolin oral formülasyonu olmamasıyla diğerlerinden ayrılmaktadır. Bu moleküllerin tümü, temel

olarak MRSA ve macrolide-resistant *S.pneumonia* (MRSP) ya karşı etkin bulunmuştur. Ceftarolin dışındaki moleküllerin tümü, *Mycoplasma*, *Legionella* ve *Chlamydothila* ya karşı etkinlik göstermektedir (5). Bu ajanlarla ilgili klinik deneyim, özellikle ciddi TGP'si olan veya daha virülen patojenlerle (MRSA gibi) enfeksiyonu olan hastalar için sınırlı olduğundan, bunların kullanımı genellikle alternatif tedavi seçeneklerinin mevcut olmadığı veya mevcut antibiyotikleri tolere edememiş (örn. ilaç alerjisi gibi nedenlere bağlı) durumlar için önerilmektedir (6).

Toplumda Gelişen Pnömonide Yeni Tedavi Seçenekleri

Omadasiiklin

Omadasiiklin (OMC), insanda kullanımı için geliştirilen ilk aminometilsiklidir. Minosiklinin kimyasal modifikasyonu ile oluşturulan bakteriyostatik bir ajandır ve bakterinin 30S ribozomal alt birimine bağlanarak protein sentezini inhibe eder. Kimyasal modifikasyonları, tetrasiklinlere karşı bakteriyel direncin iki ana formu olan akış pompası (efflux) ve ribozomal korumaya karşı aktif olmasını sağlar ve *Legionella pneumophila* (*L. Pneumophila*), *Mycoplasma pneumoniae* (*M. Pneumoniae*) ve *Chlamydia pneumoniae* (*C. Pneumoniae*)'ye karşı etkinlik gösterir (7). Mikrobiyolojik profilinde atipik patojenlere olduğu kadar MRSA, penisiline dirençli streptokoklar gibi gram pozitif bakterilere ve *Pseudomonas spp* dışı birçok gram-negatif basile karşı da etkilidir; anaeroblara karşı da in vitro aktiviteye sahiptir (5). Bu profil nedeniyle daha çok yumuşak doku enfeksiyonları ve cilt enfeksiyonlarında test edilmiş ve etkinliği kanıtlanmıştır.

TGP tedavisi için ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylı olup bu onayı, TGP nedeniyle hastaneye yatırılan 774 yetişkinde omadasiiklin ile moksifloksasinin karşılaştırıldığı randomize kontrollü, çok merkezli çift kör OPTIC çalışmasının olumlu klinik sonuçları sayesinde almıştır (8). Omadasiiklin grubunda erken klinik yanıt %81,1 iken, karşılaştırma grubunda %82,7 bulunmuştur. Tedavi sonrası değerlendirmede, omadasiiklin kolunda klinik yanıt oranı %87,6 iken, moksifloksasin kolunda %85,1 olarak saptanmıştır. Her iki molekülün klinik yanıt ve yan etki oranlarının benzer bulunduğu bu çalışmada güvenlik profili de moksifloksasine benzer bulunmuştur; OMC kullanımı ile ishal insidansı daha düşük düzeyde bildirilmiştir. OPTIC çalışmasının post-hoc analizlerinde, komorbiditeleri olan hastalarda dahi, fluorokinolonlara göre daha düşük ve ciddi olmayan yan etki profiliyle benzer tedavi etkinliği olduğu gösterilmiştir (8).

Yukarıda belirtilenlere dayanarak, OMC'nin toplumda başlayan pnömonisi olan hastaların tedavisinde günde bir kez uygulanan bir seçenek olarak klinik olarak etkili ve çekici olduğu düşünülmektedir (5). Ancak OMC, ayaktan tedavi alan TGP' li hastalarda çok sayıda çalışma ile iyi bir şekilde araştırılmamıştır; klinik çalışmalar için aday bir moleküldür. Özellikle fluorokinolonlar ile ilgili artan yan etki bildirimlerinden sonra, OMC, daha az ve ciddi yan etki profili ile iyi bir alternatif olma potansiyeli vadetmektedir.

Lefamulin

Lefamulin (Xenleta), İV ve oral formülasyonlar halinde TGP hastalarının tedavisi için 2019'da FDA tarafından onaylanan plöromutilin antibiyotik sınıfına aittir. Lefamulin, bakteriyel ribozomun 50S alt birimine, ribozomal peptidil transferaz merkezinin oldukça

Tablo 1. Toplumda Gelişen Pnömonide Yeni Tedavi Seçenekleri

Tedavi Ajanları	Atipik bakteriler	Tipik bakteriler	Anaeroblar	Etki mekanizması
Omadasiklin	?	?	?	Bakteriyostatik, bakterinin 30S alt birimine bağlanarak protein sentezini inhibe eder.
Lefamulin	?	Gram (-) etkenlere sınırlı aktivite		Bakteri protein sentezini inhibe ederek çoğunlukla bakteriyostatiktir. <i>Mycoplasma</i> 'ya bakterisidal etki gösterir.
Delafloksasin	?	? Anti-MRSA etkinliği var		Bakteriyel DNA girazı ve topoizomerez IV enzimlerini inhibe ederek etki gösterir. Asidik ortamlarda etki gösterir.
Solitromisin	?	?		Bakteri ribozomunda 23S rRNA ve 50S alt birimlerine bağlanır ve peptid zincirlerinin oluşumunu önler. Bakterisidal bir etki gösterir
Nemonoxacin	?	? <i>MRSA</i> ve VRE, <i>A. baumannii</i> dahil		DNA giraz ve topoizomerez IV'ü hedef alan florlanmamış bir kinolondur.
Seftarolin	?	? <i>MRSA</i> ve MDR <i>S.pneumonia</i> 'ya karşı etkindir		5.kuşak sefalosporindir PBP2a'ya diğer beta laktamlara göre daha yüksek affinite ile bağlanır;

MRSA: metisilin dirençli *S. aureus*; VRE: vankomisine dirençli enterokoklar; PBP2: penisilin bağlayan protein, MDR: çoklu ilaç direnci

korunmuş bir çekirdeğindeki dört farklı bağlanma bölgesinde bağlanarak çalışır ve böylece peptid transferi için tRNA'nın bağlanmasını önler; peptid bağı oluşumunu ve zincir uzamasını önleyerek bakteriyel protein sentezini baskılar (2). C¹⁴ yan zinciri, farmakodinamik ve antimikrobiyal özelliklerinden sorumludur ve ayrıca bakteriyel ribozomal direncin üstesinden gelinmesini ve hedef bölgeye hidrojen bağı sayısının artırılmasını destekleyen mutasyonların iyileştirilmesini sağlar. *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (*H. Influenzae*), *Moraxella catarrhalis* (*M. Catarrhalis*), *Staphylococcus aureus* (*S. Aureus*) ve atipik patojenler dahil çoğu TGP patojenlerine karşı aktif olan daha yeni bir ajandır; *MRSA* ve vankomisine dirençli patojenleri (VRE) içeren terapötik bir aktivite göstermesi önemlidir. Lefamulin, bakterisidal olduğu *M. pneumoniae* dışında çoğu organizmaya karşı bakteriyostatik etki göstermiştir (2).

Ekstrasellüler patojenlerin neden olduğu pnömoninin tedavisinde epitel astar sıvısı (ELF) etki yeri olarak kabul edilir. Lefamulin ELF'ye iyi penetrasyon ve birikim sağlar. ELF'nin lefamuline maruz kalması, plazmadaki bağlanmamış fraksiyondan yaklaşık 5,7 kat daha yüksektir. Bu özellikler, lefamulinin mevcut TGP tedavilerindeki bazı eksiklikleri hedef alabileceğini göstermektedir (5). Bununla birlikte, *Enterobacteriaceae* (örn., *E. coli*, *Klebsiella spp.*) ve *Pseudomonas spp.* dahil olmak üzere belirli gram-negatif patojenlere karşı aktivitesi sınırlıdır. Bundan dolayı yapısal akciğer hastalığı olan hastalar için uygun değildir fakat, hedefe yönelik spektrumu nedeniyle mikrobiyoma daha az zarar vericidir (5).

Lefamulin ayrıca moksifloksasin ile karşılaştırıldığında benzer klinik etkinlik gösteren iki randomize çalışmaya dayanarak TGP tedavisi için FDA onaylıdır. Hastanede yatan 551 TGP hastasında gerçekleştirilen ilk çalışmada lefamulin, moksifloksasin ile karşılaştırıldığında hem genel olarak, hem de patojen veya hastalık şiddetine göre sınıflandırıldığında benzer klinik etkinlik (%87'ye karşı %90) göstermiştir (9). TGP'li 738 hastayı değerlendiren ikinci bir çalışmada, oral lefamulin ile moksifloksasin karşılaştırıldığında klinik yanıt oranları benzer bulunmuştur (10). İki çalışmadan elde edilen birleştirilmiş veriler benzer ölüm oranları ortaya koymuştur. Lefamulin ile ilişkili en yaygın yan etkiler hafif veya orta şiddette ishal, bulantı, kusma, hepatik enzim yükselmesi ve hipokalemidir. QT uzaması moksifloksasine göre daha az oranda bildirilmektedir. Lefamulin'in kullanımında, QT aralığının uzama riski, fetal zarar potansiyeli ve *Clostridium difficile* ile ilişkili ishal riski konusunda uyarıda bulunulmuştur (5).

TGP'de kronik kalp, akciğer, böbrek veya karaciğer hastalığı, diyabetes mellitus, alkol bağımlılığı veya immüno-supresyon gibi majör komorbiditeleri olan, sigara içen ve/veya son üç ay içinde antibiyotik kullanmış olan hastalara oral amoksisilin-klavulanat ile birlikte makrolid veya doksisisiklin önerilmiştir. Amoksisilin bazlı rejimlere alternatifler arasında sefalosporin ile birlikte makrolid veya doksisisiklin kombinasyonu tedavisi veya lefamulin ile monoterapi alternatifi tercih edilebilir. Beta-laktamların hiçbirini kullanamayan hastalarda solunum florokinolonları (örneğin levofloksasin, moksifloksasin, gemifloksasin) veya lefamulin önerilmektedir (11).

Lefamulin, TGP tedavisi için fluorokinolonlara ve diğer tipik birinci basamak antimikrobiallere iyi bir alternatiftir ve hastanın ihtiyaçlarına bağlı olarak İV veya oral tedavi uygulama seçeneği sunar. TGP'de, önceki klinik çalışmalarla gösterilen etkinlik ve güvenliğinin daha iyi tanımlanması için, pazarlama sonrası yapılacak çok merkezli geniş ölçekli klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Delafloksasin

Baxdela® (ABD'de) ve Quofenix® (Avrupa'da) ticari isimleri ile bilinen Delafloksasin uluslararası sağlık otoriteleri tarafından akut bakteriyel deri ve deri altı enfeksiyonlarının yanı sıra TGP için onay almış bir antibiyotiktir. Delafloksasin anyonik bir kimyasal yapıya sahiptir ve hem gram-pozitif hem de gram-negatif bakterilerin hem bakteriyel DNA girazını, hem de topoizomeraz IV enzimlerini eşit afiniteyle hedef aldığı için geniş

spektrumlu aktivite gösterir. Moleküler yüzeyi diğer florokinolonlardan daha büyüktür ve asidik ortamlarda antibakteriyel etkinliği artmıştır (6).

Zayıf asidik bir kimyasal yapıya sahiptir, asidik pH'da bozulmaz, bu da bakteri hücrelerine transmembran transferini destekler ve burada birikir. Hücre içi boşlukta (nötr pH), anyonik de-protonlanmış görünümünü, konsantrasyona bağlı antimikrobiyal aktivitesini korur. Bu eşsiz anyonik özelliğinden dolayı asidik (inflamatuvar) ortamlarda, örneğin fagolizozomlarda, biyofilmde, deride, yumuşak dokuda ve apselerde antibakteriyel etkisi artmıştır. Delafloksasin bakterisidal bir ajan olup oral (450 mg) veya İV (300 mg) infüzyonla verilebilir; bu dozlarda benzer plazma düzeyleri sağlanır. Nadir durumlarda, oral biyoyararlanım (%58,8), alüminyum, magnezyum, demir ve çinko gibi çok değerlikli metal katyonları içeren ilaçlarla şelasyon etkileri nedeniyle azalabilir.

Erişkinlerde, *S.pneumoniae*, metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA), *K. pneumoniae*, *Paeruginosa*, *H. influenzae*, *C. pneumoniae*, *L.pneumophila*, ve *M. Pneumoniae*'ya bağlı toplumda gelişen bakteriyel pnömonilerde kullanımı için onay almıştır (6). Vankomisin ve aztreonamın kombinasyon tedavisiyle karşılaştırıldığında delafloksasin daha üstün bulunmasa da olumlu bir yan etki profiline sahiptir. Ayrıca, anti-MRSA aktivitesi ve MRSA enfeksiyonlarındaki iyi klinik yanıtı, onu diğer florokinolonlardan ayırmaktadır (6).

TGP'de delafloksinin etkinlik ve güvenliğini moksifloksasin ile karşılaştıran randomize kontrollü faz 3 çalışma (DEFINE-CABP) çift kör, çok merkezli olarak planlanmıştır ve global olarak yürütülmüştür. Bu çalışma, TGP'li yetişkinlerde günde iki kez 300 mg delafloksasin verilen gruba karşılık, günde bir kez 400 mg moksifloksasin verilen grupta tedavilerin etkililiğini ve güvenliğini karşılaştırmıştır. Birincil son nokta, çalışma ilacının ilk dozundan 96 (\pm 24) saat sonra iyileşme olarak tanımlanan erken klinik yanıtıdır. Tedavi ile erken klinik yanıt oranları, her iki ilaç grubunda benzer olarak bulunmuştur. Tedaviyle ortaya çıkan ve en azından muhtemelen çalışma ilacıyla ilişkili olduğu düşünülen advers olaylar, delafloksasin grubunda 65 (%15,2) ve moksifloksasin grubunda 54 (%12,6) kişide bildirilmiştir (12).

FDA tarafından Delafloksasin ilişkili ciddi yan etkiler, periferik nöropati, aşırı duyarlılık ve *Clostridium difficile* ile ilişkili diyaredir; diğer florokinolonlara kıyasla daha az şiddetli olup doz bağımlıdır. Bu semptomlardan en sık görülen tedaviye bağlı yan etkiler ise ishal, kusma ve infüzyon bölgesinde ekstremitasyondur (6). Çalışmalarda nadir görülen yan etkiler, hiperglisemi atakları ve transaminaz enzimlerinin ciddi şekilde yükselmesi belirtilmiştir.

Solitromisin

Solitromisin (Solithera), eritromisinden türetilmiş olan dördüncü nesil bir makrolid olup, diğer makrolid sınıfı antibiyotiklere dirençli solunum yolu bakterilerine etki etmek üzere özel olarak tasarlanmış fluoroketolid bir antibiyotiktir. Solitromisin, bakterilerin hayatta kalmak ve büyümek için ihtiyaç duyduğu proteinlerin sentezini önleyerek makrolidlere benzer şekilde çalışır. Solitromisin, bakteri ribozomlarındaki 23S rRNA ve 50S alt birimlerine bağlanır ve peptid zincirlerinin oluşumunu önleyerek bakterisidal

bir etki gösterir, bu da bakteriyel DNA translasyonunda sonradan değişikliklere neden olur. Ek olarak, bakteri ribozomunun üçüncü bir bölgesi olan C-2 florin ile etkileşime girer. Ayrıca solitromisin, solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda bir tedavi seçeneği olarak kullanılmasının yolunu açan çalışma olan sağlıklı gönüllülerde yeterli bronş yüzey sıvısı penetrasyonu göstermiştir (5). Makrolidler ve levofloksasinin, diğer solunum antibiyotiklerine kıyasla enfekte akciğer dokusunda daha fazla ELF konsantrasyonuna ulaştığı tespit edilmiştir. Bu tür olumlu özellikler, hücre dışı ve hücre içi patojenlerin tanımlanmasına bağlı olarak antibiyotik seçimi yapılmasına yardımcı olacaktır. Solitromisin henüz FDA tarafından onaylanmamıştır, şu anda güvenlik profili ve ciddi karaciğer hasarı olasılığı klinik çalışmalarda değerlendirilmektedir. *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, MSSA, *L. pneumophila* ve *M. pneumoniae* 'ya karşı etkindir.

Faz 2 ve 3 denemelerinde, solitromisinin *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve atipik patojenlere bağlı gelişen TGP'li hastalarda kullanımı test edilmiştir. Hastalar, 5 günlük solitromisin (1. günde bir kez 800 mg, sonrasında günde bir kez 400 mg) faz 2, randomize kontrollü, çift kör bir çalışmada 5 günlük levofloksasin (günde bir kez 750 mg) ile karşılaştırılmıştır. 860 yetişkin TGP'de oral solitromisinin etkinliği, bir Faz III çalışmasında (SOLITAIRE-ORAL) oral moksifloksasine karşı değerlendirilmiştir. Erken klinik yanıt gruplar arasında benzer bulunmuş ve solitromisin moksifloksasinden daha etkisiz bulunmamıştır (3). Bu çalışmada aspartat transferaz düzeylerinin 3 kat üzerinde olması solitromisin grubunda moksifloksasin grubuna göre daha yüksek oranda saptanmıştır (%5,4 ye karşılık %3,3) (3,7).

Oral solitromisin ile tedavide görülen yan etkiler, moksifloksasin ile karşılaştırılabilir düzeyde bulunmuştur. İV solitromisin tedavisi alanların %50'sinden fazlasında ve moksifloksasin tedavisi alan hastaların %35'inde tedaviye bağlı yan etkiler görülmüştür (13). Bu fark, solitromisin hastalarında %31,3'lük infüzyon bölgesi reaksiyonları insidansından kaynaklanmaktadır. Gastrointestinal rahatsızlıklar ve asemptomatik transaminaz yükselmeleri de dahil olmak üzere diğer olumsuz olaylar makrolid antibiyotiklere özgüdür.

Solitromisin (IV'den orale geçiş) 863 yetişkin TGP hastasında, moksifloksasinden (IV'den orale geçiş) daha düşük etkili olmadığı gösterilmiştir (SOLITAIRE-IV). Bu ilaçlar günde bir kez 400 mg dozunda İV olarak uygulanırken, oral tedavi ilk doz olarak 800 mg yükleme dozunu içeren SOLITAIRE-ORAL denemesinin dozajıyla uyumluydu. Önemli olarak, solitromisin grubunda tedavi alan hastalarda alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz yükselmesi bildirilmemiştir. Bu nedenle, solitromisin ve hepatotoksisite ile ilgili güvenlik endişeleri çözülmüş ve solitromisin, TGP'li hastaların tedavisinde birinci basamak tedavi olarak veya daha önce antibiyotik başarısızlığı olan hastalarda ikinci basamak tedavi olarak yer bulabileceği bildirilmiştir (3).

Nemonoxacin

Nemonoxacin (Taigexyn®), daha geniş bir aktivite spektrumu ve diğer florokinolonlara kıyasla daha düşük direnç profili olan yeni, florlu olmayan bir kinolondur. Nemonoksasine C-8 metoksi eklenmesi topoizomerez IV ve II'yi hedefler ve aktivite spektrumunu

önemli ölçüde iyileştirir, mutant seçimini azaltır. Kinolon yapısında C-6 florür kısmının bulunmaması, ilacın toksik yan etkilerinin daha az görülmesinin nedenidir (14,15). Nemonoxacin, başlıca MRSA (MIC90; 1 g/ml) ve VRE dahil olmak üzere gram-pozitif koklar ve *A. baumannii* gibi gram negatif basil ve atipik bakteriler gibi toplumdaki edinilmiş pnömoni patojenlerine karşı güçlü bir aktiviteye sahiptir (2). Ayrıca *Nocardia spp.*'ye karşı iyi in vitro aktivitesi gösterilmiştir. Ancak, *Mycobacterium tuberculosis*'in dirençli olan ve olmayan tüm suşlarına karşı zayıf bir aktivite göstermektedir. Yayımlanmış Faz 2 ve 3 klinik çalışmalar, nemonoxacin'in hafif ve orta şiddetteki TGP'nin tedavisi için levofloksasinden daha az etkin olmadığını göstermektedir (2,15).

Yeni bir meta-analizde, nemonoksasin, TGP'nin tedavisi için iyi tolere edilen ve etkili bir antibiyotik tedavisi olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, TGP tedavisi için uygun antibiyotik tedavi rejimleri olarak nemonoksasinin hem 500 mg, hem de 750 mg dozları önerilmiştir (2,14).

Nemonoxacinin güvenliği/tolere edilebilirliği, gastrointestinal bozukluklar, nötropeni, lökopeni, baş dönmesi, baş ağrısı ve yüksek serum transaminazları kriterlerine göre levofloksasin ile karşılaştırılabilir olup nadiren yaşanmaktadır. Yaklaşık 1.450 hastaya ait klinik deney verileri ve 257.420'den fazla hastaya ait pazarlama sonrası veriler, nemonoksasinin genel olarak iyi tolere edildiğini ve TGP hastaları için florokinolonlara uygun bir alternatif olabileceğini göstermektedir. Farmakokinetik veriler, yaşlı hastalarda doz ayarlamasının gerekli olmadığını ileri sürmüştür. Bu, yaşlı bir popülasyonda, CLcr ≥ 50 ml/dak olup böbrek yetmezliği olan hastalarda ve hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda yapılan bir Faz IV çalışmasıyla doğrulanmıştır (15).

Seftarolin

Seftarolin fosamil (ABD'de Teflaro® ve Avrupa'da Zinforo®), 5.kuşak bir sefalosporin olup geniş spektrumlu in vitro antimikrobiyal aktiviteye sahip olan aktif form, seftarolinli bir N-Fosfonoamino ön ilaç sefalosporindir. Aktivite spektrumu *S. Pneumoniae* (çok ilaca dirençli suşlar dahil) gibi tipik TGP bakteriyel patojenleri içerir ve penisilin bağlayan protein 2a (PBP2a)'ya diğer beta laktamlara göre daha yüksek afinite ile bağlanır; bu da MRSA'ya karşı etkinlik sağlar (5). Gram negatiflere etkinliği seftriaksona benzer ve genişletilmiş spektrumlu olmayan β -laktamaz üreten *K. pneumoniae* ve *E. coli*'ye karşı bakterisidal aktiviteye sahiptir.

Seftarolinin TGP tedavisi için onaylanması, hastanede yatan hastalarda yürütülen iki tane faz III, çok uluslu randomize kontrollü çalışmaya dayanmaktadır: FOCUS 1 (NCT00621504) ve FOCUS 2 (NCT00509106) (2). Bu çalışmalarda 600 mg seftarolin fosamil günde 2 kez; 1 g seftriakson günde 1 kez verildiğinde, seftarolinin etkinliği seftriaksondan daha az olmadığı sonucuna varılmıştır. Ancak her iki çalışmada da kür testi ziyaretinde klinik kür oranlarındaki farklılıklar seftarolin fosamil lehine olmuştur. Seftarolin ile vakaların %80'ine kadar klinik iyileşme sağlanmış, ilaç iyi tolere edilmiş ve sadece hafif yan etkiler görülmüştür (örneğin ishal, baş ağrısı ve uykusuzluk) (2). Şu anda, hem TGP, hem de karmaşık cilt enfeksiyonlarının tedavisi için FDA ve Avrupa İlaç

Ajansı (EMA) tarafından onaylanmıştır (2). TGP tedavisi 5-7 gün; her 12 saatte 600 mg İV 60 dakika süreyle infüzyon şeklinde ve ağır vakalarda 8 saatte bir verilebilir.

TGP'de üç farklı faz 3 çalışmanın yakın zamanda hasta düzeyinde yapılan bir metaanalizi, her denemedeki klinik iyileşme oranları, herhangi bir heterojenite kanıtı olmaksızın, seftriaksona karşı seftarolin lehine tercih edildiğini ortaya koymuştur (5). Ayrıca, onaylanmasından bu yana, TGP ve HGP/VİP dahil olmak üzere MRSA'nın neden olduğu pnömoni için seftarolin fosamil ile gerçek hayattaki sonuçlara ilişkin çeşitli raporlar yayımlanmıştır. MRSA pnömonisi olan hastalarda ilacın etkinlik ve güvenliğine ilişkin yayımlanmış veriler sistematik olarak değerlendirildiğinde, MRSA pnömonisinde seftarolin fosamilin, linezolid ve vankomisine olası bir alternatif olduğunu göstermiştir. Mevcut kanıtlar, MRSA pnömonisi için önerilen standart tedavilere karşı seftarolin fosamilin kullanılmasını önermese de, uzun süreli tedavi gerektiren bakteriyemi ve ampiyem gibi komplike tablolarda kullanımının alternatif ilaçların yan etkilerinden korunmayı sağlayabileceğine işaret etmektedir (16).

Yan etkileri; ishal, bulantı, kusma, döküntü, baş ağrısı, hipokalemi, karaciğer fonksiyon testleri yüksekliği, anemi, nötropeni, trombositopeni, eozinofili olarak bildirilmiştir. Nötropeni uzun kullanımda artmış, 2 haftadan uzun kullanım sonrası %10-14 olarak bildirilmektedir (16).

Hastanede Gelişen Pnömonide Yeni Tedavi Seçenekleri

Antimikrobiyal tedavilerin çok yaygın kullanımı ile son yıllarda antibiyotiklere direnç giderek artmış ve tedavide ağır pnömonileri de içeren yeni antibiyotikler geliştirilmiş ve onaylanmıştır. HGP'lerin etiyojisinde gram-negatif basiller önemli rol oynarlar. HGP ve VİP etiyojisinde temel olarak *P. aeruginosa*, *Enterobacterales* ve *A. baumannii* dahil gram-negatif bakteriler yer alır (3). HGP vakalarının %30'undan fazlasının MRSA kaynaklı olması önemlidir; vankomisin hala MRSA pnömonisinin tedavisinde ilk seçenek olarak kabul edilmektedir, ancak nefrotoksisite riski ve sınırlı akciğer penetrasyonu nedeniyle rolü tartışılmaktadır (3). Bu nedenlerden dolayı, yeterli plazma konsantrasyonuna ulaşmak için plazma ilaç düzeyi ile izleme gereklidir.

Yetersiz antibiyotik tedavisinin uygulanmasından kaynaklanan ve yüksek oranda rapor edilen tedavi başarısızlığına, morbidite ve mortalitenin artmasına, hastanede kalış süresinin uzamasına, sağlık bakım maliyetlerinde artışa yol açmaktadır (3). MDR patojenlerde ve özellikle de gram-negatif bakterilerde görülen antibiyotik direnç oranlarındaki artış, bu etkenlerle gelişen pnömonilerin klinik yönetimini zorlaştırmakta ve daha yüksek tıbbi maliyetler, daha uzun hastanede kalış süresi ve artan mortalite ile ilişkili olarak önemli bir küresel halk sağlığı sorunu haline getirmektedir. Antibiyotik direncine yol açan çeşitli mekanizmalar vardır; bunlar arasında, ilaç hedefinin değişmesi, membran geçirgenliğinin azalması ve ilaç akış pompalarının (drug efflux pumps) azalmasıdır, ayrıca parçalayıcı enzimlerin üretiminin aracılık ettiği hidroliz, klinik olarak önemli gram-negatif bakterilerde en yaygın direnç mekanizmasıdır (4).

MDR gram-negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların, özellikle de karbapeneme dirençli olduklarında, tedavi edilmesi çok zor olmuştur; temel olarak polimiksinler, aminoglikozidler ve/veya glisilsiklinler gibi mevcut seçeneklerin göz ardı edilemeyecek toksisite ve bazı enfeksiyon bölgelerinde optimal dozun sağlanamaması şeklindeki farmakokinetikler gibi önemli dezavantajları olması nedeniyle enfeksiyonların tedavisi güçtür (3,4).

Mevcut antibiyotiklere yaygın direnç gelişimi yeni antibiyotik geliştirilmesi ihtiyacına yol açmıştır. Son yıllarda, gram-negatif patojenlere karşı in vitro aktiviteye sahip birkaç yeni antibiyotik onaylanmıştır, ancak bunlar etki spektrumu, endikasyonlar, farmakodinamik/farmakokinetik ve birikmiş klinik deneyim açısından büyük farklılıklar göstermektedir (**Tablo 2**) (17).

Gram-negatif basillerin neden olduğu pnömoninin tedavisi için yeni onaylanan antibiyotikler; Ceftazidime-avibaktam, imipenem-relebaktam ve meropenem-vaborbaktam, bazı karbapenem dirençli Enterobakterlere, özellikle karbapenemaz üretene *K.pneumoniae* 'ya karşı güçlü aktiviteye sahiptir. Ceftazidim-avibaktam, Ceftolozan-tazobaktam, imipenem-relabaktam ve sefiderokol gibi birçok yeni antibiyotik, MDR *P.aeruginosa* 'ya karşı güçlü aktiviteye sahiptir.

Seftobiprol medokaril

Seftobiprol medokaril, TGP ve HGP tedavisi için onaylanmış beşinci nesil bir sefalosporin olup gram-pozitif ve gram-negatif suşlara karşı in vitro aktivite gösterir. Avrupa'da HGP ve TGP tedavisi için yetişkinlerde onaylanmış, VİP tedavisi için onay almamıştır (3). Diğer beta-laktamlara benzer şekilde seftobiprol, antibakteriyel aktivitesini penisilin bağlayıcı proteinlere bağlanarak ve bunların bakteriyel hücre duvarlarının peptidoglikan tabakasının sentezi için gerekli olan transpeptidaz aktivitesini inhibe ederek gösterir (4). Farmakodinamik ve farmakokinetik çalışmalar, gram-pozitif suşlara karşı aktivite sağlamak için her 8 saatte bir 500 mg'lık dozun optimal doz olarak kabul edildiğini göstermiştir (3).

H. influenzae (β -laktamaz üreten suşları kapsayan), *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* ve *E. coli* gibi çeşitli gram-negatif patojenlere karşı güçlü bir aktivite gösterir. Vankomisine ve linezolid dirençli *S. aureus* suşlarına karşı in vitro aktivitenin rapor edilmiş olması dikkate değerdir (3,17). Seftobiprol, geniş spektrumlu β -laktamaz (ESBL) ve karbapenemaz tarafından parçalanır ve gram-negatif anaeroblara, *A. baumannii*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*), *Proteus vulgaris* ve *Enterococcus faecium*'a karşı etkili değildir (17).

Biri TGP, diğeri HGP hastalarında seftobiprole yönelik iki önemli klinik çalışma yürütülmüştür. TGP tedavisinde, atipik pnömoninin dışlanabildiği, 706 hastayı içeren çok merkezli bir çift-kör randomize çalışmada seftriakson (linezolid var veya yok) ile karşılaştırılmıştır. Hastaneye yatırılan hastalar, 2 saatlik infüzyonla 3x500 mg/gün seftobiprol veya 30 dakikalık infüzyonla 1x2 g/gün seftriakson almak üzere randomize edilmiş. Yapılan değerlendirmede, 7-14 günlük tedavi sonucunda klinik kür oranlarının değerlendirilebildiği hastalarda, seftobiprolün karşılaştırma ilacından daha

Tablo 2. Hastanede Gelişen Pnömonide Yeni Tedavi Seçenekleri

Tedavi Ajanları	Tipik bakteriler	Etki mekanizması
Seftobiprol medokaril	Gram-negatif patojenlere karşı güçlü aktivite gösterir. MRSA'ya etkilidir	5.kuşak sefalosporindir Antibakteriyel aktivitesini PBP'e bağlanarak ve transpeptidaz aktivitesini inhibe ederek gösterir.
Seftolozane-tazobactam	ESBL üreten gram-negatif <i>Enterobacterales</i> 'lere karşı artırılmış aktivite Karbapenemaz salgılayan suşlara etkin değil <i>A. baumannii</i> veya <i>S. maltophilia</i> 'ya karşı etkinliği yok	Beta-laktam/beta-laktamaz inh. kombinasyonudur PBP1b için daha yüksek afiniteye sahip bir PBP3 inhibitörü olup bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisidal aktivite gösterir
Seftazidim-Avibactam	<i>P. aeruginosa</i> 'ya etkili <i>A. baumannii</i> veya <i>S. maltophilia</i> 'ya karşı etkinliği yok. Karbapenem dirençli <i>Enterobacterales</i> suşlarına karşı etkindir (sınıf B beta-laktamazlara değil)	Ceftazidim, gram-negatif bakterilerin PBP'lerine bağlanan eski bir üçüncü nesil sefalosporindir. Avibaktam, seftazidimi sınıf A, C ve D beta-laktamazların hidrolitik aktivitesinden korur.
Sefiderocol	ESBL ve karbapenemaz üreten gram-negatif bakterilere etkin, <i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i> veya <i>S. maltophilia</i> 'ya etkin	PBP'lere bağlanarak peptidoglikan sentezini ve sonuçta bakteri hücre duvarı sentezini inhibe eder. A, B, C ve D beta-laktamazların varlığında bile etkinliğini sürdürür
Meropenem-Vaborbactam	Klas A ve C Karbapenemaz üreten <i>Enterobacterales</i> izolatlarına karşı etkinlik en yüksek <i>P. aeruginosa</i> 'ya karşı da etkili	Meropenem, bakteri hücre duvarının yapımını engeller; vaborbactam, meropenemin bazı beta-laktamazlar tarafından parçalanmasını engeller.
İmipenem-Relebactam	Klas A ve C Karbapenemaz üreten <i>Enterobacterales</i> izolatlarına karşı etkin <i>P.aeruginosa</i> 'ya etkin <i>A. baumannii</i> veya <i>S. maltophilia</i> 'ya karşı etkinliği yok	Relebaktam, imipenemin, sınıf A ve C beta-laktamaz üreten, ancak sınıf B ve sınıf D olmayan gram-negatif izolatlara karşı aktivitesini geri kazandırmak için geliştirilmiştir.
Aztreonam-Avibactam	Tüm Karbapenemaz üreten <i>Enterobacterales</i> izolatlarına karşı etkin <i>P. aeruginosa</i> 'ya etkin <i>A. baumannii</i> veya <i>S. maltophilia</i> 'ya karşı etkinliği yok	Aztreonam, MBL oluşturan çoklu ilaca dirençli patojenlere karşı aktiviteye sahip bir β -laktamdır. Avibaktam ile birliktelik, aztreonam'a, MBL'leri ve diğer β -laktamazları birlikte üreten bakterilere karşı aktivitesini geri kazandırır, çoğu MDR patojenine karşı stabilize kazandırır.

Tedavi Ajanları	Tipik bakteriler	Etki mekanizması
Plazomicin	Aerobic gram-negatif bakteriler ESBL-negatif <i>Enterobacterales</i> , <i>Pseudomonas</i> ve <i>Acinetobacter</i> <i>spp.</i> 'ye etkin Gram-pozitif MRSA'ya etkinliği mevcut Anaeroblara, <i>Enterococcus</i> , <i>Strepto-</i> <i>coccus</i> ve <i>Stenotrophomonas</i> 'a etkin değil	Protein sentez inhibitörü yarı sen- tetik bir aminoglikozittir.
Eravacycline	Gram-pozitif, gram-negatif ve ana- erobik bakterilere karşı tigesikline göre daha güçlü bir aktivite gösterir <i>Acinetobacter spp.</i> 'ye etkin <i>Pseudomonas</i> suşlarına etkin değil	Tigesiklin türevidir

MRSA: metisilin dirençli *S. aureus*; VRE: vankomisine dirençli enterokoklar; PBP: penisilin bağlayan protein
ESBL: genişletilmiş spektrumlu beta laktamazlar; MBL: metallo- β -lactamase

az etkili olmadığı saptanmıştır. Bu sonuçlar, seftobiprolün hastane yatışı gerektiren TGP hastalarının tedavisinde potansiyel bir role sahip olduğunu göstermiştir (3,17). İkinci çalışma, 210'u VİP olmak üzere HGP tanılı toplam 781 hastayı içeren çift kör, randomize, çok merkezli bir çalışmadır. Tedavi, her 8 saatte bir 500 mg İV seftobiprol veya 3x2 g/gün seftazidim+2x600 mg/gün linezolid olarak planlanmıştır. Birincil sonuç, klinik iyileşme olup hastalar Pnömoni Şiddet İndeksine göre sınıflandırılmışlardır. Seftobiprol ve seftazidim/linezolid için genel iyileşme oranları her iki grupta benzer bulunmuştur. VİP hastalarında iyileşme oranları daha düşük bulunmuştur. VİP hastalarının başlangıç özelliklerinin oldukça heterojen oluşu ve kritik hastalarda enfeksiyon bölgesinde istenilen optimum ilaç konsantrasyonunun sağlanamaması, VİP hastalarındaki olumsuz sonuçların en olası nedenleridir (17,18).

Genel olarak seftobiprol iyi tolere edilmiş olup, yan etki oranı düşüktür. En sık görülen yan etkiler arasında diyare, infüzyon bölgesi reaksiyonları, bulantı, kusma, hepatik enzim yükselmesi, tat alma duyusunun bozulması ve hiponatremi yer almaktadır. Önemli bir konu ise, orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar ve son dönem böbrek yetmezliği durumunda doz ayarlamasının gerekli olmasıdır. Örnek olarak, kreatinin klirensinin 30-50 ml/dk olan hastalarda her 12 saatte bir 500 mg doza düşülmesi önerilir (3). Sonuç olarak, güvenlik profili ve etki spektrumu nedeniyle seftobiprol, özellikle MRSA'nın eşlik ettiğinden şüphelenildiğinde gram-negatif bakterilerin neden olduğu TGP ve HGP'nin tedavisinde geçerli tek bir tedavi seçeneği olabilir (4,17).

Seftolozane-tazobactam

Seftolozane-tazobactam (Zerbaxa) ülkemizde mevcut olmasına rağmen SUT'ta henüz geri ödemesi olmayan bir modifiye sefalosporinin (seftolozan), iyi bilinen bir β -laktamaz inhibitörü olan tazobactam ile kombinasyonudur. Seftolozan/tazobactam,

penicillin bağlayan proteinlere (PBP) bağlanarak bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisidal aktivite gösteren yeni bir beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonudur. Diğer beta-laktam ajanlarla karşılaştırıldığında PBP1b için daha yüksek afiniteye sahip bir PBP3 inhibitörüdür; bunun özelliği seftolozan/tazobaktam, *P. aeruginosa*'daki AmpC β -laktamazlara karşı özgün bir etki kazandırır. Tazobaktam ile kombinasyon halinde seftolozan, ESBL üreten *Enterobacterales*'e karşı artırılmış aktivite göstermektedir (3). Seftolozan, gram-negatif bakterilerin, çoklu direnç mekanizmalarına karşı stabildir. Seftolozan hali hazırda MDR veya yaygın ilaca dirençli (XDR) izolatlar dahil olmak üzere *P. aeruginosa*'ya karşı en aktif β -laktam antibiyotiktir. Ancak *P. aeruginosa* ve *Enterobacterales* dahil tüm karbapenemaz üreten suşlara karşı aktiviteden yoksundur. Kombinasyonun *A. baumannii* veya *S. maltophilia*'ya karşı etkinliği yoktur (4).

ABD'de ve İspanya'dan yayımlanan araştırmalarda *P. aeruginosa* suşlarına karşı en aktif antipsödomonal antibiyotiklerin kolistin ve seftolozan-tazobaktam olduğu ortaya konulmuştur (4). Enterobakterlere karşı seftolozan-tazobaktam aktivitesi ile ilgili olarak son çalışmalar, seftolozan-tazobaktam'ın AmpC veya ESBL üreten izolatlar dahil olmak üzere *E. coli*'ye karşı oldukça aktif olduğunu bildirmiştir. Öte yandan seftolozan-tazobaktamın aktivitesi, ESBL üreten *K. pneumoniae* suşlarına ve *Proteus spp.*'ye karşı azalmıştır (4).

Nozokomiyal pnömonili hastaların tedavisinde seftolozan-tazobaktam (her 8 saatte 3 g dozda) ile meropenem (her 8 saatte 1 g) randomize, çift kör olarak planlanmış ASPECT-NP çalışması ile değerlendirilmiştir (19). Toplam 726 hastanın 519'unda (%71) VİP tanısı söz konusu olup, hastaların çoğu yoğun bakım ünitesinde takipli ve yarısında septik şok mevcuttu. Birincil sonlanım noktası 28 günlük takipte, tüm nedenlere bağlı ölüm oranı ele alınmıştır. Seftolozan-tazobaktam, meropenem ile karşılaştırıldığında hem 28 günlük tüm nedenlere bağlı ölüm oranları (%24,0 e karşı %25,3), hem de klinik iyileşme oranlarıyla (%54,0 e karşı %53) meropenemden daha az etkinlikte değildi (19).

İlaç akciğer parankiminde iyi bir penetrasyon sağlar. Nozokomiyal pnömoninin tedavisi için her 8 saatte bir 2 g seftolozan ile 1 g tazobaktam dozlarında onaylanmıştır (3,4). Bu dozda gram-negatif çoğu bakterinin üremesini engelleyen MIC değeri çok düşüktür. Seftolozan-tazobaktamın *P. aeruginosa*'ya karşı MIC değeri, seftazidim, imipenem veya siprofloksasinin MIC dozundan 8-16 kat daha düşüktür (4). Seftolozan-tazobaktam, MDR ve XDR *P. aeruginosa*'nın neden olduğu şiddetli enfeksiyonlarda spesifik etkisini doğrulamıştır. Çalışmalar ayrıca seftolozan-tazobaktamın akciğer enfeksiyonları ve kistik fibrozisli hastalarda yüksek iyileşme oranı sağladığını, mükemmel güvenlik ve tolere edilebilirliğe sahip olduğunu göstermiştir (3).

Gerçek yaşam deneyimlerinden elde edilen çalışmalarda, alt solunum yolu enfeksiyonu olan 658 hastayı içeren 33 gerçek dünya çalışmasını içeren yeni bir meta-analiz, seftolozan-tazobaktam ile ASPECT-NP çalışmasında gözlemlenenlerle benzer sonuçları (klinik başarı, mikrobiyolojik başarı ve 30 günlük mortalite) bildirmiştir (20).

İntraabdominal enfeksiyonu olan hastalarda yapılan bir Faz 3 çalışmada orta düzeyde böbrek yetmezliği (CrCl 30-50 ml/dakika) rapor edilmiş ve seftolozan-tazobaktam+ metronidazol grubunda, meropenem grubuna kıyasla daha düşük bir iyileşme oranı bildirilmiştir (%48'e karşı %69,2). Özellikle ≥ 65 yaş hasta alt grubunda, daha genç olanlara kıyasla azalan iyileşme oranı, doğrudan böbrek klirensindeki değişikliklere ikincil olarak değerlendirildi. FDA bugüne kadar böbrek fonksiyonu bozuk hastalarda kreatinin seviyelerini izleyerek seftolozan-tazobaktam kullanımına ilişkin bir uyarı eklemiştir (3).

Bahsedilen çalışmalar, MDR veya XDR *P. aeruginosa*'nın neden olduğu VİP veya HGP'nin tedavisinde seftolozan-tazobaktamı ilk seçenek olarak kullanımının önerilmesini sağlamıştır. Ayrıca ESBL üreten Enterobakterlerin neden olduğu nozokomiyal pnömoninin tedavisinde karbapenemlere değerli bir alternatif olarak değerlendirilmelidir (3,4).

Seftazidim-Avibactam

Seftazidim-avibaktam, yarı sentetik bir üçüncü kuşak sefalosporin ile yeni bir β -laktam/ β -laktamaz inhibitörü olmayan bir kombinasyon ajanıdır. Seftazidim, İV olarak uygulanan ve *P. aeruginosa* dahil gram negatif bakterilerin penicillin bağlayan protein 3'ü de dahil olmak üzere çeşitli PBP'lere bağlanan eski bir üçüncü nesil sefalosporindir. Avibaktam, beta-laktamaz inhibitörü etkisine sahip, beta-laktam olmayan bir yarı sentetik ilaçtır ve diğer beta-laktamaz inhibitörlerinden (sulbaktam, klavulanik asit ve tazobaktam gibi) yapı, mekanizma ve inhibisyon spektrumu bakımından farklılık gösterir (3). Avibaktam, seftazidimi geniş bir sınıf A (örn. ESBL ve *K. pneumoniae* carbapenemase (KPC)), C (örn. Amp C) ve D beta-laktamazların (örn. OXA-48 enzimleri) hidrolitik aktivitesinden korur. Bununla birlikte, sınıf B β -laktamazlara karşı aktivitesi yoktur ve *A. baumannii* veya anaerobik gram-negatif bakterilere ve gram-pozitif koklara karşı düşük aktiviteye sahiptir (3,4). Seftazidim-avibaktam aynı zamanda karbapenem dirençli *Enterobacterales* suşlarına karşı da aktiviteyi korur ve izolatların %80'i in vitro duyarlılık gösterir. *P. aeruginosa*'ya gelince, ceftazidime duyarlı olmayan suşların üçte ikisi ve karbapenem dirençli *P. aeruginosa* izolatlarının dörtte üçü dahil olmak üzere izolatların önemli bir kısmı Seftazidim-avibaktama (%90) duyarlılık göstermektedir (4).

Seftazidim-avibaktam, hem ampirik hem de hedefli tedavide ve kritik hastalarda karbapenem dirençli *Enterobacterales*'in neden olduğu HGP ve VİP'nin tedavisi için FDA ve EMA tarafından onaylanmış ve lisanslıdır. Bu onayı, faz 3 eşdeğerlik çalışması olan REPROVE çalışması sonuçlarına dayanarak almıştır. Bu çalışma randomize kontrollü, çift kör planlanmış olup seftazidim-avibaktam (3x2,0-0,5 g /gün 7-14 gün süreli) ile meropenem (3x1gr/gün, 7-14 gün süreli) karşılaştırılmıştır. Ortak birincil analizde, klinik olarak iyileşen hastaların oranları değerlendirildiğinde, meropenemden daha az etkili olmadığı gösterilmiştir (21). Başlangıçtaki patojenler grupları arasında benzerdi ve nozokomiyal pnömonili hastalarda beklendiği gibi, önde gelen gram-negatif patojenler *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* idi. Kontrol değerlendirmelerinde, meropenem grubunda %73,0, seftazidim-avibaktam grubunda %68,8 hasta iyileşmiş olarak değerlendirildi (fark -4,2, %95 CI -10,76-2,46; p=0,0066) (21).

HGP ve VİP tedavisi için seftazidim-avibaktam kullanımı ile ilgili gerçek yaşam çalışmaları, ilacın mükemmel etkinliğini ve tolere edilebilirliğini doğrulamıştır. Klinik çalışmalarda en sık görülen yan etkilerin karın ağrısı, bulantı, kusma, kabızlık ve infüzyon bölgesi reaksiyonları olduğu değerlendirilmiştir (3). Maliyet etkinlik açısından seftazidim-avibaktam maliyeti, yakın zamanda HGP/VİP nedeniyle hastanede yatan hastaların ampirik meropenem tedavisi ile karşılaştırıldı. Hasta temelli değerlendirmelere göre, seftazidim-avibaktam ile tedavi edilen hastalarda klinik iyileşme oranları daha yüksek ve hastanede kalış süresi daha kısa olarak saptanmıştır; ayrıca daha uzun sürvey ve yaşam kalitesinde artış bildirilmiştir. Meropenem ile karşılaştırıldığında, seftazidim-avibaktam hasta başına tahmini 1254 € ek maliyet oluşturmuştur (4).

Seftazidim-avibaktam, birincil ve ikincil bakteriyemisi olan hastaları kapsayan KPC suşlarının neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kolistin kullanımına önemli bir alternatif olarak düşünülebilir. Ayrıca, farmakokinetik ve farmakodinamik değerlendirmelerinde akciğer epitel sıvısında, plazma konsantrasyonunun yaklaşık %30-35'i düzeyi ile iyi akciğer penetrasyonu sağladığı ortaya konulmuştur ve bu konsantrasyon doza bağımlı bir şekilde artmaktadır (4). Klinik çalışmalarda, her 8 saatte bir 2000 mg/500 mg dozunda seftazidim-avibaktam, HGP'li hastalarda optimum PK/PD hedefine ulaşmıştır (3). Bu nedenle, MDR gram-negatif suşların neden olduğu HGP'li kritik hastalarda önemli bir seçenek oluşturmaktadır. Seftazidim-avibaktam şu anda OXA-48 veya KPC üreten *Enterobacter*lere bağlı HGP veya VİP tedavisinde tercih edilen bir ilaç olup ek olarak ESBL üreten *Enterobacterales* veya karbapenem dirençli *P. aeruginosa*'nın neden olduğu nozokomiyal pnömonide de rolü olabilir (3,4).

Sefiderocol

Ticari ismi Fetroja olan sefiderocol, kimyasal yapısı sefepim ve seftazidime benzer; yan zincirin C-3 pozisyonunda ferrik demirle şelat oluşturan bir katekol yan zinciri eklenmiştir. Bu mekanizma, periplazmatik boşluğa yüksek konsantrasyonda antibiyotığın geçişini kolaylaştırır. Bu sayede sefiderocol, penisilin bağlayıcı proteinlere daha kolay bağlanarak peptidoglikan sentezini ve nihayetinde bakteri hücre duvarının sentezini inhibe eder (4,17). Bu yeni sefalosporin, Ambler sınıfı A, B, C ve D beta-laktamazlar gibi beta-laktamazların varlığında bile aktivitesini korur (4). Sefiderocol, ESBL ve karbapenem üreten gram negatif bakterilere (karbapenem dirençli *Enterobacterales*, karbapenem dirençli *P. aeruginosa* ve karbapenem dirençli *A. baumannii*), MDR *S. maltophilia* ve *Burkholderia cepacia*'ya karşı aktivite gösteren siderofor sefalosporinler sınıfının ilkidir (7). Komplike idrar yolu enfeksiyonu, sağlık bakımı ile ilişkili pnömoni/VİP, bakteriyemi ve MDR gram-negatif izolatların neden olduğu sepsis tablolarında kullanımı önerilmiştir.

Sefiderocol'ün doğrusal bir farmakokinetik eğrisi vardır. %60 ila %70 oranında metabolize edilmeden idrarla atılır; böbrek fonksiyonlarında ciddi bozukluk olan hastalarda doz ayarlamaları gerekir (15). Farmakokinetik açıdan, seftazidim ile karşılaştırıldığında, sefiderocol benzer bir akciğer doku konsantrasyonu göstermiştir (ELF/plazma AUC oranı seftazidim için 0,229'a kıyasla sefiderocol için 0,239) (4,17). Farmakokinetik/farmakodinamik modelleme ve simülasyon temelinde her 8 saatte bir 2 g önerilmektedir (17).

Klinik verilerle ilgili olarak, çok merkezli, çift kör, faz 3, eşdeğerlik çalışması olan APEKS-NP çalışmasında sefiderokol, meropenemle karşılaştırılmış. Bu çalışmada hastalara sefiderokol veya meropenem (1:1 oranında) ile birlikte linezolid (en az 5 gün boyunca) verilmiştir. Çalışmanın birincil sonlanım noktası, 14 günlük tüm nedenlere bağlı mortaliteydi. En sık izole edilen patojenler *K. pneumoniae* olup, bunu *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* izlemektedir. Birincil sonlanmaya ilişkin olarak, sefiderokolün meropenem ile karşılaştırılabilir olduğu bulunmuştur (meropenem için %11,6'ya kıyasla sefiderokol için %12,4, p=0,002). İki terapötik kolda tüm nedenlere bağlı 28 günlük mortalite ve güvenlik sonlanım noktaları açısından benzer sonuçlar göstermiştir (22).

Pnömoni tedavisi için Eylül 2020'de Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Nisan 2020'de Avrupa Birliği'nde tıbbi kullanım için onaylanmıştır. Ancak patojen odaklı çalışmalarda, sefiderokol monoterapisi ile tedavi edilen karbapenem dirençli *A. baumannii* enfeksiyonu olan hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalite oranının arttığına dair bir uyarı yayımlanmıştır (17).

Gerçek yaşamda, Falcone ve ark.'larının yakın zamanda *A. baumannii*'nin neden olduğu farklı nozokomiyal enfeksiyonlar (bakteriyemi ve VİP) için sefiderokol (47, %37,9) veya kolistin içeren rejimlerle (77, %62,1) tedavi edilen 124 hastada 30 günlük mortalite karşılaştırılmış ve kolistin alan hastalarda 30 günlük mortalite daha yüksek saptanmıştır (%55,8'e karşılık %34, p=0,018) (23). Bu fark bakteriyemisi olan hastalarda doğrulanmış, ancak VİP'li hastalarda doğrulanmamıştır. Çok değişkenli analizde, septik şok, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) skoru ve yaş 30 günlük mortaliteyle ilişkilendirilirken, sefiderokol tedavisi ise tedavi ağırlıklandırma analizinin ters olasılığında koruyucuydu (tehlike oranı 0,44, %95 GA 0,22–0,66, p<0,001) (23). Ayrıca, kolistin içeren rejimlerle tedavi edilen hastalarda akut böbrek hasarı gelişme olasılığı daha yüksekti.

Sonuç olarak, sefiderokol, şu anda metallo- β -laktamaz üreten Enterobakterler, MDR *P. aeruginosa* ve diğer karbapenem dirençli gram-negatif bakterilere bağlı HGP ve VİP'lerin tedavisi için bir seçenek olabilir. En son piyasaya sürülen antibiyotiklerden biri olan bu ilacın etkinliğini değerlendiren çalışmalara hala ihtiyaç vardır (4). Birinci basamak TGP tedavisi için ilk ajan olarak önerilmeyen, ancak birinci basamak tedaviye klinik olarak yanıt alınmaması ve MDR için risk faktörlerinin bulunması durumunda, güçlü ve geniş spektrumlu bir ajan olarak önerilmektedir (7).

Meropenem-Vaborbactam

Meropenem-vaborbaktam (Vabomere), karbapenem grubundan eski bir molekül olan meropenem ile borik asitten türetilen, β -laktam olmayan, yeni bir β -laktamaz inhibitörü vaborbaktamın birleşimidir. Meropenem, bakteri hücre duvarının yapımını engelleyerek etki ederken, vaborbaktam, meropenemin bazı beta-laktamazlar tarafından parçalanmasını engeller. Vaborbaktam, beta-laktamazların ve boronatların serin bazlı aktif bölgeleri arasındaki yüksek afinite nedeniyle serin β -laktamazların güçlü inhibisyonuna sahip bir siklik boronik asit farmakoforudur; özelliği, kovalent bir kompleks oluşumuna ve beta-laktamaz enzimlerinin inhibisyonuna yol açar (3). Özellikle vaborbaktamın meropenem'in MIC50'sini 32'den 0,06 $\mu\text{g/ml}$ 'ye ve MIC90'ını 32'den 1 $\mu\text{g/ml}$ 'ye düşürmede çok

etkili olduğu KPC üreten *Enterobacterales* izolatlarının değerlendirildiği bir çalışmada bulunmuştur (3). Vaborbaktamın, meropenemin, sınıf A ve C beta laktamazlar tarafından bozunmasını önlediği saptanmış olmasına rağmen sınıf B ve D β -laktamazlara karşı herhangi bir aktivitesi gösterilmemiştir. Benzer şekilde vaborbaktam, glukoz fermente etmeyen gram-negatif basillere karşı tek başına meropenemle karşılaştırıldığında daha fazla *in vitro* aktivite sağlamaz (24).

Meropenem-vaborbaktamın *in vitro* aktivitesi, VİP dahil olmak üzere pnömonisi olan hastaneye yatırılmış hastalardan alınan 10.000'den fazla gram-negatif izolat üzerinde araştırılmıştır. Test edilen ajanlar arasında *Enterobacterales* izolatlarına karşı en yüksek duyarlılık oranı meropenem-vaborbaktamda (%98,0) görülmüştür (18). Ek olarak, *P. aeruginosa* izolatlarına karşı %82,1 duyarlılıkla meropenem-vaborbaktam test edilen en duyarlı beta laktam özelliğini korumakla birlikte, amikasin (%86,0) ve kolistin (%99,4) duyarlılık oranları daha yüksekti. Benzer sonuçlar, solunum yollarından gram-negatif izolatları içeren başka bir ABD çalışmasında da gözlemlendi (17).

Faz 1 çalışmasında, meropenem ve vaborbaktamın plazma klirensi benzer olarak gözlenmiş ve bu da eş zamanlı uygulamanın, dozaj veya programdan bağımsız olarak her iki ilacın plazma farmakokinetiğini etkilemediğini göstermektedir. Her iki ilaç da böbrek yoluyla atıldığından böbrek yetmezliği olan hastalarda orantılı doz azaltımı gerekmiştir (17). Solunum yolu enfeksiyonları özelinde, meropenem-vaborbaktam, bronş epitel sıvısı ve plazma konsantrasyon ölçümleriyle sırasıyla %63 ve %53'lük eğri altında kalan alan (AUC değerleri) saptanmış olup, iyi bir pulmoner penetrasyon göstermiştir (17).

Karbapenem dirençli *Enterobacterales* (CRE)'nin neden olduğu ciddi enfeksiyonları olan yetişkinlerde, meropenem-vaborbaktam monoterapisinin güvenliği ve etkinliği, mevcut en iyi tedavi ile karşılaştırılmış. Genel olarak, çalışma kriterleri için uygun 77 hastanın 43'ünde CRE enfeksiyonu doğrulanmış ve 7-14 gün boyunca monoterapi olarak meropenem-vaborbaktam (3x1) veya mevcut en iyi tedaviyi alacak şekilde 2:1 oranında randomize edilmiştir. HGP ve VİP hastalarının değerlendirildiği bu çalışmada, birincil sonlanma noktası tüm nedenlere bağlı mortalite olarak belirlenmiştir. Çalışma sonuçları, meropenem-vaborbaktam'ın her iki deneme sonunda da, mevcut en iyi tedaviye göre, daha yüksek klinik iyileşme oranları sergilemiştir (%65,6 ve %33,3; %95 GA %3,3-61,3; p=0,03). Meropenem-vaborbaktam alan hastalarda mevcut en iyi tedaviyi alanlara kıyasla mikrobiyolojik iyileşme de daha yüksek bulunmuştur (25). Vurgulanması gereken bir diğer konu ise, meropenem-vaborbaktam alan nozokomial pnömoni tanılı veya bakteriyemisi olan hastalarda, mevcut en iyi tedaviyi alanlara göre, 28 günlük tüm nedenlere bağlı mortalite daha düşük bulunmuştur (%22,2'ye karşı %44,4 p=0,25) (17,25).

HGP/VİP tedavisinde meropenem-vaborbaktam ile ilgili klinik deneyimlere ilişkin kanıtlar artmaktadır. Son zamanlarda, Alosaimy ve arkadaşları, başta CRE olmak üzere çeşitli gram-negatif enfeksiyonlar için meropenem-vaborbaktam ile tedavi edilen 40 hastanın klinik özelliklerini ve sonuçlarını tanımlamışlardır. Bunların yüzde yetmiş kritik hastalar olup en sık görülen tanı %32,5'inde (13/40 hasta) pnömoni olarak bildirilmiştir. Hastaların %70'inde (28/40) klinik başarı elde edilmiş ve klinik başarı pnömonide en yüksek oranda bulunmuştur (17).

Meropenem-vaborbaktam ile ilgili çok beklenen bir çalışma yakın zamanda rapor edilmiştir. Çalışma kriterlerini karşılayan 131 CRE enfeksiyonu (49 solunum yolu enfeksiyonu) olan, çok merkezli, retrospektif bir kohort çalışmada meropenem-vaborbaktam (n=26) ile seftazidim-avibaktam (n=105) karşılaştırılmış. Seftazidim-avibaktam kombinasyon tedavisi olarak daha sık uygulanmasına rağmen, klinik başarı gruplar arasında benzer olduğu saptanmış (%69,2'ye karşı %62, p=0,49). Benzer şekilde 30 günlük ölüm oranı, 90 günlük ölüm oranı ve ayrıca her iki koldaki yan etkilerin yüzdesine bakıldığında sonuçlar benzer bulunmuştur. Ancak seftazidim-avibaktam monoterapisi üç hastada dirençli suşlar geliştirirken meropenem-vaborbaktam için hiçbir hastada direnç gelişimi olmamıştır (17,26).

Yaygın yan etkiler arasında baş ağrısı, enjeksiyon bölgesinde iltihaplanma, mide bulantısı, ishal, karaciğer iltihabı ve düşük kan potasyumu bulunur. Ciddi yan etkiler arasında anafilaksi, nöbetler ve *Clostridium difficile* ile ilişkili ishal yer alabilir (24). Sonuç olarak, meropenem-vaborbaktam, karbapenem dirençli *Enterobacterales* patojenlerine bağlı HGP veya VİP'li hastaların tedavisinde günümüzde mevcut olan en iyi tedavi seçeneklerinden biri olarak değerlendirilebilir.

İmipenem-Relebactam

Relebactam, avibaktam ile yapısal olarak ilişkili yeni bir bisiklik diazabisiklooktan β -laktamaz inhibitörüdür. Sınıf A ve C β -laktamazlara karşı güçlü bir aktivite gösterir. Ancak, B sınıfı karbapenemazların aracılık ettiği hidrolizi engellemez ve D sınıfı oksasilinazlara (örn. OXA-48 enzimleri) karşı minimal aktivite gösterir. Relebactam, imipenemin, sınıf A ve C beta-laktamaz üreten, ancak sınıf B ve sınıf D olmayan gram-negatif izolatlara karşı aktivitesini geri kazandırmak için geliştirilmiştir. Relebactamın imipeneme eklenmesi, karbapenemin imipenem duyarlı olmayan suşları, *P. aeruginosa* ve ESBL veya KPC üreticileri gibi bazı β -laktamaz üreten *Enterobakteriler* dahil olmak üzere gram-negatif bakterilere karşı aktivitesini güçlendirdiği gözlenmiştir. Ancak *A. baumannii* veya *S. maltophilia* 'ya karşı etkisi gösterilememiştir (17).

Dünya çapında bir klinik izolat koleksiyonu olan SMART 2017 sürveyans programında, imipenem-relebactam duyarlılığı çoğu *Enterobacterales* türlerine karşı >%90; ve *P. Aeruginosa* suşlarının da %90'a varan düzeyde duyarlı olduğu yüksek duyarlılık oranları gözlenmiştir (4,17). İmipenem-relebactamın standart dozu, her 6 saatte bir 500 ila 250 mg dozlar halinde 30 dakikalık infüzyonla verilir. CrCl 90mL/dk'dan düşükse doz azaltımı önerilir. Doku dağılımları açısından her iki ilacın da, farklı çalışmalarda hem plazma hem de epitel yüzeyi sıvısında iyi düzeylere ulaşma kapasiteleri olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar, imipenem-relebactamın hastane enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılabilmesini kanıtlamaktadır (4,17).

HGP/VİP tedavisinde imipenem-relebactam'ın güvenliği ve etkinliği iki faz 3 eşdeğerlik çalışmasında araştırılmıştır. RESTORE-IMI 1, imipenem-relebactamın etkinliği ve tolere edilebilirliğini farklı enfeksiyon tiplerinde (hastaların %35,5'i HGP/VİP), imipenem-kolistin kombinasyonu ile karşılaştıran çok merkezli, çift kör, faz 3 bir çalışmadır (27). İmipeneme duyarlı olmayan patojenlerle enfekte olan 47 hastada imipenem-relebactam

ile kolistin+imipenem kombinasyonunu tek bir ajan olarak karşılaştırmıştır. Çalışmaya 47 hasta dahil edilmiş (31'i imipenem-relebaktam grubunda, 16'sı kolistin+imipenem grubunda). Etkinlik değerlendirmede birincil son nokta, HGP/VİP'li hastalar için 28 günlük tüm nedenlere bağlı ölüm oranıydı. En sık görülen tanı pnömoni olup hastaların %29'unda VİP tanısı konulmuş; temel patojenler olarak *P. aeruginosa* (%77), ardından *Klebsiella* türleri (%16) ve *Enterobacterales* (%6) saptanmıştır. İmipenem-relebaktam alan hastaların %71'inde ve kolistin+imipenem alan hastaların %70'inde genel olarak olumlu yanıt, 28. günde olumlu klinik yanıt (sırasıyla %71 ve %40'ında) ve 28. günde mortalite sırasıyla %10 ve %30'unda gözlenmiştir. HGP/VİP'li hastaların alt grubunda, imipenem-relebaktam grubunda 8 hastanın 7'si (%87,5) genel klinik yanıtı ulaşırken, kolistin+imipenem grubunda 3 hastanın 2'si (%66,7; %95 GA: %50,8-99,9) genel klinik yanıtı ulaşmış. Ek olarak, imipenem-relebaktam alan hastalar, kolistin+imipenem ile tedavi edilenlere kıyasla 28 günlük mortalite açısından %20'lik bir azalma göstermiştir (%95 GA %10,3-60,8) (27).

RESTORE IMI-2, HGP/VİP'li 537 yetişkin hastanın tedavisinde, imipenem-relebaktam ile piperasilin-tazobaktamı karşılaştıran, en yaygın patojen olan *Enterobacterales*'in yer aldığı, faz 3 randomize, çift kör çalışma etkinliğinin daha az olmadığını kanıtlamak amacıyla planlanmıştır. Başlangıç solunum örneği MRSA izole edilirse 7 günlük bir linezolid tedavisine de izin verilmiş. En sık izole edilen patojenler *K. pneumoniae* (%25,6) ve *P. aeruginosa* (%18,9) idi (28). Her iki gruptaki hastalar 7-14 gün süreyle İV ajanlarla tedavi edilmiş. Tedavi uygulanan hastaların tümü için imipenem-relebaktamın, 28 günlük tüm nedenlere bağlı ölüm oranı birincil çıktısı açısından piperasilin-tazobaktamdan daha düşük etkili olmadığı bulunmuştur (düzeltilmiş tedavi farkı: -%5,3; %95 GA: %-11,9 ila 1,2). Ek olarak, ventilatörde takip edilen ve APACHE II skoru >15 olan hasta alt grubunda, piperasilin/tazobaktam ile karşılaştırıldığında imipenem-relebaktam ile 28. gün mortalite oranı daha düşüktü saptanmıştır (28).

Otörler, karbapenem dirençli gram-negatif basillerin neden olduğu şüpheli veya doğrulanmış HGP/VİP'in tedavisinde imipenem-relebaktam tedavisinin kullanımını önermişlerdir (4, 17).

Aztreonam-Avibactam

Aztreonam, ticari ismi Emblaveo, metallo- β -laktamase (MBL)—oluşturan MDR patojenlere karşı aktiviteye sahip bir β -laktamdır. Metallo- β -laktamazlar, mevcut β -laktamaz inhibitörleri tarafından inhibe edilmeyen ve neredeyse tüm β -laktam antibiyotiklerini hidrolize eden bir β -laktamaz enzim sınıfıdır, istisna aztreonam gibi monobaktamlardır. Ancak monobaktamlar, sıklıkla MBL'lerle birlikte üretilen diğer β -laktamazlar tarafından parçalanır ve bu da aztreonam monoterapisinin klinik yararlılığını sınırlar; aztreonamın tek başına çoğu ESBL ve AmpC üreten bakteriye karşı etkisi yoktur. Bu enzimler sıklıkla karbapenemlere dirençli Gram-negatif bakteriler tarafından üretilir (17). Avibactam ile birliktelik, aztreonam'a, MBL'leri ve diğer β -laktamazları birlikte üreten bakterilere karşı aktivitesini geri kazandırır, çoğu MDR patojenine karşı stabilite kazandırır (29). Aztreonam-Avibactam, Nisan 2024 itibarıyla, EMA tarafından diğer endikasyonlar yanısıra, VİP dahil olmak üzere HGP'lerin tedavisi için onay almıştır (30).

Aztreonam-Avibactam'ın, sağlıklı bireylerde akciğer dağılımını değerlendiren hiçbir çalışma yoktur. Ancak, aztreonamın tek başına veya avibactamla birlikte verildiğinde farmakokinetik parametreleri benzer olduğundan ilacın iyi bir akciğer penetrasyonu olduğu varsayılabilir (17).

İlaç etkinliği ve güvenliği, ciddi gram-negatif enfeksiyonların REVISIT çalışmasında değerlendirilmektedir. REVISIT çalışmasında, komplike intraabdominal enfeksiyonlar, HGP ve VİP tedavisinde aztreonam-avibactam ± metronidazol ile meropenem ± kolistin karşılaştırılmıştır. HGP/VİP'li hastalar için, analiz edilen hastaların iyileşme oranı ATM-AVI ± metronidazol için %45,9 (95% CI [34,9, 57,3]) iken meropenem ± kolistin için %41,7 (95% CI [26,7, 57,9]) bulunmuştur (31).

Veriler, aztreonam-avibactam'ın etkili ve iyi tolere edildiğini, yeni bir güvenlik bulgusu olmadığını ve aztreonam ile tek başına benzer bir güvenlik profiline sahip olduğunu desteklemektedir. En sık görülen yan etkileri (10 kişiden 1'ini etkileyebilir) eritrosit sayısında azalma, karaciğer transaminaz düzeylerinde yükselme ve ishaldir (30,31).

Plazomicin

Plazomisin, ticari ismi Zemdri®, bir protein sentez inhibitörü olup aminoglikozid dirençli izolatlar da dahil olmak üzere gram pozitif bakterilere (örn. MRSA) karşı doza bağlı bakterisidal aktivite gösterir. MDR bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilen yeni nesil ve yarı sentetik bir aminoglikozid antibiyotiktir. Bu nedenle, birçok karbapenemaz üreten veya diğer spesifik hidrolazları üreten bakterilere, amikasin, tobramisin veya gentamisin preparatlarına göre, daha büyük bir oranda etkilidir (17). Diğer aminoglikozidlerle karşılaştırıldığında plazomisin, aminoglikozid değiştirici enzimlerin inaktivasyonuna karşı stabil kalır, ancak daha az yaygın olan 16s ribozomal ribonükleik asit metiltransferaza karşı aktif değildir (4).

Plazomisin, izole edilmiş *Enterobacteriales* suşlarının %95'inden fazlasına (MIC50/90, 0,5/1,0 mg /L) karşı, 2 mg/L'den daha düşük duyarlılık sınır noktası ile büyük in vitro etkinlik göstermiştir. *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter spp.* ile ilgili olarak amikasinin MİK değeri ile karşılaştırılabilir bir MIC değeri 50/90 sergilemiştir (4). Benzer şekilde, MRSA dahil olmak üzere gram-pozitif bakterilere karşı MIC50/90, gentamisinle (2 mg/L) benzerdir. Ancak anaeroblara, *Enterococcus*, *Streptococcus* ve *Stenotrophomonas*'a karşı herhangi bir aktivite bulunamamıştır (17).

Klinik olarak plazomisin, HGP/VİP dahil olmak üzere çeşitli karbapenem dirençli enterokokların neden olduğu bakteriyemilerde, kolistinle karşılaştırılarak, etkinliği ve güvenliği değerlendirilmiştir (CARE çalışması). Randomize çift-kör, faz 3 çalışmada, İV plazomisin (günde bir kez 15 mg/kg dozda), yardımcı meropenem veya tigesiklin ile kombinasyon halinde verilen kolistin (5 mg/kg kolistin bazı) ile 7-14 günlük tedavi süresince karşılaştırılmıştır. HGP/VİP 'li hastalar arasında, birincil son nokta (28. günde herhangi bir nedene bağlı ölüm olarak kabul edilmiş ve plazomisin kolundaki olguların %67'sinde (üç hastadan ikisi) ve kolistin kolunda %40'ında (beş hastadan ikisi) meydana gelmiştir.^[17] Ayrıca, yan etki insidansı ve ciddiyeti ile laboratuvar anormallikleri,

plazomisin grubunda kolistin grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük bulunmuş (%50 plazomisin ve %81 kolistin).^[32]

Plazomisin, aerobik gram negatif kaynaklı akut piyelonefrit de dahil olmak üzere komplike üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisi için 15 mg/kg IV dozunda kullanımı ile FDA tarafından onaylanmıştır. Farmakokinetik özellikleri diğer aminoglikozitlere benzer olup plazma proteinlerine bağlanma oranları düşüktür (%20) ve akciğerlere penetrasyonları düşüktür (%13).^[17] Bu sonuçlara rağmen, plazomisin şu anda nozokomiyal pnömoni tedavisi için FDA tarafından onaylanmamıştır; bunun nedeni, esas olarak çalışmaya dahil edilen alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastaların örneklem büyüklüğünün küçük olmasıdır (kolistin kolunda beş VİP ve plazomisin kolunda üç VİP).^[17]

Alferi ve ark. nın 81 çalışmayı analiz ederek yaptıkları değerlendirmede, plazomisin antibiyotiğin en sık idrar yolu enfeksiyonlarını, kan dolaşımı enfeksiyonlarını ve ventilasyonla ilişkili pnömoniye tedavi etmek için kullanıldığı bildirilmiştir. Etkili olduğu patojenler arasında çoklu dirençli *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P.aeruginosa* ve *S. aureus* mevcuttur.^[33]

Plazomisin aminoglikozid antibiyotik sınıfına ait olduğundan, belirgin renal toksisite beklenir. Ancak, plazomisin tarafından gösterilen renal toksisite, meropenem tarafından oluşturulandan farklı değildir (plazomisin ile tedavi edilen hastaların %3'ünde renal fonksiyon bozukluğu görülmüştür).^[33] Plazomisin tarafından oluşturulan renal hasarın geri döndürülebilir olduğu düşünülmelidir. Diğer tüm çalışmalara kıyasla en fazla hastayı kaydeden EPIC çalışmasında (303 hastaya plazomisin verildi), bildirilen en yaygın yan etkiler böbrek fonksiyonlarında azalma (%3,7), ishal (%2,3), hipertansiyon (%2,3), baş ağrısı (%1,3), mide bulantısı (%1,3), kusma (%1,3) ve hipotansiyon (%1,0) olmuştur.^[33]

Plazomisin, çoklu ilaca dirençli bakterilerden kaynaklanan en karmaşık enfeksiyonlarla başa çıkmak için altın bir çözüm olabilir. Ancak literatürde, plazomisin'in kan yayılımı enfeksiyonları ve VİP'yi tedavi etmek için kullanıldığı klinik çalışmalardan elde edilen verilerin, ilacın üriner sistemi enfeksiyonlarının tedavisi için kullanımıyla karşılaştırılması ile tanımlandığı görülmektedir. VİP tedavisi için spesifik araştırmaların planlanarak ilaç etkinliğinin ve güvenliğinin değerlendirileceği çalışmalara ihtiyaç vardır. Mevcut durumda ise klasik geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımına olumlu yanıt vermeyen enfeksiyonların kontrolü ve çözümü için güçlü, pratik ve güvenli bir araç gibi görünmektedir. Ancak bu ilacın uygun şekilde kullanılması ve zaman içinde etkinliğini sürdürebilmesi için gerektiğinde ve ölçülü olarak uygulanması gerekmektedir.

Eravacycline

Eravasiklin (ERA), diğer aile üyesi tigesiklinle benzer bir antibakteriyel aktivite spektrumunu paylaşan yeni bir glisilsiklidir. Yapısal olarak tigesikline benzer ancak tetrasiklin çekirdeğinin D halkasında 2 modifikasyonu vardır. Molekül, tetrasiklin direncinin üstesinden gelmeye yardımcı olan bir flor atomu ve bir pirrolidin asetamid grubuna sahiptir. ERA, tetrasiklin akış pompasını ve ribozomal koruma mekanizmalarını eksprese edenler de dahil olmak üzere, gram pozitif, gram negatif ve anaerobik bakterilere karşı tigesikline göre daha güçlü bir aktivite gösterir. Ancak MIC tigesiklinin

2 ila 4 katı daha azdır. Bu nedenle, ERA, tedavisi zor ve dirençli (sulbaktama dirençli *A. baumannii* izolatları gibi) gram-negatif enfeksiyonların olası tedavisi için öne sürülen bir antibiyotiktir. Öte yandan *P. aeruginosa*'ya karşı hiçbir aktivite göstermemektedir. Hem İV hem de oral formülasyonda mevcuttur.^[4,34]

FDA ve EMA sadece intraabdominal enfeksiyonların tedavisi için onay vermiştir. Pnömonide kullanımı henüz onaylanmamıştır. Bir faz 1 çalışmada, İV formülasyonda ilaç verilen sağlıklı yetişkinlerde, eravasiklin farmakokinetiği değerlendirilmiştir.^[4] Bu gönüllülerde eravasiklin konsantrasyonlarının epitel astar sıvısında plazmaya kıyasla altı kat ve alveolar makrofajlarda 50 kat daha fazla olduğu bulundu. Bu nedenle ERA, tedavisi zor gram negatif bakterilerin neden olduğu pnömونيye tedavi etmek için alternatif bir seçenek olabilir. *A. baumannii* pnömonisinde eravasiklinin rolü yakın zamanda, daha önce mevcut olan en iyi tedaviyle karşılaştıran retrospektif bir çalışmada araştırıldı. Bu çalışmada ERA, daha yüksek 30 günlük mortalite (%33'e karşı %15; p=0,048), daha düşük mikrobiyolojik iyileşme (%17'ye karşı %59; p=0,004) ve daha uzun mekanik ventilasyon süreleri (10,5'e karşı %6,5 gün; p=0.016) ile ilişkili bulunmuştur. Bu sonuçlara göre, pnömوني tedavisi için eravasiklin uygulanmadan önce daha fazla veriye ihtiyaç vardır.^[35]

Alosaimy ve diğerleri, *A. baumannii* enfeksiyonlarının (izolatların %69,5'i karbapenem dirençli) ERA ile tedavisi hakkında gerçek dünya verileri sağladı. Çoğu hasta kombine antimikrobiyaller alırken, en sık görülen tanı zatürreydi. Otuz günlük ölüm oranı %23,9 (21,9) idi ve bu, ERA'nın kan dolaşımı enfeksiyonları ve HGP/VİP durumunda %40'ın üzerinde ölüm oranına yol açabilen bu zorlu enfeksiyonları tedavi etmek için başka bir seçenek olabileceğini göstermektedir.^[36]

SONUÇ

Yeni antimikrobiyal ajanların sayısı, antimikrobiyal direnç gelişimi ve hastaların ihtiyaçlarıyla aynı hızda ilerlemiyor. Bunların büyük çoğunluğu, farklı etki mekanizmalarına sahip yeni ilaç sınıfları yerine, mevcut kimyasal moleküllerin, belirli direnç mekanizmaları ile baş etmek üzere uygulanan modifikasyonlarını temsil ediyor. Son zamanlarda onaylanan ajanların ve faz 3 çalışma aşamasında olanların çoğu, serin-beta-laktamaz enzimleri tarafından inaktivasyona dayanabilir. Ancak, metallo-beta-laktamaz üreten gram negatif bakterilerin ve karbapenemaz üreten *A. baumannii*'nin küresel yayılımı, ele alınması en zor sorunlardan biri olmaya devam ediyor. Geliştirilmiş olan yeni ajanların çok azı, bu tedavisi zor patojenlere karşı in vitro aktiviteye ve potansiyel klinik etkinliğe sahip olduğundan dolayı, klinikte yeni ajan ihtiyacı halen mevcuttur.^[37]

HGP ve VİP'li hastaların tedavisi yeterli dozda ve hızla antibiyotik başlanmasını zorunlu kılar. Son on yılda, çok ilaca dirençli organizmaların neden olduğu hastane kaynaklı solunum yolu enfeksiyonlarının giderek artması, endişe verici boyuta ulaşmıştır.^[17] Klinik pratikte, pnömونيye yönelik empirik tedavide, dirençli patojenler gözden kaçabilmekte ve uygun antibiyotiklerin yeterli dozda reçetelenmesi gecikerek mortalitenin artmasına neden olabilmektedir.^[17] Solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisi için yeni onaylanmış ve araştırılmakta olan ajanlar, antibiyotik seçeneklerinin korunması ve geliştirilmesi için umut vadeden seçenekler sunmaktadır. Yeni ilaçların en çekici özelliği, özellikle

gram-negatifler olmak üzere, çoklu antibiyotik direnci olan organizmalara karşı geniş spektrumlu aktivite göstermeleridir. Bu ajanların gerçek hayattaki etkinliği daha fazla araştırılmalıdır ve özellikle, çoklu antibiyotik direnci olan gram-negatif patojenler tarafından enfekte olmuş hastalarda monoterapi için potansiyel fırsatla ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır.^[17]

Mevcut veriler yeni antibiyotiklerin, çoklu antibiyotik dirençli etkenle enfeksiyonu olan hastalarda etkin ve güvenli olduklarını göstermektedir. Ayrıca, birkaç yıl öncesine kadar standart bakım olan kolistin veya aminoglikozidleri içeren eski rejimlerle karşılaştırıldığında, düşük toksisite potansiyeline sahiptir. Üstelik gerçek hayattan gelen klinik deneyimler, her ne kadar bu çalışmalar, farklı altta yatan rahatsızlıkları olan, ilaca büyük ölçüde dirençli suşlar nedeniyle enfeksiyonlara maruz kalan, klinik açıdan oldukça karmaşık hastaları içerse de, bu ilaçların etkinliğini daha da doğruladı.^[4] Mevcut ilaçlara karşı artan direnç oranı, ciddi bir sorundur ve yeni antimikrobiyal tedavi seçeneklerinin çeşitlenmesi ile mevcut moleküllere direnç sorunu ile başetmek mümkün olabilir. Bu yeni ajanların klinik uygulamada konumlandırılması önemlidir, iyi bir antimikrobiyal yönetim ve bu ajanların akıllı kullanımı, direnç seviyelerini şu anki kadar düşük tutmayı mümkün kılacak ve böylece antimikrobiyal ajanların uzun ömürlü olmalarını sağlayacaktır.^[17]

KAYNAKLAR

1. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanbergeret H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700582.
2. Liapikou A, Cilloniz C, Palomepue A, and Torres T. Emerging antibiotics for Community-Acquired Pneumonia, *Expert Opinion on Emerging Drugs* 2019;24: 221-31.
3. Russo A. Spotlight on new antibiotics for the treatment of pneumonia. *Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine*; 2020; 14: 1–8.
4. Bassetti M, Magnè F, Giacobbe DR, Bini L, Vena A. New antibiotics for Gram-negative pneumonia. *Eur Respir Rev* 2022; 31: 220119.
5. Kollef MH and Betthausen KD. New antibiotics for community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2019 Apr;32(2):169-175.
6. Kocsis, B, Gulyás, D, Szabó, D. Delafloxacin, Finafloxacin, and Zabofloxacin: Novel Fluoroquinolones in the Antibiotic Pipeline. *Antibiotics (Basel)*. 2021 Dec 8;10(12):1506.
7. Malinis M, Abbo L, Vazquez JA, Ostrosky-Zeichner L. Community-acquired pneumonia: a US perspective on the guideline gap. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2024; 79(5):959–61.
8. Stets R, Popescu M, Gonong JR, Mitha I, Nseir W, Madej A, et al. Omadacycline for Community-Acquired Bacterial Pneumonia. *N Engl J Med*. 2019;380(6):517.
9. File TM, Goldberg L, Das A, Sweeney C, Saviski J, Gelone SP. et al. Efficacy and safety of intravenous-to-oral Lefamulin, a pleuromutilin antibiotic, for the treatment of community-acquired bacterial pneumonia: The Phase III Lefamulin Evaluation Against Pneumonia (LEAP 1) Trial. *Clin Infect Dis*. 2019;69(11):1856.
10. Alexander E, Goldberg L, Das AF, Moran GJ, Sandrock C, Gasink LB, et al. Oral Lefamulin vs Moxifloxacin for early clinical response among adults with community-acquired bacterial pneumonia: The LEAP 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(17):1661.

11. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-community-acquired-pneumonia-in-adults> (last updated: Apr 05, 2024)
12. DEFINE-CABP Study Group. A phase 3 study to compare Delafloxacin with Moxifloxacin for the treatment of adults with community-acquired bacterial pneumonia (Define-CABP). *Open Forum Infect Dis*. 2020 Jan; 7(1): ofz514. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz514>.
13. Donald BJ, Surani S, Deol HS, Mbadugha UJ, Udeani G. Spotlight on solithromycin in the treatment of community-acquired bacterial pneumonia: design, development, and potential place in therapy. *Drug Des Devel Ther* 2017;11: 3559–66.
14. Khan A S, Iqbal A, Muhammad AA, Mazhar F, Lodhi MF, Ahmed KF, et al. Safety and Efficacy of Nemonoxacin vs Levofloxacin in Patients With Community Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Cureus*. 2023 Apr 16;15(4): e37650
15. Yuan J, Zhang X, Chen J, Zhang Y, Zhu F, Huang H. Safety of oral nemonoxacin: A systematic review of clinical trials and postmarketing surveillance. *Front. Pharmacol*. 2022 Dec 9;13:1067686.
16. Torres A, Kuraieva A, Stone GG, Cillóniz C. Systematic review of ceftaroline fosamil in the management of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Eur Respir Rev*. 2023 Oct 18;32(170):230117
17. Bassetti M, Mularoni A, Giacobbe DR, Castaldo N, Vena A. New antibiotics for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2022; 43: 280–94.
18. Awad SS, Rodriguez AH, Chuang YC, Marjanek Z, Pareigis AJ, Reis G, et al. A phase 3 randomized double-blind comparison of ceftobiprole medocaril versus ceftazidime plus linezolid for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 51–61.
19. Kollef MH, Novacek M, Kivistik U, Réa-Neto A, Shime N, Martin-Loeches I, et al. Ceftolozane-tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2019; 19: 1299–1311.
20. Puzniak L, Dillon R, Palmer T, Collings H, Enstoneet A. Systematic literature review of real-world evidence of ceftolozane/tazobactam for the treatment of respiratory infections. *Infect Dis Ther* 2021; 10: 1227–52.
21. Torres A, Zhong N, Pacht J, Timsit JF, Kollef M, Chen Z, et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 285–95.
22. Wunderink RG, Matsunaga Y, Ariyasu M, Clevenbergh P, Echols R, Kaye KS, et al. Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2021; 21: 213–25.
23. Falcone M, Tiseo G, Leonildi A, Sala LD, Vecchione A, Barnini S, et al. Cefiderocol- compared to colistin-based regimens for the treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2022; 66: e0214221.
24. Novelli A, Del Giacomo P, Rossolini GM, Tumbarello M. Meropenem/vaborbactam: a next generation beta-lactam beta-lactamase inhibitor combination. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2020; 18: 643–55.
25. Wunderink RG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Rahav G, Mathers AJ, Bassetti M, Vazquez J, et al. Effect and safety of meropenem-vaborbactam versus best-available therapy in patients with

- carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: the TANGO II randomized clinical trial. *Infect Dis Ther* 2018; 7: 439–55.
26. Ackley R, Roshdy D, Meredith J, Minor S, Anderson WE, Capraro GA, et al. Meropenem-vaborbactam versus ceftazidime-avibactam for treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64: e02313-19.
 27. Motsch J, de Oliveira C M, Stus V, Köksal I, Lyulko O, Boucher HW, et al. RESTORE-IMI 1: a multicenter, randomized, double-blind trial comparing efficacy and safety of imipenem/relebactam vs colistin plus imipenem in patients with imipenem-nonsusceptible bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2020; 70: 1799–1808.
 28. Titov I, Wunderink RG, Roquilly A, Rodríguez Gonzalez D, David-Wang A, Boucher HW, et al. A randomized, double-blind, multicenter trial comparing efficacy and safety of imipenem/cilastatin/relebactam versus piperacillin/tazobactam in adults with hospital-acquired or ventilator-associated bacterial pneumonia (RESTORE-IMI 2 study). *Clin Infect Dis* 2020; 73: e4539-e4548.
 29. Shields RK, Doi Y. Aztreonam combination therapy: an answer to metallo-beta-lactamase-producing Gram-negative bacteria? *Clin Infect Dis* 2020; 71: 1099–1101.
 30. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/embraveo-epar-medicine-overview_en.pdf
 31. Pfizer. Phase 3 studies of Pfizer’s novel antibiotic combination offer new treatment hope for patients with multidrug-resistant infections and limited treatment options. June 2023. Available at: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/phase-3-studies-pfizers-novel-antibiotic-combination-offer>. Last accessed August 2024.
 32. McKinnell JA, Dwyer JP, Talbot GH, Connolly LE, Friedland I, Smith A, et al. Plazomicin for infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *N Engl J Med* 2019; 380: 791–93.
 33. Alfieri A, Di Franco S, Donatiello V, Maffei V, Fittipaldi C, Fiore M, et al. Plazomicin against multidrug resistant bacteria: A Scoping Review. *Life* 2022; 12, 1949.
 34. Zhanel GG, Cheung D, Adam H, Zelenitsky S, Golden A, Schweizer F, et al. Review of eravacycline, a novel fluorocycline antibacterial agent. *Drugs* 2016;76(5):567-88.
 35. Scott CJ, Zhu E, Jayakumar RA, Shan G, Viswesh V. Efficacy of eravacycline versus best previously available therapy for adults with pneumonia due to difficult-to-treat resistant (DTR) *Acinetobacter baumannii*. *Ann Pharmacother* 2022; 56: 1299–1307.
 36. Alosaimy S, Morrisette T, Lagnf AM, Rojas LM, King MA, Pullinger BM, et al. Clinical outcomes of eravacycline in patients treated predominately for carbapenem-resistant acinetobacter baumannii. *Microbiol. Spectr* 2022; 10: e00479-22.
 37. Karvouniaris M., Almyroudi M.P.; Abdul-Aziz M.H., Blot S., Paramythiotou E., Tsigou E., Koulenti D. Novel antimicrobial agents for gram-negative pathogens. *Antibiotics* 2023; 12:761.

ERİŞKİN AŞILAMA

Uzm. Dr. Çiğdem Yıldırım, Prof. Dr. Meltem Taşbakan
Ege Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Giriş

Pnömoni, klinik pratiğimizde sık karşılaştığımız, morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır (1, 2). Amerika Birleşik Devletleri'nde hastaneye yatışların en sık ikinci, enfeksiyon kaynaklı ölümlerin en sık nedenidir (3,4). İleri yaş, eşlik eden kronik hastalıklar (kronik obstrüktif akciğer hastalığı, bronşektazi, astım, diyabetes mellitus, immunsüprese durumlar), sigara veya alkol kullanımı başta olmak üzere bazı risk faktörleri olan hastalarda pnömoni sıklığı belirgin şekilde artmaktadır (5-8). Ek komorbid hastalıkları olan bu hasta grubunda aşılama ile pnömoninin önüne geçilmesi, toplum sağlığı açısından oldukça önemlidir. Güncel kılavuzlar eşliğinde, erişkin bireylerde sık görülen pnömoni etkenlerine yönelik aşılama önerileri mevcuttur.

Temel Kavramlar ve Tanımlar

Aşılar, virülansı azaltılmış ya da öldürülmüş mikroorganizmaların kendisinden veya antijenik yanıt oluşturabilecek bölümlerinden hazırlanarak insan vücuduna uygun yolla verildiğinde bağışıklık yanıtı oluşturarak enfeksiyon hastalıklarına karşı koruma sağlayan maddelerdir.

Bağışıklama, kişinin bağışıklık sisteminin doğal olmayan yolla uyarılarak enfeksiyon hastalıklarına karşı koruma kazandığı bir süreçtir. Bu aşılama yoluyla aktif sağlanırken, immünglobulinlerle pasif şekilde sağlanabilmektedir.

Aşılar

Mevsimsel Grip (Influenza) Aşısı

İnfluenza virüsleri *ortomyxoviridae* ailesinde bulunan zarflı, negatif sarmallı, segmentli RNA virüsleridir (9). İnfluenza A, B ve C olmak üzere 3 gruba ayrılır (10). İnsanlarda sıklıkla hastalık yapan tipler; tip A ve tip B'dir (11). İnfluenza A, virüs yüzeyinde bulunan Hemaglütinin (HA), ve Nöraminidaz (NA) proteinleri ile ilişkili olarak da subtiplere ayrılır. 18 tane HA, 11 tane NA serotipi bulunmaktadır (12). Bu suş mevsimsel salgın ve pandemilere neden olabilir. İnfluenza B ise B/Yamagata ve B/Victoria olmak üzere 2 suştan oluşur ve A'ya göre antijenik ve genetik değişimler çok daha yavaş gelişir (13). İnfluenza virüslerine karşı bağışıklık yanıtı oluşturabilen antikolar gelişir, fakat sürekli meydana gelen mutasyonlar nedeniyle kalıcı immun yanıt oluşmaz (14).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre her yıl yaklaşık 1 milyar mevsimsel grip vakası görülmekte olup, bunların yaklaşık 5 milyonu şiddetli hastalık geçirmektedir. (<https://www.who.int/>)

who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal). İnfluenza virüsünün solunumsal komplikasyonları nedeniyle yıllık 290.000-650.000 arası insan hayatını kaybetmektedir. İnfluenza, dünya genelinde enfeksiyöz kaynaklı ölümlerin önemli sebeplerinden biri olmasının nedeniyle ciddi bir halk sağlığı sorunudur ve yüksek risk grubunda DSÖ tarafından yıllık aşılama önerilmektedir.

Endikasyonları ve Uygulama Şekli

DSÖ tarafından 6 aylıktan büyük, kontrendikasyonu olmayan herkes için rutin yıllık aşılama önerilmektedir. İdeal olan herkesin aşılanması olsa da bu mümkün değilse yüksek riskli hasta grupları öncelikli aşılama programlarına alınmalıdır. İnfluenza enfeksiyonu komplikasyonları açısından yüksek riskli olarak tanımlanan kişiler; 5 yaş altı çocuklar, 65 yaş üzeri insanlar, gebeler, kronik hastalık öyküsü olanlar (kronik kalp hastalıkları, kronik akciğer hastalıkları, kronik metabolik hastalıklar, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, nörolojik hastalık, hematolojik hastalık), immünsüpresif tedavi alan veya immünsüpresif durumu bulunan kişilerdir. Sağlık çalışanları artmış hasta ve hastalık yükü nedeni ile influenza virüsü ile karşılaşma açısından yüksek riskli grupta olup, gerek iş gücü kaybının engellenmesi gerekse duyarlı popülasyondaki kişilere hastalık bulaşının önüne geçilmesi açısından aşılanmada önceliklendirilmesi gereken gruplardandır (<https://www.cdc.gov/flu/highrisk/index.htm>).

Her yıl için yetişkinlere tek doz influenza aşısı önerilmektedir. Aşılamaya başlama zamanı influenza aktivitesinin başlangıç, pik dönemi ve azaldığı dönemlerin değişken olması nedeni ile net olmamakla birlikte, önerilen zaman influenza virüs aktivitesinin başlamasından önce yani ülkemizin bulunduğu kuzey yarım küre için ekim ayı sonunda olmalıdır. Bununla birlikte aşısız kişiler influenza sezonu sona erene kadar herhangi bir zamanda aşılanabilir (15). Aşı etkinliği 5-6 ay ile sınırlı ve aylık olarak etkinlikte %8-9 azalma olduğu için çok erken aşılama önerilmemektedir (16).

İnfluenza aşısı çeşitleri

Üçlü grip aşıları, iki influenza A türüne, H1N1 ve H3N2'ye ve bir influenza B türüne karşı koruma sağlarken, dörtlü grip aşıları 2 influenza A, 2 influenza B suşuna karşı koruma sağlar (17,18). FDA tarafından onaylanmış dünyada kullanımda olan inaktive influenza aşısı (IIV), rekombinant influenza aşısı (RIV) ve canlı zayıflatılmış influenza aşısı (LAIV) gibi çeşitli influenza aşıları mevcuttur.

Ülkemizde kullanımda olan aşılar inaktive aşılardır. İnaktive aşıların da adjuvanlı inaktif, hücre kültür bazlı inaktif olarak alt grupları vardır. 65 yaş üzerinde aşıya karşı gelişen bağışıklık yanıtının daha düşük olması nedeniyle üretilmiş klasik aşıya oranla 4 kat daha fazla antijen içeren aşılar kullanıma girmiştir (19). Ülkemizde bulunan aşılar; inaktive 4 valanlı, erişkinler için 0.5 ml'lik tek dozluk flakonları mevcut olan aşılardır. Bunlar, Fluarix tetra, İnfluvac tetra, Vaxigrip tetra aşılarıdır.

Kontrendikasyonları

Yumurta proteini de dahil olmak üzere aşı içeriğindeki herhangi bir bileşene karşı gelişen ciddi alerjik reaksiyon (anjioödem, solunum sıkıntısı, geçmişte adrenalın ile müdahale

gerektiren belirtiler), önceki influenza aşılması sonrası Guillain-Barre Sendromu gelişmesi öyküsü olanlarda aşılanma kontrendike olup hafif üst solunum yolu enfeksiyonu varlığı aşılanma için kontrendikasyon oluşturmamaktadır.

Yan Etkileri

En çok gözlenen istenmeyen etkiler; aşı yapılan kolda ağrı, kızarıklık gelişmesi, halsizlik, kırgınlık, hafif ateş gibi bulgulardır. Bunlar en geç 24-48 saat içinde kendiliğinden düzelmektedir.

Pnömonokok Aşısı

Streptococcus pneumoniae ana virülans faktörü olan kapsül polisakkaritlerine göre 100'den fazla serotipe ayrılırlar (20,21). Gram pozitif kok olan pnömokoklar üst solunum yollarında pnömokok kolonizasyonu olan kişilerden, solunum damlacıklarının teması ile bulaşarak bakteriyemi, menenjit ve pnömoni gibi ciddi hastalıklara neden olabilirler (22,23). Yetişkinlerde pnömokoklar hastaneye yatış gerektiren bakteriyel pnömonilerin en sık etkeni olarak görülmektedir (23).

İçerik

ABD'de bir pnömokokkal polisakkarit aşı (PPSV) ve 3 pnömokokkal konjuge (PCV) lisanslı aşı mevcuttur. Bunlar PPSV23 (Pneumovax23), PCV13 (Pevnar13), PCV15 (Vaxneuvance), PCV23 (Pevnar20)'dür (24). PPSV ve PCV aşıları bağışıklık yanıtını farklı şekillerde uyarır. Polisakkarit aşılar T-hücre bağımlı bağışık yanıt oluşturmaz, yalnızca B hücre bağımlı bağışık yanıt aktive olur. Böylelikle serotipe özgü hafıza B hücreleri oluşmaz (25,26). Taşıyıcı protein olarak genetik detoksifiye edilmiş difteri toksini kullanılarak oluşturulan konjuge aşılar ise T hücre bağımlı immün yanıtı indükleyerek daha immunojenik ve daha kalıcı bir bağışıklama yaratır (26,27).

Endikasyonları

Erişkinlerde pnömokok bakterisi ile enfeksiyon oranı ilerleyen yaşla birlikte artış gösterir. Ek olarak altta yatan komorbidite varlığı veya pnömokokkal hastalık açısından yüksek riskli grupta bulunan kişilerde, yaştan bağımsız olarak pnömokok enfeksiyonları riski artmaktadır.

İleri yaş dışında pnömokokkal hastalık riskini arttıran komorbid durumlar; kronik kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı varlığı, kronik karaciğer hastalığı, diyabetes mellitus, aktif sigara içiciliği, kohlear implant varlığı, bos kaçağı varlığı, fonksiyonel veya anatomik aspleni, kronik böbrek hastalığı, primer veya sekonder immün yetmezlikler olarak sıralanabilir.

Özel Durumlar

İmmünespresif ve anti-TNF antikor tedavisi alanlarda, acil şartlarda splenektomi yapılanlarda, solid organ ve hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda tek doz konjuge aşı sonrasında polisakkarit aşı temin edilemiyor ise bir yıldan daha uzun bir

Aşılama Şeması

Altta yatan medikal durum	Yaş 19-64	Yaş >65
Yok	Yok	Tek doz PCV20 veya Tek doz 13 veya 15 >1 yıl sonra PPSV 23
Alkolizm Kronik kalp hastalığı Kronik karaciğer hastalığı Kronik böbrek hastalığı Kronik akciğer hastalığı Sigara içiciliği Diyabetes mellitüs	Tek doz PCV20 veya Tek doz 13 veya 15 >1 yıl sonra PPSV 23	Tek doz PCV20 veya Tek doz 13 veya 15 >1 yıl sonra PPSV 23
Fonksiyonel ya da anatomik aspleni İmmünyüpresyon durumu (Konjenital ya da kazanılmış immün yetmezlikler, hematolojik maligniteler, immünyüpresif tedavi kullanımı,HIV enfeksiyonu) Bos kaçağı Koklear implant	Tek doz PCV20 veya Tek doz 13 veya 15 > 8 hafta sonra PPSV23*	Tek doz PCV20 veya Tek doz 13 veya 15 > 8 hafta sonra PPSV 23*

*Bu aşılarda, 65 yaş altında yapılmış ise 65 yaş üstündeki hastalarda tekrarlanması gerekmez (24).

*PCV20 mevcut ise daha önce PCV13 veya PCV15 ile aşılanmış hastalara tabloda belirtilen PPSV23 yerine tek doz PCV20 ile rapel de önerilen bir seçenektir. Yüksek riskli grupta ve immünyüpresif hasta grubunda PPSV23 için belirtilen 8 haftalık aranın aksine burada 1 yıl sonra 2. konjuge aşı ile rapel önerilmektedir (24).

*Yalnızca PPSV23 ile aşılanmış hastalarda (gerek yüksek risk grubu gerekse altta yatan diğer risk faktörü olan veya 65 yaş üzeri hastalarda yani bütün gruplarda) 1 yıl sonra konjuge bir aşı ile rapel yapılmalıdır. Bu rapel mümkünse PCV20 ile, PCV20 mevcut değilse PCV13 veya PCV15 ile yapılabilir (24).

süre geçmesinde sakınca yoktur, bu nedenle konjuge aşı kesinlikle atlanmamalı ya da ertelenmemelidir (24).

Ülkemizde PCV20 aşısı kullanıma girene kadar 13 valanlı konjuge aşı uygulaması ertelenmemelidir.

RSV Aşısı

Respiratuar sinsityal virüs (RSV); mevsimsel epidemilere sebep olabilen, küçük çocuklarda ve ileri yaş yetişkinlerde hastaneye yatış ve ölümlü sonuçlanabilen alt solunum yolu enfeksiyonlarına yol açabilen bir viral pnömoni etkenidir. Sağlıklı yetişkinlerde ise genellikle hafif-orta dereceli üst solunum yolu enfeksiyonlarına sebep olur (28). 65 yaş ve üzeri yetişkinlerde yılda yaklaşık 60.000-160.000 hastane yatışı ve 6000-10.000 RSV ilişkili ölüm olduğu tahmin edilmektedir (29). Bu nedenle RSV aşılması ilgili risk grubunda önerilmektedir.

Endikasyonları ve Uygulama Zamanı

21 Haziran 2023'den itibaren ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) tarafından 60 yaş ve üzeri yetişkinler için tek doz RSV aşısı yapılabileceği belirtilmiştir. Ek olarak altta yatan kronik hastalığı olanlar (kronik akciğer hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, nörolojik veya nöromuskuler hastalıklar, kronik böbrek hastalıkları, kronik karaciğer hastalıkları, hematolojik maligniteler, diyabetes mellitus, immünsüpresif durumlar veya immünsüpresif tedavi kullanımı) bakım evinde veya huzur evinde kalanlar, çok zayıf kişiler de şiddetli RSV açısından risk altındadır (29).

CDC tarafından önerilen aşılama zamanı yaz sonu, sonbahar başıdır. Şu an için RSV aşısı her RSV sezonunda tekrarlanması gereken yıllık bir aşı değildir. Tek doz olarak uygulanması önerilmektedir. Ek doz aşılama gerekip gerekmediği ile ilgili çalışmalar henüz devam etmektedir.

İçerik

İki adet onaylanmış RSV aşısı mevcuttur (GSK-Arexvy ve Pfizer-Abrysvo). Her iki aşı da rekombinant protein aşıları olup, yapılan klinik çalışmalarda tek doz uygulamanın 60 yaş ve üzeri yetişkinlerde aşılama sonrasındaki ilk RSV sezonunda koruyuculuğunun % 80'in üzerinde olduğu gösterilmiştir (30).

Kontrendikasyonlar

Aşı içindeki herhangi bir komponente karşı anafilaksi gibi şiddetli alerjik reaksiyon öyküsü olan kişilere uygulanmamalıdır (29,31). Hafif üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olan kişilere aşı yapılabilir. Fakat orta veya şiddetli düzeyde ateşli veya ateşsiz seyreden akut hastalık öyküsü olan kişilerde aşılama hastalık semptomları düzeldikten sonra ertelenmelidir.

Yan Etkiler

RSV aşılması sonrası; enjeksiyon yerinde ağrı, kızarıklık, şişlik, halsizlik, ateş yükseliği, baş ağrısı, bulantı, ishal, kas ve eklem ağrısı gibi hafif-orta şiddette seyreden geçici yan etkiler görülebilir (32,33).

Haemophilus İnfluenza Tip B

Haemophilus influenzae; kapsüler polisakkarit yapısına göre a'dan f'ye kadar 6 tipe ayrılır. En virülen serotipi olan *Haemophilus influenzae tip b* (Hib) özellikle <5 yaş çocuklarda bakteriyel menenjitin ve pnömoninin en önemli etiyolojik etkenlerinden biridir (34).

Endikasyonları

Erişkinlerde kapsüllü bakteri enfeksiyonu riskini arttıran splenektomi, aspleni, orak hücreli anemi gibi durumlarda ve hemapoetik kök hücre nakli sonrası Hib aşısı önerilmektedir (35). Splenektomi planlanan hastalarda; splenektomiden 14 gün veya daha öncesinde tek doz uygulanması önerilmektedir. Acil splenektomi durumunda operasyon sonrası en

erken 14 gün sonra yapılabilir. Hematopoetik kök hücre alıcılarına transplantasyondan 6-12 ay sonra en az dört hafta arayla üç doz aşı yapılması önerilmektedir (35).

Kontrendikasyonları

Aşının herhangi bir bileşenine karşı alerji varlığı, bir önceki dozda alerjik ve anafilaktik reaksiyon öyküsü olması durumunda aşı kontrendikedir (35).

Yan Etkiler

Aşı yapılan bölgede kaşıntı, kızarıklık, ısı artışı gibi bölgesel reaksiyonlar dışında ciddi yan etkisi bulunmamaktadır. Çok nadir olarak alerjik reaksiyon yapabilir (36).

COVID-19 Aşısı

COVID-19, SARS-CoV-2 ile ortaya çıkan bulaşıcı bir solunum yolu hastalığıdır ve 2019'daki pandemide dünya genelinde milyonlarca kişiyi etkilemiş ve insan sağlığını ciddi şekilde tehdit etmiştir (37). COVID-19'a karşı geliştirilen çeşitli aşilar yaşamı tehdit eden bu hastalığın kontrolü ile ilgili önemli ve rahatlatıcı bir rol oynamıştır (38). Başlıca COVID-19 aşiları; tam virüs aşiları, alt birim aşiları (subünit aşilar), viral vektör tabanlı aşilar, virüs benzeri partikül aşiları (VLPs), nükleik asit aşiları (DNA ve RNA bazlı aşilar) olarak sınıflandırılabilir (38). En az bir ülke tarafından onaylanmış ve kullanımda olan 50 adet aşı bulunmakla birlikte uluslararası rehberlerde aşilama şemalarında önerilen başlıca COVID-19 aşiları; Moderna, Pfizer-BioNTech ve Novavax'tır.

<https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/approved/>

Aşı Tipleri

• mRNA aşiları

Moderna ve Pfizer-BioNTech

Başlangıçta geliştirilen mRNA aşiları orijinal Wuhan SARS-CoV-2 suşuna yönelik antijenik hedef için monovalan bir formülasyon olarak geliştirilmişti. Eylül 2022'de, orijinal Wuhan SARS-CoV-2 suşu ve BA.4/BA.5 Omicron alt suşlarına dayalı antijenik hedefler için bivalent formülasyonlar üretildi ve Nisan 2023'e kadar bu formülasyonlar aşı uygulamalarında kullanıldı. Eylül 2023'den sonrasında ise XBB.1.5 Omicron varyantı hedef alan monovalan aşilar, bivalan aşiların yerine güncel uygulamada yerini aldı.

• Adjuvanlı rekombinant protein aşısı

Novavax

Bu aşı da XBB.1.5 Omicron varyantına karşı güncellendi.

• Adenovirüs vektör aşısı

Janssen COVID-19 Aşısı

Endikasyonları

COVID-19 aşılı yüksek riskli bireylerde, şiddetli/kritik hastalık riskini düşürerek bu hastalıkla ilişkili hastane yatışı ve ölümlerde önemli ölçüde azalma sağlamaktadır (39).

COVID-19'un 2023-2024 formüllü aşısını 6 ay ve üzeri her bireyin olması önerilmekle birlikte COVID-19'un şiddetli seyredebileceği; 65 yaş ve üzeri bireyler, immünsüpresif hastalar, multipl komorbid hastalığı bulunanlar aşından en fazla yarar görecektir grupta bulunmaktadır (39).

Aşı Uygulaması

12-64 yaş arası yetişkinler

CDC; immünsüprese olmayan 12-64 yaş arası yetişkinlere, 2023-2024 formüllü aşından daha önce aşı olup olmadığına bakılmaksızın tek doz yapılmasını önermektedir (40). Daha önce aşılanmamış kişilere 2023-2024 formüllü aşı son aşı dozundan en az 2 ay sonra uygulanmalıdır.

Aşı uygulaması aşı türlerine göre aşağıdaki şekilde yapılmalıdır;

- Moderna COVID-19 aşısı (2023-2024 formüllü): Tek doz, 50 mikrogram, IM
- Pfizer COVID-19 aşısı (2023-2024 formüllü): Tek doz, 30 mikrogram, IM
- Novavax COVID-19 aşısı (2023-2024 formüllü): Tek doz, 5 mikrogram, IM

Novavax aşısında diğerlerinden farklı olarak, bu yaş aralığında önceden hiç aşı olmamış kişilere 3-8 hafta sonra ikinci bir aşı doz daha uygulanması önerilmektedir. Kişi daha önce aşı olmuşsa, 2023-2024 formül aşı dozu son dozdan en az iki ay sonra verilir.

65 yaş ve üzeri erişkinler

65 yaş ve üzeri bireyler için CDC önerisi; bu kişilerin önceden aşıli olup olmadığına bakılmaksızın, 2023-2024 formüllü mRNA aşılardan 2'şer doz uygulanması şeklindedir (40).

- Moderna COVID-19 aşısı (2023-2024 formüllü): İki doz, 50 mikrogram, IM. İkinci doz ilk dozdan en az 4 ay sonra olacak şekilde.
- Pfizer COVID-19 aşısı (2023-2024 formüllü): İki doz, 30 mikrogram, IM. İkinci doz ilk dozdan en az 4 ay sonra olacak şekilde.
- Novavax COVID-19 aşısı (2023-2024 formüllü): İki doz, 5 mikrogram, IM.

Novavax aşısı, mRNA aşılardan farklı olarak; daha önce hiç aşı yapılmamış kişilere 3 doz önerilmelidir. Birinci ve ikinci doz arası en az 3 hafta, üçüncü doz ise ikinci dozdan en az 4 ay sonra olacak şekilde uygulanmalıdır.

<https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/interim-considerations-us.html>

Heterolog aşı uygulamaları

Öncesinde monovalan veya bivalan herhangi bir aşı uygulanmış kişilere; 2023-2024 formüllü aşılarından herhangi biri yapılabilir. Aynı orjinal dozunda ve aynı üreticinin aşısı olması gerekmez. Daha önce mRNA aşısı dışındaki aşular ile primer seriyi tamamlamış kişilerde bir mRNA aşısı ile rapel dozu yapılmasının (heterolog rapel), homolog olarak yapılmış rapellere karşı etkinliğinin değerlendirildiği çalışmada 154 hastaya mRNA-1273 aşısı, 150 hastaya Ad26.COVID.S aşısı ve 153 hastaya BNT162b2 aşısı rapel olarak uygulanmış. Tüm kombinasyonlarda SARS-CoV-2 D614G psödovirüsüne karşı antikor nötralize edici titreler 4 ila 73 kat artarken, bağlanma titreleri 5 ila 55 kat artmıştır. Homolog aşı uygulanması ile nötralize edici antikor titreleri 4 ila 20 kat artarken, heterolog aşular ile titrede 6 ila 73 kat artış saptanmıştır. Spike-spesifik T hücreleri yanıtları, homolog Ad26.COVID.S-aşı alt grubu hariç tüm gruplarda artmıştır. CD8+ T hücreleri seviyelerinin Ad26.COVID.S ile aşılanmış alıcılarda daha kalıcı olduğu saptanmıştır. Ad26.COVID.S aşısıyla heterolog aşılamada, mRNA aşısı alıcılarında spike-spesifik CD8+ T hücrelerini önemli ölçüde artırmıştır. (41) Sonuç olarak, heterolog aşılamanın, homolog aşılamaya kıyasla daha güçlü bir antikor yanıtı sağladığı, özellikle farklı platformlardaki aşuların birleştirilmesiyle daha geniş kapsamlı bir koruma elde edildiği söylenebilir.

COVID-19 Aşılarının Diğer Aşılarla Birlikte Uygulanması

COVID-19 aşıları diğer aşılarından önce, sonra veya diğer aşılarla eş zamanlı uygulanabilir. (<https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html>) (Accessed on March 06, 2024).

Geçirilmiş COVID-19 Öyküsü

Yakın zamanda dökümente edilmiş SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren kişilerde aşılama öncesi akut enfeksiyon bulgularının düzelmesinin ve izolasyon önlemlerinin ortadan kalkmasının beklenmesi önerilmektedir. Ek olarak primer enfeksiyondan hemen sonra re-enfeksiyon riski düşük olduğu için aşılama için 3 ay beklenmesi uygundur. (<https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html>)

Kontrendikasyonları

Daha önceki COVID-19 aşılarından sonra anafilaksi veya şiddetli alerjik reaksiyon öyküsü olanlarda ya da aşı bileşenlerine karşı bilinen şiddetli alerjik reaksiyon öyküsü olanlarda kontrendikedir.

(<https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html>)

Yan Etkiler

Aşılamada sıklıkla görülebilen yan etkiler; aşı yerinde ağrı, aşılanan tarafta aksiller lenf nodu büyümesi, ateş, halsizlik ve baş ağrısı şeklindedir (42).

Aşı ile ilişkili olarak çok nadiren görülebilecek yan etkiler; anafilaksi ve mRNA aşısı sonrası miyokardit olarak bildirilmiştir (43).

Güncellenmiş COVID-19 Aşılarına Erişilememesi Durumunda Aşılama Önerileri

Ülkemizde ve dünyada gelişmekte olan veya az gelişmiş birçok ülkede güncellenmiş aşılarla ulaşmak mümkün olmayabilir. COVID-19'dan korunmada güncel aşıların etkili olduğu bilimsel olarak gösterilmiş olup XBB.1.5 suşu içeren aşıların uygulanması şiddetli hastalıktan korunmada önemlidir. Bu aşılar bulunmuyorsa orijinal suşu içeren COVID-19 mRNA aşılarının şiddetli hastalığa karşı koruma sağladığı ve mortaliteyi azalttığı gerçeğine dayanılarak yüksek riskli grupta primer aşılama ve hatırlatma dozu için uygulanabilir (44). Bu nedenle immunsupresif bireylerde ve >75 yaş üzeri olan ek olarak komorbid durumları olan bireylerde son aşı dozundan 6-12 ay sonra orijinal suşu içeren aşı ile hatırlatma yapılabilir. (<https://www.klimik.org.tr/2023/09/21/covid-19-asilariyla-ilgili-guncel-bilgilendirme-notu/>)

Xbb.1.5. Omicron Varyantına Karşı Güncellenmiş Aşıların Yeni Tanımlanmış Varyantlara Karşı Etkinliği

XBB.1.5 suşunu içeren mRNA aşıları, XBB ile ilişkili diğer varyantlara ve yakın zamanda tanımlanmış EG.5.1 (Eris), FL.1.5.1 varyantlarına karşı etkili nötralizan antikor yanıtı oluşturduğu gösterilmiştir (45). Ayrıca laboratuvar çalışmalarında; güncellenmiş monovalan aşıların BA.2.86 varyantına karşı da yeterli nötralizan antikor oluşturabileceği gösterilmiştir (46, 47).

KAYNAKLAR

1. Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. *New England Journal of Medicine* 2014;371(17):1619-28.
2. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clinical infectious diseases* 2007;44(Supplement_2): S27-S72.
3. Kochanek KD, Murphy SL, Xu J, Tejada-Vera B. National vital statistics reports. Deaths: Final Data for 2014. 2016;65(4).
4. Pfuntner A, Wier LM, Stocks C. Most frequent conditions in US hospitals, 2011. 2013.
5. Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P, Arnold FW, Kelley R, Mattingly WA, et al. Adults hospitalized with pneumonia in the United States: incidence, epidemiology, and mortality. *Clinical Infectious Diseases* 2017;65(11):1806-12.
6. Almirall J, Bolibar I, Balanzo X, Gonzalez C. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults: a population-based case-control study. *European Respiratory Journal* 1999;13(2):349-55.
7. Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax* 2013;68(11):1057-65.
8. Bello S, Menéndez R, Antoni T, Reyes S, Zalacain R, Capelastegui A, et al. Tobacco smoking increases the risk for death from pneumococcal pneumonia. *Chest* 2014;146(4):1029-37.
9. Bouvier NM, Palese P. The biology of influenza viruses. *Vaccine* 2008;26: D49-D53.
10. Hause BM, Ducatez M, Collin EA, Ran Z, Liu R, Sheng Z, et al. Isolation of a novel swine influenza virus from Oklahoma in 2011 which is distantly related to human influenza C viruses. *PLoS pathogens*. 2013;9(2): e1003176.
11. Sharabi S, Drori Y, Micheli M, Friedman N, Orzitzer S, Bassal R, et al. Epidemiological and virological characterization of influenza B virus infections. *PLoS One* 2016;11(8): e0161195.

12. Tong S, Zhu X, Li Y, Shi M, Zhang J, Bourgeois M, et al. New world bats harbor diverse influenza A viruses. *PLoS pathogens* 2013;9(10): e1003657.
13. Koutsakos M, Nguyen TH, Barclay WS, Kedzierska K. Knowns and unknowns of influenza B viruses. *Future microbiology* 2016;11(1):119-35.
14. Krammer F. The human antibody response to influenza A virus infection and vaccination. *Nature Reviews Immunology* 2019;19(6):383-97.
15. Grohskopf LA. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2023–24 influenza season. *MMWR Recommendations and Reports* 2023;72.
16. Lewis NM, Zhu Y, Peltan ID, Gaglani M, McNeal T, Ghamande S, et al. Vaccine effectiveness against influenza A-associated hospitalization, organ failure, and death: United States, 2022–2023. *Clinical infectious diseases* 2024;78(4):1056-64.
17. Ambrose CS, Levin MJ. The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2012;8(1):81-8.
18. BARBERIS I, MYLES P, Ault S, Bragazzi N, Martini M. History and evolution of influenza control through vaccination: from the first monovalent vaccine to universal vaccines. *Journal of preventive medicine and hygiene* 2016;57(3):E115.
19. Kalarikkal SM, Swinkels HM, Jaishankar GB. Influenza vaccine. *StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing*; 2024.
20. Gingerich AD, Mousa JJ. Diverse mechanisms of protective anti-pneumococcal antibodies. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 2022;12:824788.
21. Ganaie F, Maruhn K, Li C, Porambo RJ, Elverdal PL, Abeygunwardana C, et al. Structural, genetic, and serological elucidation of *Streptococcus pneumoniae* serogroup 24 serotypes: discovery of a new serotype, 24C, with a variable capsule structure. *Journal of clinical microbiology* 2021;59(7):10.1128/jcm. 00540-21.
22. Weiser JN, Ferreira DM, Paton JC. *Streptococcus pneumoniae*: transmission, colonization and invasion. *Nature Reviews Microbiology* 2018;16(6):355-67.
23. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *New England Journal of Medicine* 2015;372(12):1114-25.
24. Kobayashi M. Pneumococcal vaccine for adults aged ≥ 19 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2023. *MMWR Recommendations and Reports*. 2023;72.
25. Pollard AJ, Perrett KP, Beverley PC. Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nature Reviews Immunology* 2009;9(3):213-20.
26. Durando P, Faust S, Fletcher M, Krizova P, Torres A, Welte T. Experience with pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (conjugated to CRM 197 carrier protein) in children and adults. *Clinical Microbiology and Infection* 2013;19:1-9.
27. Kelly DF, Snape MD, Clutterbuck EA, Green S, Snowden C, Diggle L, et al. CRM197-conjugated serogroup C meningococcal capsular polysaccharide, but not the native polysaccharide, induces persistent antigen-specific memory B cells. *Blood* 2006;108(8):2642-7.
28. McLaughlin JM, Khan F, Begier E, Swerdlow DL, Jodar L, Falsey AR, editors. Rates of medically attended RSV among US adults: a systematic review and meta-analysis. *Open forum infectious diseases*; 2022: Oxford University Press.
29. Melgar M. Use of respiratory syncytial virus vaccines in older adults: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2023. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* 2023;72.

30. Van Effelterre T, Hens N, White L, Gravenstein S, Bastian A, Buyukkaramikli N, et al. Modeling respiratory syncytial virus adult vaccination in the United States with a dynamic transmission model. *Clinical Infectious Diseases* 2023;77(3):480-9.
31. Food, Administration D. Abrysvo [package insert]. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration 2023.
32. Leroux-Roels I, Van Ranst M, Vandermeulen C, Abeele CV, De Schrevel N, Salaun B, et al. Safety and immunogenicity of a revaccination with a respiratory syncytial virus prefusion F vaccine in older adults: a phase 2b study. *The Journal of Infectious Diseases* 2024;229(2):355-66.
33. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, Falsey AR, Jiang Q, Patton M, et al. Efficacy and safety of a bivalent RSV prefusion F vaccine in older adults. *New England Journal of Medicine* 2023;388(16):1465-77.
34. Slack M, Cripps A, Grimwood K, Mackenzie G, Ulanova M. Invasive *Haemophilus influenzae* infections after 3 decades of Hib protein conjugate vaccine use. *Clinical microbiology reviews*. 2021;34(3):10.1128/cmr. 00028-21.
35. Murthy N. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older—United States, 2024. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* 2024;73.
36. Varricchio F, Iskander J, Destefano F, Ball R, Pless R, Braun MM, et al. Understanding vaccine safety information from the vaccine adverse event reporting system. *The Pediatric infectious disease journal* 2004;23(4):287-94.
37. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020;395(10223):497-506.
38. Yadav T, Kumar S, Mishra G, Saxena SK. Tracking the COVID-19 vaccines: The global landscape. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2023;19(1):2191577.
39. Thompson MG, Stenehjem E, Grannis S, Ball SW, Naleway AL, Ong TC, et al. Effectiveness of Covid-19 vaccines in ambulatory and inpatient care settings. *New England Journal of Medicine* 2021;385(15):1355-71.
40. Control CfD, Prevention. Interim clinical considerations for use of COVID-19 vaccines currently authorized in the United States 2021.
41. Atmar RL, Lyke KE, Deming ME, Jackson LA, Branche AR, El Sahly HM, et al. Homologous and heterologous Covid-19 booster vaccinations. *New England Journal of Medicine* 2022;386(11):1046-57.
42. Hermann EA, Lee B, Balte PP, Xanthakis V, Kirkpatrick BD, Cushman M, et al. Association of symptoms after COVID-19 vaccination with anti-SARS-CoV-2 antibody response in the Framingham Heart Study. *JAMA network open*. 2022;5(10):e2237908-e.
43. Yonker LM, Swank Z, Bartsch YC, Burns MD, Kane A, Boribong BP, et al. Circulating spike protein detected in post-COVID-19 mRNA vaccine myocarditis. *Circulation* 2023;147(11):867-76.
44. Jian F, Yang S, Yu Y, Song W, Yisimayi A, Chen X, et al. Convergent evolution of SARS-CoV-2 XBB lineages on receptor-binding domain 455-456 enhances antibody evasion and ACE2 binding. *bioRxiv* 2023.
45. Chalkias S, McGhee N, Whatley JL, Essink B, Brosz A, Tomassini JE, et al. Safety and immunogenicity of XBB. 1.5-containing mRNA vaccines. *MedRxiv* 2023:2023.08. 22.23293434.
46. Qu P, Xu K, Faraone JN, Goodarzi N, Zheng Y-M, Carlin C, et al. Immune evasion, infectivity, and fusogenicity of SARS-CoV-2 Omicron BA. 2.86 and FLip variants. *Biorxiv* 2023.
47. Sheward DJ, Yang Y, Westerberg M, Öling S, Muschiol S, Sato K, et al. Sensitivity of the SARS-CoV-2 BA. 2.86 variant to prevailing neutralising antibody responses. *The Lancet Infectious Diseases* 2023;23(11): e462-e3.

SOLUNUM SİSTEMİNİN YAPISI VE KORUNMA ÖZELLİKLERİ (SOLUNUM YOLLARINDA MİKROBİYOTA)

Uzm. Dr. Merve Kadioğlu

Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Solunum sisteminin temel işlevi, yaşamsal faaliyetlerin devamı için gerekli olan oksijeni vücuda iletmek ve oluşan karbondioksiti vücuttan atmaktır. İspirasyon ile atmosferden alınan hava vücut için oksijen kaynağı olmakla beraber çok sayıda partikül, toksik gaz ve mikroorganizma içerir. Gaz değişiminin sağlıklı bir şekilde devam edebilmesi için havada bulunan yabancı partiküllerin ve mikroorganizmaların vücutta inflamasyon ya da enfeksiyona yol açmadan uzaklaştırılması gerekir (1).

Verimli gaz alışverişi sağlayacak şekilde gelişmiş olan ve her gün çevreden gelen sayısız farklı büyüklükteki partiküllerle doğrudan etkileşime giren solunum yolu, vücutta patojenlerden, alerjenlerden ve çeşitli yabancı cisimlerden etkili şekilde koruyan çeşitli savunma mekanizmalarına sahiptir (**Tablo 1**). Savunma mekanizmalarının yetersiz kaldığı durumlarda ise çeşitli hastalıklar veya inflamatuvar durumlar ortaya çıkabilir.

ÜST SOLUNUM YOLU, TRAKEOBRONŞİYAL SİSTEM YAPISI ve KORUNMA ÖZELLİKLERİ

A. Anatomik Bariyerler

Solunum sistemi fonksiyonel yönden iletili bölge (burun boşluğundan terminal bronşiyole kadar) ve gaz alışverişinin gerçekleştiği solunum bölgesi (respiratuvar bronşiyol ve alveolar sistem) olmak üzere ikiye ayrılır. İletici bölge, solunan havanın nemlendirilmesinde, havanın vücut sıcaklığına kadar ısıtılmasında ve zararlı gaz, toz

Tablo 1. Solunum Sistemi Savunma Mekanizmaları

Üst Solunum Yolu ve Trakeobronşiyal Sistem	Alveolar Yapı
Anatomik Bariyerler	Alveoler Makrofajlar
Öksürük	Immunoglobulinler ve opsoninler
Mukosilyer Klirens	Lenfosit aracılı savunma
Epitel Hücreleri	Nötrofiller ve Eozinofiller
Dendritik Hücreler	
Lenfoid Dokular	

ve bakteri gibi parçacıkların filtrelenmesinde görev alır (2).10µ 'dan büyük partiküller burundaki mukusta tutulup kalırlar (impaksiyon). 5-10 µ çaplı partiküller ise ana bronşlar, lob bronşları düzeyinde ve özellikle bifurkasyon noktalarında tutulurlar. 0.2-5 µ çaplı partiküller periferik havayollarında, özellikle respiratuvar bronşiollerde ağırlıklarına bağlı olarak çökelirler (sedimentasyon). <0.2 µ çaplı partiküller ise alveollere kadar ulaşabilirler. Bunların bir kısmı Brown hareketleriyle çökelirken, çoğunluğu ekspirasyon sırasında dışarıya atılırlar (3).

B. Öksürük

Öksürük; aspiratın, solunan partiküler maddenin, birikmiş sekresyonların ve mukozal inflamasyon bölgelerinde oluşan iritan maddelerin temizlenmesini kolaylaştırarak akciğerin gaz alışverişi fonksiyonunu korur. Bu nedenle normal koşullar altında, solunum yolları ve akciğerlerde önemli bir koruyucu rol oynar. Solunum yolunda bulunan öksürük reseptörleri dışında perikard, özofagus, diyafram, mide ve timpanik membran gibi yapılarda da öksürük reseptörleri bulunur. Bu reseptörler asit, soğuk, ısı, kapsaisin/kapsaisin benzeri bileşikler ve kokular gibi birçok farklı uyararla tetiklenebileceği gibi, partiküllerin inhale edilmesi veya yer değiştirmesiyle de tetiklenebilir. Öksürük reseptörlerinden gelen uyarılar vagus siniri yoluyla medulladaki öksürük merkezine gider. Daha sonra efferent uyarılar frenik sinir, vagus siniri ve spinal motor nöronlar yoluyla ekspiratuvar kasları inerve eder. Bu koordineli çaba, akciğerin gaz değişim fonksiyonunu korumak için şiddetli ekspulsiyonla sonuçlanır (4,5). Öksürük refleksi 3 aşamada gerçekleşir.

1. İnspiratuvar Faz: Glottis açılır. Akciğer volümünü artıran kısa bir inspirasyon olur.
2. Kompresyon Fazı: Glottis kapanır, abdominal ve interkostal kaslarda güçlü bir kasılma meydana gelir. Bu da intratorasik basıncın artmasına neden olur.
3. Ekspiratuvar Faz (Ekspulsif faz): Glottisin aniden açılmasıyla hızlı, yüksek hacimli ekspiratuvar hava akışı meydana gelir.

Öksürük mekanizmasında etkili olan 3 tür reseptör bulunmaktadır (6);

1. Hızlı adapte olan akciğer gerim reseptörleri (RAR): Adından da anlaşılacağı gibi, 1-2 saniye içinde yanıt veren miyelinli, hızlı duyuşal nöronlardır. Bu nöronlar saniyede 4-18 metre iletim hızına sahiptir.
2. Yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörleri (SAR): Hava yollarına etki eden mekanik kuvvetlere oldukça duyarlı olan bu nöronlar, diğer reseptörlere göre çok daha yavaş çalışır. En fazla terminal bronşiyollerde ve alveollerde bulunur. Akciğerler aşırı derecede genişlediği zaman inhalasyonun durdurulması ve ekshalasyonun başlatılması açısından fizyolojik olarak önemlidirler (Herin-Breuer refleksi).
3. C lifleri; bronşiyal ve pulmoner olmak üzere iki subtipi bulunmaktadır. Saniyede 2 metre ortalama iletim hızına sahip, vücutun diğer yerlerinde bulunan somatik duyuşal sinirlere benzeyen miyelinsiz nöronlardır. Bradikinin, kapsaisin ve düşük pH gibi uyarılara oldukça hassastırlar.

Etkili bir öksürük için, solunum ve glottis kaslarının normal fonksiyonunun yanı sıra normal akciğer mekaniğinin sağlanması da gereklidir (7). Aksi takdirde yetersiz öksürük nedeniyle atelektazi, gaz alışverişinde anormallikler, pnömoni ve bronşektazi gibi hastalıklar ortaya çıkabilir.

C. Mukosilyer Klirens

Solunum yollarının doğal bağışıklık mekanizmasının en önemli bileşenlerinden biri mukosilyer klirensdir. İnhalasyon ile solunum sistemine giren partikülleri yakalayarak tutan mukus ile silyaların koordineli hareketiyle ilişkilidir (2).

Burundan terminal bronşiolle kadar bütün solunum yollarının yüzeyi mukus tabakası ile örtülüdür. Bu tabaka trakeada 10-30 µm, bronşlarda ise 2-5 µm kalınlığındadır. Mukus tabakası partiküllerin tutulması, havanın nemlendirilmesi, sıvı kaybının önlenmesi, kayganlık, dış çevre ile epitelin ilişkisini kesme gibi işlevler görür ve antibakteriyel özelliklere sahiptir. Submukozal bezler, goblet hücreleri ve clara hücreleri tarafından salgılanan mukusun yaklaşık %95'i su, %0,2-5'i müsin, %0,5'i globuler protein, %0,5-1'i tuz ve %1,2'si lipid ile DNA ve hücre kalıntılardan oluşur (8-10).

Mukosilyer tabaka hareketli silyaları çevreleyen perisilyer tabaka ve perisilyer tabakanın üstünde bulunan jel tabakası olmak üzere iki katmandan oluşur. Jel tabaka, elek görevi gören ve parçacıkların hareketini engelleyen bir lif ağı oluşturur (11) (**Şekil 1**). Perisilyer tabakada bulunan silyalar ise iyi koordine edilmiş dalgalar halinde yaklaşık 12 ila 15 HZ arasında hareket eder. Bu silyer hareketin metakronal, yani arkadan öne doğru olduğu ve farenkse doğru yönlendiği gözlemlenmiştir (12). Terminal bronşiolle respiratuar bronşiolle dönüşüğünde, jel tabakalı ve perisilyer tabakalı çift katmanlı mukus yapısının yerini tek bir mukus tabakası alır (13). Respiratuar bronşiolle kaplayan epitelyal hücrelerde silyalar bulunmaz ve mukosilyer klirens yoktur (14).

Akciğerlerin normal şekilde çalışabilmesi için düzgün çalışan bir mukosilyer sistem çok önemlidir. Bu sistemi yürüten merdivene benzetebiliriz. Mukosilyer yürüten merdivenin mukus veya silya bileşenleriyle ilgili sorunlar, hava yolunun tıkanmasına neden olabilir. Bu durum mikroorganizmaların ve partiküllerin birikmesine yol açarak akciğerde hasara neden olabilir (15). Birçok solunum yolu hastalığındaki yüksek morbidite ve mortalite, mukus ve silyer aktivitenin anormal fonksiyon bozukluklarına bağlanmıştır



Şekil 1. Mukosilyer tabaka ve metakronal dalga (11 no.lu kaynaktan uyarlanmıştır)

(16). Mukosilyer sistemin bileşenlerindeki anormallikleri azaltmaya yönelik tedavinin solunum yolu hastalıklarındaki sonuçları iyileştirdiğinin gösterilmesi, mukosilyer klirensin pulmoner savunmadaki önemine işaret etmektedir.

D. Epitel Hücreler

İletici bölümün büyük bölümü goblet hücrelerinden zengin, yalancı çok katlı prizmatik silyalı solunum epiteliyle döşelidir. Büyük bronşiyollerde epitel, yalancı çok katlı silyalı prizmatik epitel iken daha küçük bronşiyollerde tek katlı silyalı prizmatik ya da kübik epitel olur.

Epitel hücreleri komşularına sıkı bağlantılar (tight junctions), adherens bağlantılar, oluklu bağlantılar (gap junctions) ve desmozomlar dahil olmak üzere çeşitli hücre-hücre bağlantılarıyla bağlanır. Fiziksel bariyer etkisinin yanı sıra homeostazın korunmasında ve akciğeri yabancı maddelere ve patojenlere karşı korumada aktif rol oynar

İletici hava yollarının yalancı çok katlı epiteli, çoğunlukla çok sayıda silya taşıyan hücrelerden, mukus salgılayan goblet hücrelerinden, nöroendokrin hücrelerden ve bazal hücrelerden oluşur (17). Epitelin apikal yüzeyinde bulunan silyalar solunan partikülleri ve mikroorganizmaları hava yollarından dışarı atmak için koordineli bir şekilde hareket ederken, goblet hücreleri de salgıladıkları mukus ile solunum yollarının iç yüzeyini kaplayarak solunum sisteminin temiz kalmasına ve korunmasına yardımcı olur. Bazal hücreler, solunum yollarında özellikle trakea ve proksimal hava yollarında bulunan kök hücreler olarak görev yaparlar. Epitel dokunun yeniden yapılanması ve hücre kayıplarının yerine konmasında önemli bir rol oynarlar (18).

Alveol epitelinde, Tip 1 ve Tip 2 pnömositler yer alır. Tip 1 pnömositler hava-kan bariyeri oluşumunda ve gaz değişiminde önemli rol oynarken, tip 2 pnömonistler sürfaktan üreterek ve alveol iç yüzeyini koruyarak yüzey gerilimini azaltır ve alveollerin kapanmasını engeller (19).

E. Dendritik Hücreler

Dendritik hücreler (DC'ler), bağışıklık sistemimizin profesyonel antijen sunan hücreleridir. Temel fonksiyonları akciğerde yabancı bir antijene karşı tolerojenik yanıtın mı yoksa tam bir bağışıklık yanıtının mı oluşturulacağını belirlemektir (20).

Akciğer mukozasında ve parankiminde bulunan DC'nin miyeloid DC tip 1, miyeloid DC tip 2 ve plazmasitoid DC olmak üzere üç farklı alt tipi mevcuttur (21). Akciğerlerde DC alt grupları; antijen örnekleme, patojenlerin ve alerjenlerin tanınması, lenf düğümlerine göç, CD4+ veya CD8+ T hücresi immünitesinin uyarılması ve inflamatuvar kemokinlerin üretimi gibi farklı görevleri yerine getirir (22).

F. Lenfoid Dokular

Solunum yolunda tonsiller, adenoidler, bronşla ilişkili lenfoid doku (BALT) dahil olmak üzere çeşitli lenfoid dokuların yanı sıra üst ve alt solunum yollarını boşaltan lenf düğümleri bulunur. Bu lenfoid dokuların her biri, antijenleri yakalamak ve patojenlere

yanıt vermek için benzersiz mekanizmalar kullanır. Mukozayla ilişkili lenfoid dokunun en önemli temsilcilerinden biri olan BALT, hızlı ve spesifik bronkopulmoner adaptif immün yanıtın üretiminde rol oynar.

Solunum yolunda patojenin uyarılması üzerine, bronş boyunca perivasküler boşlukta indüklenebilir bronşla ilişkili lenfoid doku (iBALT) oluşmaya başlar. iBALT, enfeksiyonun ardından akciğerlerde oluşan bir tür tersiyer lenfoid organdır (23). Tipik olarak iBALT, T hücreleriyle çevrelenmiş B hücresi foliküllerinden oluşur. Virüsler, bakteriler, mantarlar, alerjenler ve partiküller dahil olmak üzere çeşitli hava yolu uyarıcıları tarafından tetiklenebilir. Enflamasyon çözüldüğünde ve homeostatik bir duruma ulaşıldığında, iBALT solunum yolu patojenlerinin temizlenmesini teşvik eder (24).

ALVEOLER YAPI ve KORUNMA ÖZELLİKLERİ

A. Alveolar Makrofajlar

Alveolar makrofaj (AM), alveollere ulaşan mikroorganizmalara karşı ilk savunma hattını oluşturan hücredir. AM'lar alveol zarındaki patojenleri ve ölü hücreleri yok eder. Patojenleri fagosite ederek etrafını zar ile çevirir böylece fagozom oluşur. Fagozomların lizozom ile birleşmesiyle de fagolizozom meydana gelir. AM içinde hem oksidatif hem de oksidatif olmayan süreçlerle fagolizozomlar öldürülür.

AM; doku homeostazisi, konak savunması, sürfaktan ve hücre kalıntılarının temizlenmesi, patojen tanıma, akciğer inflamasyonunun başlatılması ve hasarlı dokunun onarılması için kritik öneme sahiptir (25). Fizyolojik koşullar altında düşük seviyelerde inflamatuvar sitokinler üretirken, fagositik aktivitesi yüksektir ve genellikle inflamasyonu baskılar (26).

İki tür alt solunum yolu makrofajı vardır: tip I ve tip II epitel hücreleri arasında yer alan AM ve mikrovasküler endotel ile alveolar epitel arasındaki parankimde bulunan interstisyel makrofaj (IM)'dır. AM'nin, diğer makrofajlardan farklı olarak CD11c ekspresyonu yüksek ancak CD11b ekspresyonu düşük düzeydedir. IM'ler ise yüksek düzeyde CD11b ve düşük düzeyde CD11c ekspresyon ederler. AM'ler akciğerde immünolojik homeostazın ve konakçı savunmasının korunmasında merkezi bir rol oynar ve doğası gereği baskılayıcıdır, ancak IM'lerin akciğer dokusunda düzenleyici bir fonksiyona sahip olduğu düşünülmektedir (27).

B. İmmunoglobulinler ve Opsoninler

Solunum sisteminde enfeksiyona karşı korunmada önemli rol oynayan immunoglobulinler, antijenlere karşı plazma hücreleri tarafından üretilen glikoprotein yapısındaki antikordlardır. IgG, IgA, IgM, IgD, IgE olarak 5 farklı immunoglobulin grubu mevcuttur. Üst ve alt hava yollarındaki solunum yüzeyi ağırlıklı olarak salgısal IgA (sIgA) ve IgM ile kaplıyken, alveoler boşlukta IgG daha fazladır (28). sIgA, mikroorganizmanın mukozaya bağlanmasını engelleyerek epitelyal yüzeyde mikrobiyal adezyonu engelleyen epitel koruyucu bariyer görevi görür. Aynı zamanda opsonin gibi davranarak mikroorganizmaların fagositozunu kolaylaştırır (29). Selektif IgA eksikliği olan kişiler

genellikle sağlıklı olmakla birlikte bu kişilerde tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlara yatkınlık olduğu gösterilmiştir.

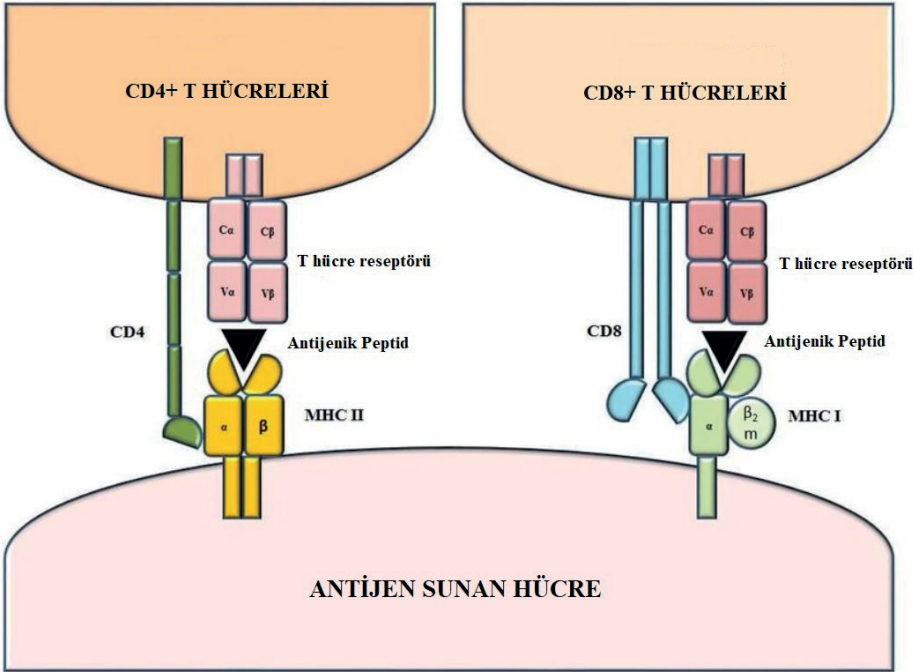
Alveollerde en baskın izotip olan ve güçlü bir opsonin olan IgG'nin antiviral etkinliği vardır. IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4 olmak üzere dört alt sınıfı vardır. Bunlardan IgG2 kapsüllü bakterilerin fagositozundan sorumludur, bakterilere karşı pulmoner immün yanıtta özellikle önemlidir. Eksikliğinde, bronşektazi şiddetinin daha hızlı ilerlediği gösterilmiştir (30).

IgE eozinofiller, bazofiller ve mast hücrelerinin yüzeylerindeki reseptöre bağlanarak inflamatuvar reaksiyonlara neden olurlar. IgG gibi antiviral etkisi vardır. Fc reseptörü taşıyan naturel killer hücrelerce, enfekte hücrelerin destrüksiyonunu artırır (3).

C. Lenfosit Aracılı Savunma

Edinsel immünitinin yapıtaşı olan lenfositler hücrel immüniteden sorumlu T lenfositlerini ve humoral immüniteden sorumlu B lenfositlerini içerir. T lenfositler; CD4+ T yardımcı hücreler (Th) ve CD8+ T sitotoksik (Ts) hücreler olarak ikiye ayrılır.

Makrofajlar veya dendritik hücreler gibi antijen sunan hücrelerin membranında, T lenfositlerin peptid yapıda antijenleri tanıması için gerekli olan major histokompatibilite kompleksi (MHC) bulunur. T hücreleri üzerinde bulunan T hücre tanıma reseptörü, MHC molekülleri tarafından sunulan antijenik peptidleri tanır. Antijenin MHC I aracılığıyla



Şekil 2. T lenfosit ve antijen sunan hücre bağlantısı (31 no.lu kaynaktan uyarlanmıştır)

sunulması durumunda T lenfositler CD8+ Ts lenfosit; MHC II aracılığıyla sunulması durumunda ise CD4+ Th lenfosit farklılaşır (**Şekil 2**) (31). CD4 + Th lenfositler, makrofajlardan ve NK hücrelerinden salınan mediatörlerle Th1 veya Th2' ye farklılaşır. Farklılaşmanın Th2 yönüne doğru olması durumunda IL-4 ve IL-10 gibi sitokinler sentezlenirken; Th1 yönüne doğru olması durumunda ise IFN- γ sentezlenir.

Th1 lenfositler, hücre içi patojenlere karşı oluşan immün yanıtta büyük önem taşırlar. Th2 lenfositler ise IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 sitokinlerini salgılayarak humoral immün yanıtta rol alırlar. Bu sitokinler B hücre farklılaşmasını stimüle ederek, IgM tipi antikorların IgG, IgE veya IgA'ya değişimini sağlarlar. B hücreleri antikor üretebilen tek hücre grubudur. Humoral bağışıklığı düzenlerler. B hücrelerinin yüzeylerinde antijenleri tanıyan ve hücre aktivasyonunu başlatan, aynı zamanda antijen reseptörü olarak da görev yapan antikorlar (IgM ve IgD sınıfı) bulunur (32).

D. Nötrofiller ve Eozinofiller

Bronkoalveoler lavajda hücrelerin yaklaşık %2 'sini oluşturan nötrofiller fagositoz, degranülasyon ve netosis mekanizmaları ile etkili bir savunma hattı oluştururlar.

Fagositoz: Nötrofil yüzeyindeki reseptörlere bağlanan patojenlerin fagozom halinde hücre içine alınması ve non-oksidatif veya oksidatif (reaktif oksijen türleri aracılığıyla) mekanizmalar ile yok edilmesi ile gerçekleşir.

Degranülasyon: Nötrofildeki granül içeriği hücre dışı ortama salınarak patojenler yok edilir.

Netosis: Nötrofil tarafından salınan ve nötrofil ekstraselüler tuzak (NET) olarak adlandırılan DNA yapılarının patojen yayılmasını sınırlandırmak ve mikropları öldürmek için mücadele etmesidir. NET'ler bakteriler, virüsler veya mantarlar dahil olmak üzere çeşitli mikroorganizmaları hapsedebilir (33). NET ile ilişkili materyal ağırlıklı olarak nükleustan kaynaklanır ve bu nedenle histonlar açısından oldukça zengindir, aynı zamanda yüksek düzeyde granül proteinleri (nötrofil elastaz, katepsin G ve proteinaz-3), miyeloperoksidaz veya sitozolik proteinleri de içerir (34).

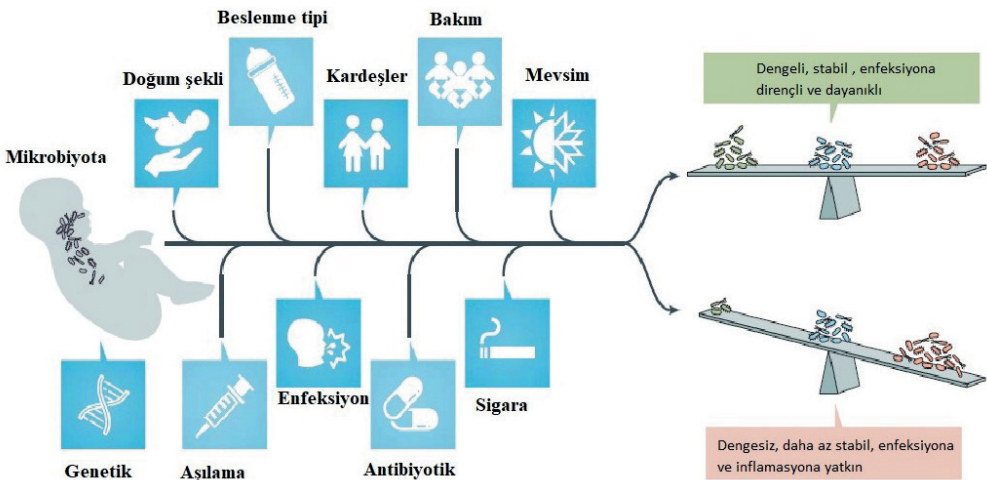
Eozinofiller parazitlere karşı savunmada ve alerjik reaksiyonlarda etkili, nötrofile kıyasla daha zayıf fagositer etkisi olan hücrelerdir. Eozinofillerin sitoplazmasında primer ve sekonder olmak üzere iki tip granül ile lipid cisimcikleri mevcuttur. Charcot-Leyden kristal proteini ve eozinofil peroksidaz primer granüllerdir. Sekonder granüller ise eozinofillere karakteristik boyama özelliklerini veren majör bazik protein, eozinofil peroksidaz, eozinofil katyonik protein ve eozinofil kaynaklı nörotoksin dahil olmak üzere bir dizi katyonik proteini içerir (35). Katyonik granül proteinleri, eozinofillerin sitotoksik etkisine aracılık ederek konak savunmasında rol oynar. Başlıca temel proteinler ve eozinofil katyonik proteinler, endotelial ve epitelyal hücreler de dahil olmak üzere çeşitli hücre tipleri üzerinde doğrudan sitotoksik etki gösterirken; eozinofil peroksidaz, sitotoksositeye katkıda bulunan reaktif oksijen türlerini üretir. Eozinofil granülleri ayrıca farklı uyaranlara yanıt olarak seçici olarak salınan sitokinler, kemokinler, büyüme faktörleri ve lipid aracılarını da içerir (36).

SOLUNUM YOLLARINDA MİKROBİYOTA

Vücudumuzda yaşayan mikroorganizmaların tamamına “mikrobiyota”, insanlarla kommensal olarak yaşayan mikroorganizmaların taşıdıkları genoma “mikrobiyom” denilmektedir. İnsan mikrobiyotası başta bakteriler olmak üzere, virüsler, mantarlar ve birçok ökaryotik mikroorganizmalardan oluşmaktadır (37). Bu mikroorganizma popülasyonu, insan vücudunu doğumdan itibaren yavaş yavaş kolonize eder ve cilt, mukoza, gastrointestinal sistem, solunum yolu, ürogenital sistem gibi vücudun çeşitli bölgelerinde mikrobiyal bir flora oluşturur (38).

Solunum sistemi mikrobiyomu, sağlıklı bireylerde düşük yoğunlukta ve yüksek çeşitlilikteki mikroorganizmaların varlığıyla karakterizedir. Patolojik olaylara veya bireyin sağlık durumuna bağlı olarak dağılımları bireyler arasında değişkenlik gösterir. Solunum mikrobiyomunun üyeleri arasındaki denge, bağışıklık sisteminin güçlenmesine ve homeostaza katkıda bulunur. Sağlıklı bir solunum yolu mikrobiyotası, konakçıyla sinerji içinde çalışır (39). Bununla birlikte, mikrobiyomun dengesi bozulduğunda disbiyozis adı verilen patolojik bir süreç başlar. Faydalı/zararlı bakteri oranının bozulduğu mikrobiyal disbiyozis sürecinin, çeşitli akciğer hastalıklarının oluşumuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Üst solunum yollarının kolonizasyonu doğumda başlar. Bireyin doğum yöntemi (sezaryen veya normal), çevre koşulları (habitat, beslenme, emzirme vb.) ve antibiyotik kullanımı ile mikrobiyom şekillenir. Çevre habitatı akciğerin bağışıklık sisteminin gelişmesinde önemli bir role sahiptir ve yaşamın ilk aylarında belirli bakterilere maruz kalma çocuğun immünolojik aktivitesini yönlendirir (Şekil 3) (39). Üst solunum yolu kolonizasyonunda Firmicutes, Actinobacteria, Bacteroidetes, Proteobacteria ve Fusobacteria filumlarına ait geniş bir bakteri yelpazesi bulunur (40).



Şekil 3. Solunum mikrobiyotasını etkileyen faktörler (41 no.lu kaynaktan uyarlanmıştır)

Kültür temelli olmayan yeni nesil sekanslama teknikleriyle uzun yıllar boyunca steril olarak bilinen alt solunum yollarında sağlıklı kişilerde de görülen mikroorganizma popülasyonunun varlığı kanıtlanmıştır (41). Yapılan çalışmalarda ise alt solunum yolu mikrobiyotasının bileşiminin sıklıkla orofarinks mikrobiyotasına benzediği görülmüştür (42).

Akciğer mikrobiyotası cm^2 başına yaklaşık $2,2 \times 10^3$ bakteri genomundan oluşur. Akciğerlerde bulunan mikrobiyal türlerin türü ve sayısı, hava yolları boyunca homojen değildir ancak anatomik bölgeden ve yerel çevre koşullarından etkilenir (43). Akciğer mikrobiyomunun oluşumu çok sayıda faktöre bağlıdır (39);

- Mikrobiyal göç (mikro aspirasyon, mikroorganizmaların solunması, doğrudan mukoza dağılımı)
- Mikrobiyal eliminasyon (öksürük, mukosilyer temizleme, doğal ve edinsel bağışıklık)
- Çevre koşulları (besin bulunabilirliği, sıcaklık, oksijen gerilimi, inflamatuvar hücrelerin konsantrasyonu ve aktivitesi)

Sağlıklı akciğerlerde çevre genellikle bakteri topluluğunun gelişimi için uygun değildir ve bu da bakteri çoğalma oranının düşük olmasına neden olur. Mikrobiyal topluluk sürekli olarak yenilenir ve değiştirilir, ancak bu süreçlere katılan mikropların çoğunluğu dört filuma aittir: Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobakteriler ve Actinobacteria. Sağlıklı insanlarda en çok bulunan cinsler ise Prevotella, Streptococcus, Veillonella, Neisseria, Haemophilus ve Fusobacterium'dur (44-46).

İnsan vücudundaki kommensal bakterilerin varlığı, homeostazın ve genel olarak iyi bir sağlık durumunun sürdürülmesi için gereklidir. Mikrobiyota potansiyel zararlı mikroorganizmaların büyümesini ve yayılmasını önleyerek, bağışıklık sistemi tarafından tanınmalarını engelleyen bir savunma mekanizması olarak da işlev görür (47).

BAĞIRSAK-AKCIĞER EKSENİ

Bağırsak mikrobiyotası ile akciğer arasında bağırsak-akciğer eksenini olarak bilinen karşılıklı etkileşim söz konusudur. Yapılan çalışmalar, bağırsaktaki mikrobiyal türlerdeki ve metabolitlerdeki değişikliklerin, bağışıklık yanıtlarındaki ve inflamasyondaki değişikliklerle ve ayrıca akciğerlerde hastalık gelişimiyle bağlantısı olduğunu göstermiştir (48).

İnflamasyon, ARDS, sepsis gibi akciğer hastalıklarında akciğer mikrobiyotası Bacteroidetes ve Enterobacteriaceae gibi bağırsak bakterileri açısından zengin hale gelir. Akut durumlarda bağırsak aşırı geçirgen hale gelir ve bakteriler kolon duvarından geçerek akciğere ulaşabilir, bu da inflamasyonu, enfeksiyonu ve akut akciğer hasarını etkileyebilir.

Akciğer mikrobiyomu ile bağırsak mikrobiyomu arasındaki bağlantı özellikle önemlidir ve bu iki sistem arasında immünolojik bilgi alışverişinin olduğu ve belirli koşullar altında akciğer mikrobiyomunun fonksiyonel davranışını etkileme olasılığının olduğu

bilinmektedir. Bağırsak mikrobiyomunun akciğerin immünolojik aktivitesini üç ana yöntemle etkileyebildiği varsayılmıştır (39):

- Bakteriyel ligandların (lipopolisakaritler) üretimi,
- Bakteriyel metabolitlerin üretimi (örn. kısa zincirli yağ asitleri)
- Bağırsıklık hücrelerinin göçü (T hücrelerinin lenfatik akım yoluyla akciğere göçü)

Solunum yolu immünitesinin aktivasyonu ile, mezenterik lenf düğümlerindeki ve gastrointestinal lenfatik dokudaki T hücreleri aktive olur, solunum epiteline göç ederek koruma ve antiinflamatuvar etki sağlar. Aynı zamanda bağırsakta bulunan kısa zincirli yağ asitleri akciğerlere ulaşır ve inflamasyonu bastırır (48).

Yararlı bakteriler olarak tanımlanan oral probiyotiklerin bağırsak-akciğer eksenini etkileyerek antiviral etki gösterdiği ve akciğer bağırsıklığını etkilediği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda probiyotik takviyesinin, koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) semptomlarını önlemede veya azaltmada etkili olabileceği gösterilmiştir (49). Aynı zamanda influenza virüsü enfeksiyonu sırasında bağırsak disbiyozunun akciğer patolojisini kötüleştirdiği ve sekonder pnömokokal akciğer enfeksiyonlarını şiddetlendirdiği ortaya çıkmıştır (50). Tüm bu çalışmalar bağırsak ve akciğerin karşılıklı iletişim halinde olduğunu destekler niteliktedir. Probiyotiklerin akciğer hastalıklarının oluşumunun önlenmesinde ve akciğer sağlığının sürdürülmesinde potansiyel bir tedavi seçeneği olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Geçmişte kabul edilen normlardan biri olan ‘akciğerlerin steril olduğu’ inancı günümüzde yapılan araştırmalar ile yıkılmış ve bağırsıklık sistemi üzerinde de etkisi olduğu kanıtlanan mikrobiyal türlerin varlığı kanıtlanmıştır. Solunum yollarının korunmasında rol oynayan ve immünolojik dengeyi sağlayan bu yararlı mikroorganizmaların etki mekanizmaları ile ilgili daha çok veriye ihtiyaç vardır. Mikrobiyota üzerine yapılacak klinik araştırmaların sonuçları, solunum sistemi hastalıklarının önlenmesi, teşhisi ve tedavisi konusunda yeni ve daha etkili yaklaşımlar geliştirmemize yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Nicod LP. Lung defences: an overview. *Eur Respir Rev* 2005; 14: 45-50.
2. Simukoko H. Refocusing Functional Anatomy and Immunology of the Respiratory Mucosa in the Advent of Covid-19. In: Agrawal M, Biswas S, editors. *Biotechnology to Combat COVID-19*. IntechOpen; 2022.
3. Özlü T. Solunum Sisteminin Savunma Mekanizmaları ve İmmünoloji. In: Arseven O, editor. *Temel Akciğer Sağlığı ve Hastalıkları*. 3rd ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti; 2020.
4. Canning BJ, Chang AB, Bolser DC, Smith JA, Mazzone SB, McGarvey L; CHEST Expert Cough Panel. Anatomy and neurophysiology of cough: chest guideline and expert panel report. *Chest* 2014;146(6):1633-1648.
5. Davis JA, Gudi K. Approach to the patient with cough. *Med Clin North Am* 2021;105(1):31-38.
6. Sharma S, Hashmi MF, Alhajjaj MS. Cough. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.

7. Andrani F, Aiello M, Bertorelli G, Crisafulli E, Chetta A. Cough, a vital reflex. mechanisms, determinants and measurements. *Acta Biomed* 2019;89(4):477-80.
8. Leal J, Smyth HDC, Ghosh D. Physicochemical properties of mucus and their impact on trans-mucosal drug delivery. *Int. J.Pharm* 2017; 532:555–72.
9. Ottaviano G, Gerven L. Objective Assessment of Nasal Function. In: Flint P, Haughey B, Lund V, Robbins K, Thomas J, Lesperance M, Francis H, editors. *Cummings Otolaryngology: Head and Neck Surgery Volume 37*. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier; 2021: p. 603–15.
10. Witten J, Samad T, Ribbeck K. Selective permeability of mucus barriers. *Curr. Opin. Biotechnol* 2018;52: 124–33.
11. Fröhlich E. Non-Cellular Layers of the Respiratory Tract: Protection against Pathogens and Target for Drug Delivery. *Pharmaceutics* 2022;14: 992.
12. Bottier M, Blanchon S, Pelle G, Bequignon E, Isabey D. A new index for characterizing micro-bead motion in a flow induced by ciliary beating: Part I, experimental analysis. *PLOS Computational Biology* 2017; 13(7): e1005605.
13. Chovancová M, Elcner J. The pressure gradient in the human respiratory tract. *EPJ Web Conf* 2014; 67: 02047.
14. Levy R., Hill DB, Forest MG, Grotberg JB. Pulmonary fluid flow challenges for experimental and mathematical modeling. *Integr. Comp. Biol.* 2014; 54:985–1000.
15. Iwasaki A, Medzhitov R. Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nat Immunol* 2015 Apr; 16(4):343-53.
16. Boucher RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Annu. Rev. Med* 2007; 58: 157-70.
17. Hiemstra PS, McCray PB Jr, Bals R. The innate immune function of airway epithelial cells in inflammatory lung disease. *Eur Respir J.* 2015; 45(4): 1150–1162.
18. Invernizzi R, Lloyd CM, Molyneaux PL. Respiratory microbiome and epithelial interactions shape immunity in the lungs. *Immunology* 2020;160(2):171-182.
19. Mason RJ, Dobbs LG. Alveolar Epithelium and Pulmonary Surfactant. In: Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, King TE, Lazarus SC, Murray JF, Nadel JA, Slutsky AS, Gotway MB, editors. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine Sixth Edition*, W.B. Saunders; 2016:134-149.
20. Wilkinson TS, Sallenne J, Simpson J. Pulmonary Defence Mechanisms. *Current Respiratory Medicine Reviews* 2012; 8: 149-62.
21. Demedts IK, Brusselle GG, Vermaelen KY, Pauwels RA. Identification and characterization of human pulmonary dendritic cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005; 32(3): 177-84.
22. Neyt K, Lambrecht BN. The role of lung dendritic cell subsets in immunity to respiratory viruses. *Immunol Rev* 2013; 255(1):57-67.
23. Pabst R, Tschernig T. Perivascular capillaries in the lung: an important but neglected vascular bed in immune reactions? *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110:209–14.
24. Hwang JY, Randall TD, Silva-Sanchez A. Inducible bronchus-associated lymphoid tissue: taming inflammation in the lung. *Front Immunol* 2016;7:258.
25. Joshi N, Walter JM, Misharin AV. Alveolar macrophages. *Cell Immunol* 2018; 330:86–90.
26. Hussell T, Bell TJ. Alveolar macrophages: plasticity in a tissue-specific context. *Nat Rev Immunol.* 2014; 14:81–93.
27. Byrne AJ, Mathie SA, Gregory LG, Lloyd CM. Pulmonary macrophages: key players in the innate defence of the airways. *Thorax* 2015; 70:1189-96.

28. Baumann U, Gocke K, Gewecke B, Freihorst J, von Specht BU. Assessment of pulmonary antibodies with induced sputum and bronchoalveolar lavage induced by nasal vaccination against *Pseudomonas aeruginosa*: a clinical phase I/II study. *Respir Res* 2007; 8:5.
29. Yazıcı O. Enfeksiyöz Ajanların Pulmoner Klirensi. In: Mirici A, Babaoğlu E, Mutlu P, editors. *Göğüs Hastalıkları*. İstanbul: Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği; 2019.
30. Zhang Y, Clarke A, Regan KH, Campbell K, Donaldson S, Crowe J et al. Isolated IgG2 deficiency is an independent risk factor for exacerbations in bronchiectasis. *QJM* 2022; 115(5):292-97.
31. Majumdar S, Pathak S, Nandi D. Thymus: The Site for Development of Cellular Immunity. *Resonance* 2018; 23, 197-217.
32. Demirbakan H, Kayar B. İmmünolojiye Giriş, İmmünitede Rol Alan Organ ve Hücreler. In: Gazel D, editor. *Sağlık Bilimlerinde Klinik Mikrobiyoloji*. Akademisyen Kitabevi; 2020.
33. Burgener SS, Schroder K. Neutrophil extracellular traps in host defense. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2020; 12: a037028.
34. Urban CF, Ermert D, Schmid M, Abu-Abed U, Goosmann C, Nacken W et al. A. Neutrophil extracellular traps contain calprotectin, a cytosolic protein complex involved in host defense against *Candida albicans*. *PLoS Pathog* 2009;5: e1000639.
35. Yousefi S, Simon D, Simon HU. Eosinophil extracellular DNA traps: molecular mechanisms and potential roles in disease. *Curr Opin Immunol* 2012;24(6):736-39.
36. Jackson DJ, Akuthota P, Roufosse F. Eosinophils and eosinophilic immune dysfunction in health and disease. *Eur Respir Rev* 2022;31(163):210150.
37. Karatay E. Mikrobiyota, probiyotik ve prebiyotikler. *Anadolu Güncel Tıp Derg* 2019; 1(3): 68-71.
38. Ogunrinola GA, Oyewale JO, Oshamika OO, Olasehinde GI. The Human Microbiome and Its Impacts on Health. *Int J Microbiol* 2020; 2020:8045646.
39. Santacroce L, Charitos IA, Ballini A, Inchingolo F, Luperto P, De Nitto E et al. The Human Respiratory System and its Microbiome at a Glimpse. *Biology (Basel)* 2020; 9(10):318.
40. Nesbitt H, Burke C, Haghi M. Manipulation of the Upper Respiratory Microbiota to Reduce Incidence and Severity of Upper Respiratory Viral Infections: A Literature Review. *Front Microbiol* 2021;12: 713703.
41. Man WH, de Steenhuisen Pijters WA, Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nat Rev Microbiol* 2017;15(5):259-70.
42. Charlson ES, Bittinger K, Haas AR, Fitzgerald AS, Frank I, Yadav A et al. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184(8):957-63.
43. Sommariva M, Le Noci V, Bianchi F, Camelliti S, Balsari A, Tagliabue E et al. The lung microbiota: role in maintaining pulmonary immune homeostasis and its implications in cancer development and therapy. *Cell Mol Life Sci* 2020; 77(14):2739-49.
44. Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez FJ, Huffnagle GB. The Microbiome and the Respiratory Tract. *Annu Rev Physiol* 2016; 78:481-504.
45. Hilty M, Burke C, Pedro H, Cardenas P, Bush A, Bossley C et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One* 2010; 5(1): e8578.
46. Mathieu E, Escribano-Vazquez U, Descamps D, Cherbuy C, Langella P, Riffault S et al. Paradigms of Lung Microbiota Functions in Health and Disease, Particularly, in Asthma. *Front Physiol* 2018; 9:1168.
47. Khan R, Petersen FC, Shekhar S. Commensal Bacteria: An Emerging Player in Defense Against Respiratory Pathogens. *Front Immunol* 2019;10: 1203.

BÖLÜM 26: SOLUNUM SİSTEMİNİN YAPISI VE KORUNMA ÖZELLİKLERİ (SOLUNUM YOLLARINDA MİKROBİYOTA)

48. Zhang D, Li S, Wang N, Tan HY, Zhang Z, Feng Y. The Cross-Talk Between Gut Microbiota and Lungs in Common Lung Diseases. *Front Microbiol* 2020;11:301.
49. Baidara P, Chakraborty R, Holliday ZM, Mandal SM, Schrum AG. Oral probiotics in COVID-19: connecting the gut-lung axis to viral pathogenesis, inflammation, secondary infection, and clinical trials. *New Microbes New Infect* 2021:100837.
50. Sencio V, Barthelemy A, Tavares LP, Machado MG, Soulard D, Cuinat C et al. Gut dysbiosis during influenza contributes to pulmonary pneumococcal superinfection through altered short-chain fatty acid production. *Cell Rep* 2020; 30:2934–47.