

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TOPLUM KÖKENLİ ALT SOLUNUM YOLU İNFEKSİYONLARINDA
ATİPİK ETKENLERİN ARAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi

Dr. Sedat KAYGUSUZ

Trabzon, 2000

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TOPLUM KÖKENLİ ALT SOLUNUM YOLU İNFEKSİYONLARINDA
ATİPİK ETKENLERİN ARAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi

Dr. Sedat KAYGUSUZ

Tez danışmanı: Prof. Dr. İftihar KÖKSAL

Trabzon, 2000

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İÇİNDEKİLER	I
ÖNSÖZ	II
KISALTMALAR	III
GİRİŞ	1-2
GENEL BİLGİLER	
Alt Solunum Yolu İnfeksiyonları	3
Pnömoni	3-5
TKP'de Etyoloji	5-7
Mikoplazma pnömonisi	7-10
Klamidya pnömonileri	11-17
Lejyonella pnömonisi	17-20
Viral Ajanlar	
RSV	20-23
İnfluenza virüsler	23-25
Adenovirus	25-27
Parainfluenza virüsler	27-31
Akut Bronşit	32-33
KOAİ ve Akut Alevlenmesi	33-37
Tanısal Yaklaşım İlkeleri	37-42
İmmünfloresans	42-46
MATERYAL METOD	47-56
BULGULAR	57-68
TARTIŞMA	69-82
SONUÇLAR	83-84
ÖZET	85
İNGİLİZCE ÖZET	86
KAYNAKLAR	87-95

ÖNSÖZ

Solunum yolu infeksiyonlarında atipik etkenler, yakın zamana kadar daha çok retrospektif olarak belirlenmekte ve klinik olarak tanıda yardımcı olmamaktaydı. Yöntem olarak bu antikor tayinine yönelik testler kullanılmamaktaydı. Son zamanlarda kullanıma giren antijen tayinine yönelik testler erken tanıda önemli gelişmeler sağlamıştır.

Türkiye'de bu amaçla çok az yerde kullanılmakta olan ve antijen belirlenmesi ile erken tanı ve tedavide önemli bir yöntem olan immünfloresan boyama tekniğini hastanemize kuran ve bu çalışmanın başlamasına öncülük eden sayın hocam Prof. Dr. İftihar KÖKSAL'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Bugüne kadar eğitimime katkıda bulunan diğer hocalarıma ve çalışmalarımnda katkıda bulunan tüm dostlarıma ve bana sabreden eşime saygılarımı ve sevgilerimi sunuyorum.

Tez, 99. 114. 003. 3 kod numaralı araştırma projesi olarak KTÜ Rektörlüğü Araştırma Fonu'nca desteklenmiştir.

KISALTMALAR

ALT	Alanin Aminotransferaz	IF	İmmünfloresan
AST	Aspartat Aminotransferaz	İFA	İmmünfloresan Antikor
ASYİ	Alt Solunum Yolu İnfeksiyonu	İİF	İndirekt İmmünfloresan
ATP	Adenozin Trifosfat	KB	Kompleman Birleşmesi
ATS	Amerikan Toraks Cemiyeti (American Thoracic Society)	KBH	Kronik Böbrek Yetmezliği
BAL	Bronkoalveolar Lavaj	KCFT	Karaciğer Fonksiyon Testleri
BCYE	Buffered Charcoal Yeast Extract	KKH	Kronik Karaciğer Hastalığı
BK	Beyaz Küre	KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği
BUN	Kan Üre Azotu	KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
CMV	Sitomegalovirus	LCR	Ligaz Zincir Reaksiyonu
CPK	Kreatin Fosfokinaz	LDH	Laktat Dehidrogenaz
CRP	C-reaktif Protein	PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
DİF	Direkt İmmünfloresan	MIF	Mikroimmünfloresan
DİK	Dissemine İnvasküler Koagülopati	MOMP	Major Outer Membran Protein
DNA	Deoksiribonükleik Asit	NA	Nöraminidaz
EB	Elementer Cisimcik	NFA	Nazofaringeal Aspirasyon, Aspirat
EBV	Epstein-Barr Virus	PaCO ₂	Arteryal Kan Karbondioksit Basıncı
EIA	Enzim İmmünassay	PaO ₂	Arteryal Kan Oksijen Basıncı
ELISA	Enzyme Linked Immune Sorbent Assay	PBS	Fosfat Tampon Bileşiği
Ep	Epitel Hücresi	PIV	Parainflüenzavirus
ESR	Eritrosit Sedimentasyon Hızı	PNL	Polimorf Nüveli Lökosit
FEV1	1. saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm	PT	Protrombin Zamanı
FTTC	Floresein İzotiyosiyanat	PTT	Parsiyel Tromboplastin Zamanı
GTP	Guanozin Trifosfat	RIA	Radyoimmün Assay
HA	Hemaglutinin	RSV	Respiratuar Syncitial Virus
Hads	Hemadsorbsiyon	RNA	Ribonükleikasit
HAÖ	Hemaglutinin Önlenim Testi	SA	Soğuk Aglutinasyon
Hb	Hemoglobin	SRE	Siliyalı Respiratuar Epitel
HIV	Human Immundeficiency Virus	TKP	Toplum Kökenli Pnömoni
HSV	Herpes Simplex Virus	TWAR	TaiWan Akut Respiratory
IDS	Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (Infectious Diseases Society of American)	ÜSYİ	Üst Solunum Yolu İnfeksiyonu
		VZV	Varicella Zoster Virus

GİRİŞ

Alt solunum yolu infeksiyonları (ASYİ) toplumda en sık görülen infeksiyonlardan biri olup morbidite ve mortalite bakımından önemlidir. Solunum yolu infeksiyonları, antibiyotik kullanımının en fazla olduğu hastalıklardır (1-3). Sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 2-3 milyon toplum kökenli pnömoni (TKP) vakası görülmekte, buna bağlı yaklaşık 10 milyon hekim ziyareti, 500,000 hastaneye yatış, 45,000 ölüm kaydedilmektedir (4). İngiltere'deki insidansı ise yılda 3.6/1000'dir. Bu gruplarda mortalite % 3-11 oranlarına ulaşmakta ve ölüm nedenleri arasında 6. sıraya yerleşmektedir. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) ABD'de tüm solunum yolları hastalıklarının % 25'ini oluşturmakta ve her yıl 7 milyondan fazla kişiyi etkilediği bildirilmektedir. İngiltere'de bu sayının 1 milyon kişi olarak gerçekleştiği ve vakaların % 5'inin öldüğü bildirilmiştir (4).

Yüksek morbidite ve mortalitenin yanı sıra alt solunum yolları infeksiyonlarının sağlık kurumlarına getirdiği maddi yük de oldukça yüksektir. Hastaların en az % 15'i yataklı tedavi kurumlarında bakım gerektirecek endikasyona sahiptir. İngiltere'de tüm alt solunum yolları infeksiyonlarının tedavisi için bir yılda 47 milyon sterlin harcanırken ABD'de sadece TKP'ler için 23 milyar dolar harcanmaktadır. Ülkemizde istatistiksel anlamda veri olmamasına rağmen, solunum yolu infeksiyonları, hastanelere başvuru bakımından ve harcamalar açısından önde gelen hastalıklardır. Solunum yolu infeksiyonu olan hastalar her basamakta sağlık kuruluşuna başvurabilmekte ve çoğu kez şartların elvermemesi nedeniyle detaylı mikrobiyolojik-etyolojik araştırma yapılmaksızın, ampirik antibiyotik tedavisi başlanmaktadır. Antibiyotik tedavisi klasik etkenler ön plana çıkarılarak planlanmaktadır. Oysa virüsler, atipik bakteriyel etkenler olarak tanımlanan *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* ve *Legionella pneumophila* gibi solunum yolu etkenleri giderek önem kazanmaktadır. Bakterilerde giderek artan antibiyotik direnci solunum yolu infeksiyonlarının tedavisini yakından etkilenmektedir. Günümüzde etyolojik ajanları ve direnç profillerini belirlemek bu nedenle daha da önem kazanmıştır. Tanısal yöntemlerde son yıllardaki gelişmelerden yararlanmak bu sorunun çözümüne yardımcı olacaktır. Özellikle zor izole edilen atipik etkenlerde, gerek PCR (polimeraz

zincir reaksiyonu) gerekse DNA problrı, nükleik asit belirleme, immünfloresan (İF) gibi tekniklerle kısa sürede tanıya gidilebilmekte ve rasyonel tedaviler planlanabilmektedir.

Atipik pnömoni etkeni olan *C.pneumoniae*, *M.pneumoniae* ve özellikle *L.pneumophila* gibi hücre içi patojenlerin neden olduğu alt solunum yolu infeksiyonlarının giderek arttığı görülmektedir (3, 4). Alt solunum yolu infeksiyonlarının diğer önemli etkeni virüslerdir. Solunum yolu infeksiyonları, antibiyotik kullanımının birinci sırasında yer alan infeksiyonlar olduğu hatırlanırsa etyolojik tanının önemi daha iyi anlaşılmaktadır. Böylece başta viral etkenler olmak üzere gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilebilecektir.

Bu tez çalışmasında, prospektif olarak alt solunum yolu infeksiyonu olan hastalarda, solunum yolu infeksiyonlarında önemli yer tutan atipik etkenlerin immünfloresan yöntemle araştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

ALT SOLUNUM YOLU İNFEKSİYONLARI

Morbiditesi ve mortalitesi yüksek olan alt solunum yolu infeksiyonları, toplumda en fazla görülen infeksiyon hastalıklarını oluşturmaktadır. Patojenlerin saptanmasına yönelik tekniklerde ve tedavi seçeneklerinde önemli gelişmelere rağmen, bu infeksiyonların tanı ve tedavisi konusunda önemli tartışmalar yaşanmaktadır. Ancak tanı koymada kullanıma giren yeni yöntemlerle viral ve bakteriyel antijen tayini, hibridizasyon, PCR gibi yeni yöntemlerle hızlı ve kesin tanıya gidiş bu gün için daha yüksek düzeye çıkmıştır (4).

ASYT'de en yaygın olarak tespit edilen ve direnç gelişiminde dramatik artışı görülen en önemli patojenler *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis*'tir. Bu üç mikroorganizma ASYT'nin yaklaşık olarak % 67-78'inden sorumludur. Ancak farklı çalışmalarda pnömoninin tanısı, kullanılan laboratuvar tanı kriterleri yöntemlerindeki farklılıklar, mevsim ve yaş gibi değişkenler nedeni ile farklı epidemiyolojik sonuçların alındığı bildirilmiştir (5). Atipik etkenler ise diğer etyolojik ajanları oluşturmakta olup tanısında daha fazla güçlüklerle karşılaşmaktadır.

Alt solunum yolları, larinksin altından alveollere kadar uzanan bölgeyi kapsamaktadır. Alt solunum yollarına yerleşen ve çoğalan patojen mikroorganizmalar, akut bronşit, kronik bronşitin akut alevlenmesi, astmalı hastada akut bronşit gibi bronş infeksiyonlarına; pnömoni, bronkopnömoni, akciğer apsesi ve gangreni gibi doku tutulması ve yıkımı ile birlikte giden daha ağır akciğer hastalıklarına yol açabilirler.

PNÖMONİ

TKP'ler, günlük yaşam seyrinde ortaya çıkan akciğer parankiminin gaz değiştiren ünitelerinin akut infeksiyonu olup, akut infeksiyon bulgularından en az birini, akciğer grafisinde akut infiltrasyon bulgusunu veya pnömoniyi düşündüren oskültasyon bulgularını içerir (4, 6).

Bir zamanlar "ölüm ordularının komutanı, ölümün kaptanı" diye adlandırılan pnömoni 20. yüzyılın sonlarında halen önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olmayı sürdürmektedir (1-3). İnfeksiyonlara ikincil ölümler arasında ise ilk sırayı almaktadır (7, 4,

8). Amerika Bşleşik Devletleri'nde, yılda hastaneye başvuran 10 milyon hastadan, 2-3 milyonunda TKP saptandığı, 500.000 kişinin hastaneye yatırıldığı ve 50.000 kişinin yaşamını yitirdiği belirtilmektedir (9). Yıllık insidansı binde 40 olan pnömonilerde hastaneye yatırılma oranı yüzbinde 258'dir. Hastalığın, tanı-tedavi ve iş gücü kaybı olarak yılda 20 milyar dolar mali yükü olduğu saptanmıştır (10). Mortalite hızı, ayaktan tedavi edilenlerde % 1'in altında iken hastaneye yatış endikasyonu saptanan grupta % 2-54 arasındadır (8, 11). Yoğun bakım ünitesine yatırılma endikasyonu konulan hastalarda mortalite artmaktadır (7, 12-14).

TKP homojen bir hastalık olmayıp etkenlerin tipi, klinik seyir ve prognozu etkileyen birçok faktör söz konusudur. Son zamanlarda, yaşlı nüfusun artması, göçler, seyahatler toplumun hareketliliği, malignensiler, transplantasyon ve kemoterapi ile hayatta kalış süresinin uzaması ile HIV (insan immünyetmezlik virüsü) gibi infeksiyonların artışına paralel olarak pnömoninin spektrumu ve klinik görüntüsü sürekli değişim göstermekte, bu da klinisyenin yaşadığı karmaşayı artırmaktadır.

TKP için daha kullanışlı bir klinik sınıflandırma sistemi Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Cemiyeti (IDSA) tarafından yayımlanan TKP klinik uygulama kılavuzunda yer almaktadır (4, 15). Ülkemizde de Toraks Derneği İnfeksiyon Çalışma Grubu'nun multidisipliner yaklaşım ile oluşturduğu tanı ve tedavi rehberi yayınlanmış durumdadır (16).

TKP'lerin yaklaşık yarısında etkenin izole edilememesi başlangıçta ve izlemde doğru, akılcı, ilkeli bir ampirik yaklaşımı gerekli kılmıştır. Bu nedenle IDSA tarafından 1998 yılında yayınlanan rehberde göre TKP'ler yaş, ayaktan/yatırılarak izlem, altta yatan hastalık varlığı, fizik muayene ve laboratuvar bulgularıyla beraber pnömoninin ciddiyeti göz önüne alınarak skorlama sistemi ve risk gruplarına ayrılmıştır (4)

Toplumda edinilmiş pnömoni klasik olarak, klinik, laboratuvar ve radyolojik verilere göre tipik ve atipik olarak sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırma sistemi, TKP' nin farklı etyolojik patojenlerinin, genel klinik tablodan yola çıkarak belirlenebileceği görüşüne dayanmaktadır. Tipik pnömonilerde akciğer, atipik pnömonilerde ise akciğer dışı bulgular ön plandaysa da klinik ve radyolojik bulgulara dayanılarak yapılan etyolojik tahminin seçicilik ve duyarlılığının düşük olduğu, ayrımın bir basitleştirme niteliği taşıdığı belirtilmektedir (Tablo 1) (17).

Tablo 1. TKP'lerde tipik / atipik ayırımına yaklaşım.

Pnömoni tipi	Klinik	Radyoloji
Tipik	Akut başlangıç Plöritik göğüs ağrısı Etken patojenin saptandığı pürülan balgam	Segmental/lober tutulum Tek taraflı plörezi
Atipik	Subakut başlangıç Karışık flora ile mukoid balgam, hakim patojen yok Akciğer dışı bulgular sık (ishal, karın ağrısı, mental konfüzyon, hipofosfatemi, karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) bozulma) Beta-laktam antibiyotiklere cevap yok	Asimetrik infiltrasyonlar Konsolidasyon (kavite, efüzyon nadir) Tekrarlayan grafilerde hızlı ilerleme

Atipik pnömoniler, lobar pnömoniden farklı klinik ve laboratuvar bulgularla ortaya çıkmakta ve genellikle subakut seyretmektedir. Hastalığın başlangıcında ateş, baş ağrısı ve kas ağrısı gibi nonspesifik sistemik belirtiler görülür. Öksürük solunum sistemi ile ilişkili olan ilk semptomdur ve başlangıçta kurudur. Daha sonra mukoid veya pürülan balgam çıkartımı olabilir. Nefes darlığı ve plevral ağrı nadirdir. Fizik muayenede akciğer bulgularının azlığının tersine akciğer grafisinde belirgin değişiklikler vardır. Lökositoz olabilir. Hastaneye başvuran atipik pnömonili hastalarda genellikle beta-laktam antibiyotik tedavisine yanıtızsızlık hikayesi mevcuttur (18).

Mikoplazma, klamidya ve lejyonella, "atipik" pnömoninin olağan etkenleri olarak kabul edilmektedir. Bu bakterilerin yanında, virüsler, parazitler, mantarlar ve mikobakteriler de "atipik" pnömoni tablolarına yol açabilir. Gerek bağışıklığı sağlam gerek bağışıklığı baskılanmış hastalarda "atipik" pnömoni şeklinde seyreden, solunum yolu virüslerine bağlı salgınlar ve izole vakalar bildirilmiştir. Bu virüslerin tek başlarına neden oldukları ağır infeksiyonlar ya da eşzamanlı bakteriyel ya da viral infeksiyonlar gözlenmektedir. Ayrıca, endemik bölgelerde belli zoonotik infeksiyonlar atipik pnömoni şeklinde ortaya çıkabilmektedir (4, 19).

TKP'lerde Etyoloji

Son yıllarda yapılan birçok çalışmada TKP' in bakteriyolojisi aydınlatılmıştır (3, 13). TKP' de 100'den fazla etkenin sorumlu olabildiği bilinmektedir. TKP olgularında yapılan tüm tetkiklere karşın % 25-60 olguda spesifik neden saptanamamaktadır (20-22). Günümüze dek yapılan çalışma verilerinde en sık etkenin *S.pneumoniae* olduğu

saptanmıştır (3, 10, 13, 20, 21, 23-25). Altta yatan faktörlere göre mikroorganizmalar pnömoniye neden olabilmektedir (Tablo 2) (4, 26).

Tablo 2. TKP'li bazı hastalarda spesifik patojenlerle ilişkili epidemiyolojik bilgiler ve altta yatan hastalıklar

Faktör	Sıklıkla karşılaşılan patojenler
Alkolizm	<i>S.pneumoniae</i> , anaeroblar, Gram negatif basiller
KOAH/ sigara kullanımı	<i>S.pneumoniae</i> , <i>H.influenza</i> , <i>M.catarrhalis</i> , <i>Legionella spp.</i>
Bakımevinde yaşama	<i>S.pneumoniae</i> , Gram negatif basiller, <i>H.influenza</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , anaeroblar, <i>C.pneumoniae</i>
Kötü diş hijyeni	Anaeroblar
Epidemik Lejyoner hastalığı	<i>Legionella spp.</i>
Yarasalarla veya kuş çıkartılarından zengin toprakla temas	<i>Histoplasma capsulatum</i>
Kuşlarla temas	<i>Chlamydia psittaci</i>
Tavşanlarla temas	<i>Franciella tularensis</i>
HIV enfeksiyonu (erken devre)	<i>S.pneumoniae</i> , <i>H.influenzae</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Çiftlik hayvanları, kedilerle temas	<i>Coxiella burnetii</i>
İnflüzanın yaygın olduğu topluluk	İnflüenza, <i>S.pneumoniae</i> , <i>S.aureus</i> , <i>S.pyogenes</i> , <i>H.influenzae</i>
Fazlaca aspirasyon şüphesi	Anaeroblar, kimyasal pnömoni
Akciğerin yapısal hastalığı	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Burgholderia cepacia</i> , <i>S.aureus</i>
Enjeksiyon şeklinde ilaç kullanımı	<i>S.aureus</i> , anaeroblar, <i>M.tuberculosis</i>
Hava yolu tıkanması	Anaeroblar
Endemik bölgeden gelen hayvan ürünleriyle temas	<i>Bacillus anthracis</i>

TKP'ilerin % 8-50'sinin "atipik" etkenlerle meydana geldiği ve en sık görülen etkenlerin *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae* ve *L.pneumophila* olduğu gösterilmiştir (8, 20-22, 24, 27, 28). *C.pneumoniae*, TKP'lerde yaygın olarak tanımlanmasına rağmen rolü hala tam anlaşılmamıştır (22, 24). Lejyonella türleri, çoğu Avrupa ülkesinde belli durumların dışında pnömoni etkeni olarak daha az görülmekle birlikte Fransa ve İspanya gibi Akdeniz ülkelerinde % 8-22 oranında bildirilmiştir (8, 24). Diğer bakteriyel etkenler, diğer klamidyalar ve *C.burnetii*'dir. Virüsler, atipik pnömoni tablosuna yol açan diğer etkenlerdir (21). Etyolojide viral etkenlerin belirlenmesi çok önemli olup, en sık rastlanan viral etkenler, influenza virüsler, adenovirus, parainfluenza virüsler (PIV), respiratuar sinsityal virus (RSV), varisella zoster virus (VZV)'tur. Daha az rastlanan ajanlar ise, rinovirus,

enterovirüsler, epstein-bar virus (EBV), sitomegalovirus (CMV), kızamık virusu, herpes simpleks virus (HSV) ve hantavirustur (10, 21, 6). Atipik pnömoni tablosuna yol açabilen daha az rastlanan patojenler mantarlar, mikobakteriler ve parazitler olarak sayılabilir (19, 24, 6).

Kişinin balgamsız öksürüğü, baş ağrısı, ishal ya da diğer sistemik şikayetleri olan subakut seyirli bir hastalığı varsa, bu kişinin "atipik pnömonisi" olduğu, yani mikoplazma, klamidya, lejyonella ya da virüsler gibi atipik patojenlerin neden olduğu bir enfeksiyonu olduğu söylenebilecektir. TKP'nin etyolojisini bu şekilde sınıflandırma ve belirleme hem çekici hem de yanıltıcı olabilir (15, 29, 30). Bu tür bir sınıflandırma TKP'nin sürekli değişen klinik spektrumunu ve risk altındaki birbirinden farklı hastaları tanımlamak için çok kolaycılığa kaçmak olabilir.

TKP' nin homojen bir hastalık olmadığı gerçeğinden hareketle; hastalığın şiddeti, geriatric hasta grubu, alta yatan akciğer hastalığı varlığı ve bakım evinde yaşama gibi koşullarda etkenlerin tipi ve sıklığında farklılıklar olması doğaldır.

Mikoplazma Pnömonisi

Başlangıçta Eaton ajanı olarak adlandırılan *M.pneumoniae* atipik pnömoniyeye en sık neden olan mikroorganizmadır. Hücresiz ortamda üreme yeteneğine sahip en küçük mikroorganizma olan *M.pneumoniae*, Mollicutes sınıfının Mycoplasmataceae ailesindedir. Üremek için kolesterole gereksinim duyar. Bakterilere benzer şekilde ortadan ikiye bölünerek çoğalır. Bakterilerden hücre duvarı yokluğu, virüslerden replikasyon için konak hücrelerine gerek duymaması ile ayrılır (18, 28, 31).

M.pneumoniae, toplumda kazanılmış pnömonilerin % 5-18'inden sorumludur (8, 21, 28). Çoğunluğu 40 yaşın altında olmak üzere tüm yaş gruplarında enfeksiyona neden olabilir. 5-15 yaş arası çocuklarda pnömoninin en sık nedenidir (4). Mikoplazma hava yolu ile bulaşır. Hastalık aile içi yayılım gösterir. Akut fazda olup asemptomatik kişilerden bulaş bildirilmemiştir (18). Askeri eğitim merkezleri ve okul gibi kapalı topluluklarda insidansı yüksektir. Orak hücreli anemi ve hemoglobinopatisi olanların mikoplazma enfeksiyonlarına yakalanma riski fazladır. Sıklıkla sonbahar ve kış aylarında olmak üzere yıl boyu sporadik olarak pnömoni etkenidir. İnkübasyon süresi 2-3 haftadır. Akut hastalık sonrası kalıcı immünite gelişmez ve enfeksiyon tekrarlayabilir (17, 18).

M.pneumoniae infekte sekresyonlardaki adezinleri ile solunum yollarının silial epitel hücrelerine tutunur. Konak hücrelerine ve epitele penetre olmaz. Müköz membran yüzeyinde ekstrasellüler olarak çoğalır. *M.pneumoniae* oluşturduğu hidrojen peroksit ve süperoksit anyon ile solunum yolları hücrelerinde ve eritrositlerde direkt hasar oluşturur. Konak hücre reseptörleri ve mikroorganizmanın oluşturduğu kompleksler otoantikörlerin gelişmesinden sorumludur Hastalığın seyri sırasında eritrosit yüzeyindeki I antijenine karşı oligoklonal IgM yapısında soğuk aglutininler gelişir ve +4 °C'de mikoplazmanın eritrositlere yapışması ile soğuk aglutinasyon (SA) ortaya çıkar (18).

Hastalarda ilk belirti boğaz ağrısı iken en önemli şikayet kuru öksürüktür. Bazı olgularda ise balgam çıkartımı olabilir. Hemoptizi nadirdir. Klasik semptom ve bulgular, düşük dereceli ateş, inatçı öksürük, pulmoner infiltrat ve normal beyaz küre sayısıdır. Akciğerlerde oskültasyon ve perküsyon bulgusu olmayabilir veya ilk semptomlardan günlerce sonra ral ve ronkus duyulmaya başlayabilir. Plörezi ve plevral effüzyon mikoplazma infeksiyonu tanısından uzaklaştıran bulgulardır. Hastalarda kusma, ishal gibi gastrointestinal sistem bulguları sık görülmez. Klinik olarak mikoplazma pnömonilerinin ancak % 2-5'i hastaneye yatmayı gerektirecek kadar ağırdır. Antimikrobiyal tedavi verilmeyen olgularda hastalık 10-14 günde kendiliğinden iyileşebilir. Konvelesan dönem uzun sürebilir (4, 18).

Nadir komplikasyonları akciğer absesi, lobar konsolidasyon, solunum yetmezliği ve erişkin respiratuar distress sendromudur. Akciğer dışı komplikasyonlar ise; santral sinir sistemi tutulumu, perikardit, Steven Johnson sendromu, morbiliform deri döküntüsü, eritema multiforme, eritema nodozum, Raynaud fenomeni ve otoimmün hemolitik anemidir (18).

İnfeksiyon genellikle tek taraflıdır, özellikle sağda ve alt loblardadır. İnfiltrasyon diffüz retikülönodüler veya interstisyel olabilir. İnfiltrasyon hiler bölgeden tabana doğru yayılım gösterir. % 25 olguda bilateral hiler tutulum sonucu kelebek görünümünde infiltrasyon saptanır. Klinik tablo iyileşmesine rağmen radyolojik bulgularda ilerleme kaydedilebilir. Üst lob tutulumu ve plevral effüzyon nadirdir. Kaviteasyon mikoplazma pnömonisinin bulgusu değildir (18).

Laboratuvar tanısında kültür, seroloji, antijen ve nükleik asit saptama yöntemleri kullanılmaktadır.

Bu ajanın kültürü yapılabilir, ancak zor, nispeten duyarsız ve zaman alıcı olması nedeniyle birçok laboratuvar tarafından rutin olarak önerilmemektedir. *M.pneumonia*, sıvı ortamda inkübasyonundan 7-10 gün sonra solunum sekresyonları, balgam, boğaz sürüntüsü gibi örneklerden izole edilebilir. İnfeksiyonu takiben aylarca boğazda asemptomatik olarak kalabilmesi nedeniyle *M.pneumoniae*'nin balgam ve boğaz örneklerinden izolasyonu her zaman akut infeksiyonu göstermemektedir (4, 32).

Moleküler biyolojik yöntemlerin ise pahalı ve ekipman gerektirici olmaları nedeniyle, mikoplazmaların rutin laboratuvar tanısında en sık başvurulan yöntem serolojidir (4, 28). Serolojik yöntemlerle saptanan antikorlar akut veya geçirilmiş infeksiyonu gösterebilir. Primer infeksiyonda IgM cinsi spesifik antikorlar semptomların başlamasından yaklaşık 7 gün sonra saptanmaya başlanır ve 2-3 hafta sonra maksimum düzeye ulaşırlar. IgG antikorları 2. hafta başlarında yükselmeye başlar. IgA antikorları da 2. haftada IgM antikorları ile birlikte yükselmektedir ve serumdan en hızlı kaybolan antikorların IgA olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle akut infeksiyonun iyi bir göstergesi olacağı ileri sürülmektedir (4).

Reinfeksiyonlarda IgM cinsi antikorlar genellikle yoktur. Bu akut ve konvelesan döneme ait çift serum örneğinde IgG cinsi antikor titresinde dört kat artışı göstermek gerekmektedir. Ancak hastalığın başlangıçta hafif olması nedeniyle hastalar genellikle klinisyene geç başvururlar ve bu dönemde IgG antikor yüksek titrede pozitifdir. Bu nedenle 4 kat artış gözlenmeyebilir. Tek serum örneğinde yüksek titrasyonda pozitifliğin gösterilmesi de akut hastalık tanısı koydurur. Reinfeksiyonlarda tek serum örneğinde IgA ölçümünün de tanıda kullanılabileceği bildirilmiştir (4, 32).

Soğuk hemaglutinasyona yol açan soğuk hemaglutininler, infeksiyonun akut döneminde % 30-70 olguda 2-3 hafta içinde pozitifleşir ve 2-3 ayda kaybolur. Klinik olarak *M.pneumoniae* infeksiyonu düşünülen olgularda yüksek düzeyde (>1:40) pozitiflik anlamlıdır. Duyarlılığı ve özgüllüğü az olan bir yöntemdir. EBV, CMV, adenovirus, RSV, kabakulak virüsü, influenza virüsü ile oluşan solunum yolu infeksiyonlarında, kollajen doku hastalıklarında, miyelom, lenfoma ve tropikal hastalıklarda yalancı pozitiflik verebilir. Bu testin basitçe uygulanabilen şeklinde antikoagülanlı tüpe alınan 1 ml hasta kanı 4°C'de tutularak makroskopik aglutinasyon araştırılır. Tekrar 37°C'ye ısıtıldığında aglutinasyon kaybolur. Dakikalar içinde sonuç veren bir testtir (18). Tüp aglutinasyonu ise

daha özgül ve duyarlıdır. *M.pneumoniae* tanısında kullanılan testler Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3: *M.pneumoniae* için tanısal testler

Test	Örnek	Duyarlılık %	Özgüllük %	Gerekli zaman	Yorum
Kültür	Balgam, BAL sıvısı	> 90	50-90	7-10 gün	Selektif besiyeri, nonspesifik, tiplendirme için DNA probu
Seroloji					Çift serum örneği,
KB	Serum	75-80	80-90	4-9 hafta	Yalnız konvelesan; >1:64
SA	Serum	33-75	< 50	2-6 hafta	Anti IgM antikor non spesifik, anti I antikorlar kollojen doku hastalığında (+)
PCR	Balgam, BAL sıvısı, NFA	95	95-99	2 gün	Ticari olarak kısıtlı

KB testi, duyarlı, ancak uygulanması güç bir test olup epidemiyolojik çalışmalar için uygundur. Spesifitesi % 95, sensitivitesi % 80-90 olan testin yalancı pozitifliğin sık olması ve antikor titresinin 5-9 yıl pozitif kalabilmesi nedeniyle tanı değeri düşüktür (31).

ELISA (Enzim Linked İmmünsorbent Asey), spesifik IgM ve IgG'yi birlikte veya ayrı ayrı saptayabilmektedir. IgM saptamada "m-capture" ELISA yöntemiyle romatoid faktöre bağlı yalancı pozitiflik sorunu çözümlenmiştir (32).

Gerek primer infeksiyonda gerekse reinfeksiyonda, serolojik tanı semptomların başlamasından bir hafta sonraya kadar koyulamamaktadır. Bu sebeple hızlı tanı yöntemleri arayışı içinde İF yöntemle monoklonal antikor kullanarak antijen saptanması, DNA problemleri ile hibridizasyon ve son yıllarda PCR gibi direkt tanı yöntemleri kullanıma girmiştir.

Boğaz salgısı ve NFA karşılaştırıldığında, *M.pneumoniae*, infeksiyonu tanısında boğaz salgısının daha uygun olduğu saptanmıştır. NFA'da her zaman yeterli bakterinin olmadığı görülmüştür (32).

Mikoplazma, hücre duvarının olmaması nedeniyle beta-laktam antibiyotiklerden etkilenmemektedir. Makrolidler, tetrasiklin ve aminoglikozidler, kinolonlar mikoplazmalara duyarlı olan antibiyotiklerdir.

Klamidya Pnömonisi

İnsan sağlığı için önemli mikroorganizmalar olan klamidya cinsindeki bakteriler *C.trachomatis*, *C.psittaci* ve *C.pneumoniae* olmak üzere üç ayrı türe dağılmış bulunmaktadır. Son yıllarda hayvanlardan izole edilen *C.pecorum* dördüncü tür olarak sınıflandırmada yer almaktadır (33).

C.trachomatis, ilk defa 1957 yılında trahomlu hastaların konjunktiva kazıntılarının ekildiği embriyonlu yumurtanın sarı kesesinde üretilmiştir. Daha sonra 1965'de hücre kültürü, 1970 yılında mikroimmünfloresan (MİF) yöntemi, 1990'lı yıllardan sonra da ELISA, direkt floresan antikör yöntemleri, PCR ve LCR (ligaz zincir reaksiyonu) gibi teknikler tanıda kullanılmıştır (34).

Klamidyalar ATP (adenozin trifosfat) ve GTP (guanozin trifosfat) sentezleyememeleri nedeniyle zorunlu hücre içi parazitlerdir. Bir çok özellikleri ile büyük virüslere benzerlerse de Gram negatif bakterilere benzer iç ve dış membrana sahiptirler. Hem DNA hem de RNA (ribonükleik asit) içermeleri ile virüslardan ayrılırlar. Bakterilere benzer şekilde ortadan ikiye bölünerek çoğalırlar. Hareketsiz olup iki farklı yaşam siklusu gösteren hücre içi patojenlerdir. Bazı antibiyotiklere duyarlıdırlar. Bu mikroorganizmalar antijenik yapıları, oluşturdukları hastalık cinsi, inklüzyon cisimciklerinin morfolojisi ve glikojen içeriği, antibiyotik ve sulfonamidlere duyarlılık ve DNA baz Guanin + Sitozin içerik özelliklerine göre türlere ayrılmaktadırlar.

Klamidyalardan konak hücreyi infekte eden şekline "**elementer cisimcik (EB)**", hücre içinde gelişim gösteren ve inklüzyon oluşturan yapıya ise "**retiküler cisimcik**" adı verilmektedir. **EB** infeksiyöz olup boyutları yaklaşık 0.3 cm (300-400 nm) çapında, oldukça sağlam ve parçalanmaya dirençli bir yapı içermektedir. Bunun nedeni dış membranda bulunan proteinlerdeki disülfid bağlarıdır. Retiküler cisimcikler ise 0.8-1.2 mikron (800-1200 nm) çapındadırlar ve infeksiyöz değildirler. Bu şekil metabolik olarak aktiftir ve çoğalmakta olan klamidya şeklindedir. Bu arada her iki yapı arasında gelişme gösteren "**ara cisimcikler**"e de rastlamak mümkündür.

Klamidyalardan gruba özel lipopolisakkarit ve türe/tipe özel MOMP (Major Outer Membrane Protein) antijenleri vardır. Bazı bakteriler ile çapraz reaksiyon oluşturan ancak serolojik tanıyı etkilemeyen lipopolisakkarit antijenleri kompleman tespit edici özelliği ile KB antijeni olarak bilinmektedir. Isıya dayanıklı olup klamidya ile infekte dokulardan çoğaltılarak elde edilebilir. MOMP ise türe/tipe özgül antijenleri içermektedir.

Klamidyalar çok özel bir üreme siklusu gösterirler. EB genellikle duyarlı hücrelerin mikrovililerine tutunarak aktif olarak hücre içerisine girer. Sitoplazmik fagozom içerisine yerleşen klamidya ikiye bölünerek çoğalmaya başlar. Çoğalma 48-72 saat devam eder ve yeni oluşan klamidyalarda hücre parçalanması ile salınırlar.

Chlamydia pneumoniae

C.pneumoniae ilk defa 1965 yılında Tayvan'da bir çocuğun konjunktivasında izole edilmiştir (TW-183), 1986 yılında ise akut solunum yolu infeksiyonu olan çocuklardan izole edilmiş ve *C.psittaci* TWAR (TaiWan, Akut Respiratory) adını almıştır. Daha sonra diğer klamidyalardan farklı özelliklere sahip olması nedeniyle ayrı bir tür olarak kabul edilmiştir.

C.pneumoniae diğer klamidyalarda % 10'dan az DNA homolojisi vardır. *C.pneumoniae* armut şeklinde EB'ye sahip olması, glikojen içermemesi ve sulfonamidlere dirençli olması ile diğer klamidyalardan ayrılır.

Atipik pnömoninin en sık ikinci nedenidir. Toplumda kazanılmış pnömonilerin % 5-15' inden sorumludur. Bronşitlerin ise % 5'inde izole edilmiştir. İmmünsupressif hastaların pnömonilerinde de % 10 oranında sorumludur (31, 35, 36). Salgınlara neden olabilir ve kapalı toplumlarda salgınlar 6 ay kadar sürebilir. 4 yılda bir insidansında tekrarlayan değişiklikler olabilir. Serolojik çalışmalarda erişkinlerin % 60'ında antikor pozitifliği belirlenmiştir. Sadece insanlarda infeksiyon etkenidir, ara konakçısı yoktur. İnsandan insana solunum yolu sekresyonları ile bulaşır. Aile içi bulaşma olabilir de sıklıkla bulaşma ev dışındadır. Asemptomatik kişiler de hastalığın bulaştırılmasında rol oynar.

Akut infeksiyon sıklıkla asemptomatik seyreder veya hafif semptomlarla geçebilir. Hastalıkta ilk bulgu boğaz ağrısı ve ses kısıklığı ile birlikte farenjit, düşük dereceli ateş görülebilir. Başlangıçtan günlerce sonra kuru öksürük ortaya çıkar. Öksürüğün geç ortaya çıkması hastalığa bifazik görünüm kazandırır ve başlangıçtaki farenjiti, 2-3 hafta sonra bronşit ve pnömoni takip eder. Fizik muayenede farengeal eritem, akciğerlerde ronküs ve ral saptanabilir. Olguların 1/3'ünde mental değişiklik olabilir. Hastalık hastane dışında tedavi edilebilir. Nadiren hastaneye yatışı gerektirir. Bununla birlikte antibiyotik tedavisine rağmen semptomların kaybolması zaman alır, öksürük ve halsizlik haftalarca sürebilir.

C.pneumoniae'da akciğer infeksiyonları dışında bronşit, sarkoidoz, ensefalit, Guillain-Barre sendromu, artrit, eritema nodozum rapor edilmiş, koroner arter hastalığı ile arasında da ilişki olduğu bildirilmiştir

Klamidyalar makrofajlar içerisinde çoğalırlar ve asemptomatik olarak uzun yıllar kalabilirler. İmmünoşüpresyon halinde veya birlikte bir infeksiyon varlığında reaktif olurlar. Kronik, rekürren ve latent infeksiyon başlıca klinik şekilleridir.

Olguların % 30'dan azında lökositoz görülür. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) artar. Akciğerlerde tek taraflı ve bir lobda subsegmental veya segmental infiltrasyon belirgindir. Şiddetli seyreden infeksiyonda birden fazla lezyon veya iki akciğerin tutulumu görülebilir. İnfiltrasyon hızla kaybolur. Bazen yaşlı hastalarda minimal plevral effüzyon görülebilir.

Laboratuvar tanısı, genellikle, organizmanın izolasyonu, serolojik titrelerde artış, antijen belirleme veya PCR'a bağlıdır (37).

C.pneumonia'nın zor üreyen mikroorganizma olması nedeniyle muayene maddelerinden izolasyonu oldukça güçtür ve doku kültürü gerekir. İzolasyon amacıyla nazofarengeal sürüntü ve BAL sıvısından alınan hücreler McCoy, HEp-2, HL hücrelerinde üretilebilir (31). *C.pneumoniae*'nin izolasyonunda muayene maddesinin alındığı bölgenin yeri önem taşımaktadır. Trakea ve/veya bronşlardan alınan aspiratlı örneklerde ya da biyopsi materyalinde *C.pneumonia*'nın izolasyon şansı, boğaz salgısından alınan örneğe göre oldukça yüksektir. En iyi örnek NFA'dır (31). Boğaz sürüntü örneklerinde çok sayıda epitel hücrelerinin bulunması izolasyon şansını artırmaktadır. Alınan örnek aynı gün değerlendirilemeyecekse -70°C 'de dondurularak saklanabilir (37). Serolojik olarak tanı konulan hastaların % 50-75' inde kültür pozitifliği söz konusudur.

C.pneumonia'nın serolojik tanısında "altın standard" olarak kabul edilen test MİF testidir (31, 35). Bu test, ile türe spesifik IgM, IgG ve IgA sınıfı antikorlar saptanmaktadır. MİF testi yapılırken her üç sınıf antikorun da ayrı ayrı araştırılması gerekmekte ve bu durum infeksiyonun klinik seyri hakkında ayrıntılı bilgi vermektedir. Bu testte, hastanın yaşına bağlı olarak artış gösteren, romatoid faktörün neden olduğu yalancı IgM pozitifliği olabilir. Hastanın infeksiyonu ilk kez geçirip geçirmediğinin bilinmesi, daha önce geçirilmiş bir infeksiyon söz konusu ise nüks veya reinfeksiyon durumunun araştırılması ayrıca önem taşımaktadır. MİF antikor titresinde dört kat artış ya da 1:16 ve üzerindeki IgM MİF değeri veya 1:512 ve üzerindeki MİF IgG antikor değeri akut infeksiyon

göstergesidir. Hastalık başladıktan sonra yaklaşık 3-4 hafta içinde IgM, 6-8 hafta sonra ise IgG sınıfı antikorlar oluşmaktadır. Reinfeksiyonlarda IgM antikorları oluşmayabilir, ancak IgG titresinde yükselme saptanmaktadır (33). MİF testinin spesifitesi % 90-99, sensitivitesi % 70-90'dır (31, 35).

KB testinde antikor titresinde 4 kat artış veya tek ölçümde 1:64 antikor titresinde tanıya yardımcıdır. KB testi ile klamidyalar arasında tip ayrımı yapılamaz ve testin sensitivitesi özellikle yaşlılarda düşüktür. Reinfeksiyonda KB testi negatiftir (35).

Klamidya antijenlerinin saptanması ve nükleik asit problemleri tanıya diğer bir yolu oluşturmaktadır. Ticari olarak birçok İFA kiti mevcuttur. Bu testin genel prensipleri aynı olmasına rağmen özgüllüğü bazen değişmektedir. Yöntemde sitolojik preparat hazırlanır ve floreseinle işaretli monoklonal antikorla boyanır. Floresan mikroskopu altında incelendiğinde EB'ler elma yeşili renkli noktalar halinde saptanır. Testin özgüllüğü kullanılan monoklonal antikorun özgüllüğüne bağlıdır. Tecrübeli kişiler tarafından test uygulandığında duyarlılık % 90'a ulaşır. Testin özgüllüğü ise % 98 ve üzerindedir (35).

Enzim İmmünoassay (EİA) testi çözünebilir antijenik komponentlerin immünokimyasal olarak saptanması esasına dayanan bir yöntem olup İF yöntemiyle aynı özgüllük ve duyarlılığa sahiptir (38). Nükleik asit problemleri şu anda gelişmekte olup çok yakında ticari olarak var olacaktır. Özellikle belirli tipe özgül problemler kullanılarak klamidyalar saptanabilmektedir.

PCR yöntemiyle muayene maddelerinde yaklaşık 10^{16} g klamidya DNA'sı saptanabilir ki, bu da bir klamidya EB'ye eşdeğerdur. Muayene maddesinde çok düşük sayıda bulunan genetik materyali enzim ve uygun seçilmiş primerler yardımıyla saptanabilir hale getiren PCR, hücre kültürüne alternatif olarak sunulmaktadır. Testin spesifitesi % 99, sensitivitesi % 80-90'dır (35, 38) (Tablo 4).

Tablo 4: *C.pneumoniae* için tanısal testler

Test	Örnek	Duyarlılık %	Özgüllük %	Gerekli zaman	Yorum
Kültür	NFA	50-90		6 gün	İn vitro kültürü gerekli, özel transport besiyeri
Seroloji MİF	Serum	50-90	Bilinmiyor	4-6 hafta	Çift serumda 4 kat artış, tek örnekte IgM >1:64; IgG > 1:512
KB	Serum	30-40	< 50	4-6 hafta	Diğerleriyle çapraz reaksiyon
PCR	NFA, BAL	95	95-99	2 gün	Ticari olarak kısıtlı

Klamidyal infeksiyonlar diğerk infeksiyon etkenleriyle beraber mikst infeksiyon yapabilir. Özellikle immünsupressif hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, *C.pneumoniae* ile beraber respiratuar virüsler ve *Pneumocystis carinii* tespit edilmiştir (% 16.6) (31).

C.pneumoniae tetrasiklin ve eritromisine duyarlıdır. Yan etkileri daha az, biyoyararlanımı eritromisine göre daha yüksek doku uygunluğu ve yarılanına ömrü uzun yeni makrolidler ve azalidler geliştirilmiş ve tedavide başarılı bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Tedavi süresi 14 gündür (4).

Chlamydia psittaci

C.psittaci, psittakoz etkenidir. Papağan ve benzeri kuşlar ile evcil hayvanlar infeksiyon kaynağıdır. Olguların çoğunda kuşlarla veya evcil hayvanlarla temas hikayesi vardır. Hem sağlıklı hem de hastalıklı kuşlar bulaştırıcılıktan sorumludur. Özellikle hayvan bakıcıları ve veterinerlerde infeksiyon sıktır. Direkt temas veya aerosolizasyon ile bulaşma olur. Diğerk atipik pnömonilere göre daha seyrek görülür. Sporadik veya salgın şeklinde infeksiyona neden olur.

İnkübasyon süresi 5-15 gün olan hastalık, sinsiz veya ani başlamakta ve klinik tablo belirtisiz infeksiyondan, öldürücü sistemik hastalığa kadar değışen özellikte olabilmektedir. Viral infeksiyonlar, infeksiyöz mononükleoz ve tifo gibi hastalıkları taklit edebilir. Ateş, baş ağrısı ve kuru öksürük ile birlikte atipik pnömoni bulguları olabilir. Ciddi akciğerk dışı tutulum yapabilir.

Fizik muayenede ateş, farengeal eritem, ral, hepatosplenomegali, adenopati, somnolans, relatif bradikardi ve damakta peteşi saptanabilir. Mikroorganizma perikardit, miyokardit, endokardite neden olabilir. İnfeksiyonun seyri sırasında hepatit gelişebilir. Diğerk klinik şekilleri, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), artrit, anemi, kranial sinir paralizisi, menenjit, ensefalit, pankreatit, akut glomerülonefrit, tiroidittir. Dermatolojik bulgular ise vücutta basmakla solan pembe makülopapüler döküntü (Horder's spot), eritem, ürtiker ve splinter hemorajidir.

Normal lökosit sayısı ile konvelesan dönemde eozinofili görülebilir. Olguların % 70'inde karaciğerk fonksiyonlarında bozulma, sıklıkla tek akciğerk lobunda konsolidasyon görülür. Atelektazi ile birlikte segmental veya lobar konsolidasyon, hiler dolgunluk veya

homojen buzlu cam görünümü olabilir. Radyolojik bulguların rezolüsyonu, ortalama 6 hafta kadar uzun sürer

C.psittaci'nin kandan ve balgamdan izolasyonu oldukça güçtür. Farelere inokülasyon, embriyonlu yumurtanın sarı kesesine ekim ve hücre kültürü ile izolasyonu mümkündür. Serolojik tanıda, genellikle MİF testi ve KB testi kullanılmaktadır. Hasta serumlarında saptanan 1/64 veya daha yüksek antikor titresi tanı için önem taşımaktadır (33).

C.psittaci tanısında, etkeni muayene maddelerinde saptayan antijen tayin yöntemleri olarak EIA ve DİF testleri de kullanılmaktadır. Çapraz reaksiyon görülebilmektedir. KB testinde >1:32 titrede pozitiflik veya titrede 4 kat artış psittakoz lehinedir. KB testi cinse spesifik olduğundan diğer klamidyalardan ayrımı sağlamamaktadır.

C.psittaci'de tetrasiklin veya doksisisiklin 10-21 gün süreyle kullanılmalıdır. Eritromisin alternatifidir. Olguların çoğu tedaviye 24 saatte yanıt verir. Kısa süreli tedavi uygulanması halinde relaps gelişebilir.

Chlamydia trachomatis

C.trachomatis'in neden olduğu pnömoni, yeni doğan döneminde, infekte annelerden doğan çocukların % 11-20'sinde gelişir. Çocuklarda nazal obstrüksiyon veya burun akıntısı ve taşikardi bulguları ilk sekiz hafta içinde ortaya çıkar. Ateş genellikle görülmez, konjunktivit, takipne, ve paroksizmal öksürük diğer klinik belirtilerdir. Tedavi edilmeyen olgularda hastalık haftalarca sürebilir. Yaşamın ilk altı ayında klamidya pnömonisi geçiren çocukların ilerde daha sık obstrüktif akciğer hastalığı ve astmaya yakalandığı bildirilmiştir (39).

Eozinofili, arteriyel hipoksemi ve serum immünglobulinlerinde yükseklik karakteristik laboratuvar bulgularıdır. Nazofarengeal sürüntüden etken izole edilebilir. Antiklamidyal IgM antikorları hastalıkta pozitiftir. Akciğer grafisinde havalanma artışı ile birlikte bilateral interstisiyel infiltrasyon görülür.

Atipik pnömoni etkeni olarak *C.trachomatis* araştırmalarında muayene maddeleri (nazofarinksten alınan sürüntüler, bronkoalveolar lavaj sıvısı veya bu bölgelerden alınan biyopsi materyali) uygun tanı yöntemleri ile (ürogenital sistem infeksiyonlarında kullanılan testlere adapte edilerek) incelenmekte ve atipik pnömoni etkeninin *C.trachomatis* olup

olmadığı araştırılmaktadır. Bu amaçla etkenin hücre kültürü kullanılarak izolasyonu, İF yöntem, EİA, MİF ve PCR sayılabilir (39). MİF klamidya cinsinden her üç türe ait antijenlere karşı antikorları belirlediğinden bir hasta serumuyla aynı anda hangi etken/etkenlerle infeksiyon oluştuğunun saptamasına imkan sağlamaktadır. *C.trachomatis*'e yönelik serolojik çalışmalar *C.pneumoniae* ile çapraz reaksiyon verebilir (40).

C.trachomatis tedavisinde *C.pneumoniae*'deki rejim uygulanmaktadır. Alternatif tedavi olarak ofloksasin önerilmektedir. *C.pneumoniae*'nin dirençli olduğu sulfonamidlerden sulfisokzazol de önerilen diğer antibiyotiktir. Kinolonlardan ofloksasinin klamidya infeksiyonlarına en etkili ajan olduğu bildirilmiştir (39).

Legionella pneumophila (Lejyoner hastalığı)

İlk epidemik lejyonella pnömonisi 1976 yılında Philadelphia' da saptanmıştır. Legionellaceae ailesinde 30 tür ve 50'den fazla serogrup vardır. *L.pneumophila* aerob, Gram negatif kokobasil, yavaş üreyen ve izole edilmesi için özel besi yeri olan Buffered Charcoal Yeast Extract (BCYE) agar gerektiren bir mikroorganizmadır. Etken, % 2-5 CO₂'li ortamda iyi ürer. Sporsuz ve kapsülsüzdür. Kolonileri 3-5 günde görülür, 1-4 mm çapında, kenarları düzgün, yuvarlak, konveks ve gri renklidirler (41).

Bakteri doğal ortamda, soğuk ve sıcak su kaynaklarında bulunur ve 40-50 °C' de iyi ürer. *L. pneumophila* aerosolizasyon ve aspirasyon ile bulaşır, hava soğutma sistemleri, su kuleleri, su tankları ve su ısıtıcıları salgınların ortaya çıkmasında etkilidir. Nozokomiyal lejyonella infeksiyonları, kontamine suların nazogastrik irrigasyonda veya solunum aygıtlarının temizliğinde kullanılması ile görülebilir. Lejyonella salgınları özellikle yaz aylarında siktir (41).

L.pneumophila'nın 14 serogrubu mevcuttur. Başta serogrup 1 olmak üzere serogrup 4 ve 6 infeksiyonlardan ensik sorumlu serotiplerdir (42). Toplum kökenli ve nozokomiyal pnömoni nedeni olarak görülme oranı % 9.6-40 arasında bildirilmiştir (43). Ülkemizde de tüm pnömoniler arasında % 5-10 sıklıkta olduğu bildirilmektedir (41). Tüm yaş gruplarında infeksiyon görülebilirse de çocuklarda nadirdir. Hastalık özellikle yaşlılarda ve immün yetmezlikli hastalarda şiddetli seyredir. Sitostatik veya streoid tedavisi alanlar, malignensiler (hematolojik, akciğer), hemodializ hastaları, diabetikler, kronik akciğer

hastalığı olanlar, alkolikler, sigara içenler, transplant hastaları ve AIDS'li hastalar diğer riskli kişilerdir (44).

Lejyonella solunum sistemine hava yolu veya aspirasyon ile alınır. Akciğerlerde polimorfonükleer lökositler ve monositler tarafından fagosite edilir. Fagolizozom füzyonunun inhibe ederek monosit ve alveoler makrofajlar içerisinde yaşamını sürdürebilir. Akciğerlerde karakteristik olarak nötrofil ve makrofaj eksudasyonu ile birlikte, fibrinopürülan multifokal pnömoniye neden olur. Diffüz alveoler hasar ve hyalin membran oluşumu görülür.

İnkübasyon süresi 2-10 gündür. Hastalık halsizlik, güçsüzlük, baş ağrısı ve kas ağrısı gibi nonspesifik semptomlarla ani başlar. Olguların % 90'ında öksürük vardır. Başlangıçta kuru olan öksürük zamanla pürülan balgam çıkarımı ile birlikte olur. Üşüme, titreme ile birlikte yükselen ateş (39-40°C) ve relatif bradikardi (diskordans) görülür. 1/3 olguda göğüs ağrısı, nefes darlığı ve hemoptizi olur.

Hastalığın başlangıcında akciğerlerde ral, ronkus ve konsolidasyon bulguları mevcuttur. Hastalık fulminan seyir gösterebilir. % 20 olguda bakteriyemi görülür. Diğer pnömonilere göre akciğer dışı bulgular daha siktir. Gastrointestinal sistem semptom ve bulguları belirgindir. Karın ağrısı ve ishal ensık görülen (% 50) gastrointestinal sistem bulgularıdır. Konfüzyon, letarji, depresyon, halusinasyon, deliryum ve amnezi % 20-75 olguda bildirilmiştir. DİK, trombositopeni, nöropati ve hepatik yetmezlik gelişebilir. Bir çok hastada hafif ve geçici serum transaminaz yüksekliği görülür. Seyrek olarak hipofosfatemi ve uygunsuz antidiüretik hormon salınımına sekonder hiponatremi gelişebilir (45). Diğer pnömonilere göre hiponatremi daha siktir. Lejyoner hastalığı hamilelerde ağır progresyon gösterir ve multiorgan tutulumu olur. İmmün süprese hastalardaki akciğer dışı bulgular; sellülit, sinüzit, pankreatit, endokardit, perikardit ve piyelonefriti içerir. Birlikte bir başka mikroorganizmanın neden olduğu pulmoner veya sistemik infeksiyon tanı karmaşasına yol açabilir. Birden çok etkenle infeksiyon, olguların % 5-10'unda görülür. Mortalite oranı % 5-45 arasında bildirilmiştir (8).

Hastanede gelişen atipik pnömoni olgularında lejyonella düşünülmelidir. Hastaların çoğunda görülen akciğer dışı bulgular altta yatan hastalığa bağlı olabileceğinden, nozokomiyal pnömonili hastalarda, beta-laktam antibiyotik tedavisine yanıtızsızlık, ateş-nabız uyumsuzluğu, transaminaz düzeyinde yükselme, hiponatremi Lejyoner hastalığını gösteren ipuçlarıdır.

Balgamın Gram boyamasında çok sayıda nötrofil olmasına rağmen mikroorganizma görülmemesi atipik pnömoni lehinedir. Lejyonella türleri solunum yolu sekresyonları ve akciğer biopsi materyalinin selektif vankomisin, ve polimiksin eklenmiş BCYE agara ekilmesi ile üretilebilir. Kültürün spesifitesi % 100'dür, fakat sensitivitesi. % 50-80' dir (46). Dezavantajı üremenin saptanabilmesi için 2-10 gün gerekmesidir. Bu nedenle Lejyoner hastalığı tanısında sıklıkla serolojik testler kullanılmaktadır, fakat antikorların serumda saptanabilir düzeye gelmesi için 6-8 haftalık bir süre gereklidir. İmmünfloresan antikor (İFA) yöntemi ile *L.pneumophila* serogrup 1'e karşı antikor titresinde 4 kat artış tanı koydurucudur. Bir defa ölçülmüş (1:256) antikor titresi de Lejyoner hastalığı lehinedir. Testin spesifitesi % 96, sensitivitesi % 60-80'dir. Sensitiviteyi artırmak için 4-6 antijen birlikte kullanılabilir.

Balgam ve BAL sıvısında İF yöntem ile lejyonella gösterilebilir (43). Duyarlılığı, kültürünkenden düşüktür, çünkü kolayca görünür olabilmesi için çok sayıda organizma gerekmektedir. İF metotta, monoklonal antikor kullanılması, poliklonal kullanılmasına göre daha üstün bulunmuştur ve diğer bakterilerle yalancı çapraz pozitifliği az görülmüştür (46). Lejyoner hastalığı tanısında radioimmünoassay (RIA) ve poliklonal ELISA yöntemleri ile idrarda antijen aranabilir, testin spesifitesi (% 99) ve sensitivitesi (% 80-90) iyi olmasına rağmen sadece serogrup 1 antijeni saptanabilir ve negatif test Lejyoner hastalığının olmadığını göstermez. İdrarla antijen atılmasının uzun süreli olması nedeni ile relaps ve reinfeksiyon tanımlanamaz. PCR, balgam, BAL sıvısı ve akciğer biopsisinde lejyonella saptayabilen diğer bir yöntemdir (41) (Tablo 5).

Tablo 5: Lejyonella pnömonisinin laboratuvar tanısı

Test	Örnek	Duyarlılık %	Özgüllük %	Gerekli zaman	Yorum
Kültür	Balgam, BAL,	75-90	100		Selektiv besiyeri, antibiyotik kullanımı sensitiviteyi düşürür
	Akciğer biyopsisi	90-99	100		
	Kan	10-30	100	2-7 gün	
Gram inceleme	Balgam	değişken	özgül değil	15 dak	En kolay ve ucuz yöntem
Seroloji					Çift serum gerekir,
İFA	Serum	75	95-99	6-9 hafta	serogrup 1 için sensitif
İF (antijen)	Balgam, BAL	25-75	95-99		Serogrup 1 sensitif,
	Akciğer biyopsi	80-90	99	1 gün	<i>Bordetella pertusis</i> ile çapraz reaksiyon
PCR	İdrar	80-90	99	1 gün	
	Balgam, BAL sıvısı, NFA	> 90	> 90	2 gün	Ticari olarak kısıtlı

Patognomonik radyolojik bulgusu yoktur. Başlangıçta tek taraflı yama tarzında görülen infiltrasyon hızla çift taraflı asimetric konsolidasyona ilerler. Sıklıkla alt loblar tutulur. Nodüler lezyonlar ve diffüz alveoler görünüm olabilir (45). Kortikosteroid tedavisi alanlar ve immünsüprese kişilerde kavitasyon ve abse gelişebilir. % 30 olguda hafif plevral effüzyon saptanır. Antibiyotik tedavisine rağmen infiltrasyonlarda ilerleme sıktır ve radyolojik olarak infiltrasyonların kaybolması uzun sürer. % 30-40 olguda infiltrasyonun 3 ay veya daha uzun sürebileceği bildirilmiştir.

L.pneumophila, intrasellüler çoğalan bir mikroorganizma olması nedeniyle intrasellüler etkili antibiyotiklerin tedavide kullanılması gerekir. Bu amaçla makrolidler ve tetrasiklin kullanılabilir. Penisilin, sefalosporinler ve aminoglikozidler lejyonellaya etkisizdir. Lejyoner hastalığı düşünüldüğünde ampirik tedavi başlanmalıdır. Eritromisin ilk seçenektir. Yeni makrolidler de aynı etkinliktedir. Klinik yanıt 3-5 günde görülür. İmmün süpresyon halinde, şiddetli olgularda ve multilober tutulumda tedaviye rifampisin eklenebilir. Tedavi süresi 3 haftadır. Kısa süreli ve düşük doz uygulanan tedavi rejimlerinde relaps sıktır. Diğer alternatif antibiyotikler kotrimaksazol, doksisisiklin ve siprofloksasindir. Siklosporin tedavisi alan organ transplantlı hastalarda kinolonlar siklosporinle etkileşmemeleri nedeniyle önerilir. Nozokomiyal atipik pnömoni olgularının tedavisinde de eritromisin veya tetrasiklinler kullanılır.

VİRAL AJANLAR

Respiratuar sinsityal virus

RSV, Paramyxoviridae ailesinde yer alan pneumovirus alt ailesinin bir üyesidir. İlk kez 1956 yılında bir şempanzeden, kısa süre sonra pnömonili bir çocuktan ve Baltimore'da da kruplu ikinci bir çocuktan izole edilmiştir ve karakteristik sinsityal sitopatik etkisi olduğu bildirilmiştir. (23, 30).

Tüm dünyada iki yaşın altındaki bebeklerde pnömoni ve bronşiolitin en önde gelen nedeninin RSV olduğu saptanmıştır (47). Ayrıca RSV'nin bağışıklık yetersizliği olanlarda ve yaşlılarda da önemli bir hastalık etkeni olduğu görülmüştür. (23, 30, 48). Reinfeksiyon yaygındır. Son zamanlarda, başta yaşlılar ve bakım kurumlarında yaşayanlar olmak üzere, alt solunum yolu infeksiyonu olan erişkinlerde RSV giderek daha sık görülmektedir. RSV'ye konjestif kalp yetersizliği (KKY), amfizem/kronik bronşit ya da astım gibi altta

yatan kardiyopulmoner hastalıkları olan kişilerde rastlanması daha olasıdır. Erişkinlerdeki RSV, % 2-20 arasında değişen bir mortaliteyle ciddi bir seyir gösterebilir. Son dört hafta içinde, öksürüğü ya da soğuk algınlığı olan bir kişiyle temas etmiş olmak önemli bir risk faktörüdür.

RSV suşları iki antijenik alt tipe (A ve B) ayrılmıştır. Genellikle alt grup A daha sıklıkla etken olarak elde edilmiştir. RSV'de bulunan F proteininin influenza A virusunda olduğu gibi "antijenik drift" gösterdiği görülmemiştir

Pnömovirüsler paramiksovirüsler gibi hücreye, plazma membranını füzyona uğratmak suretiyle girerler. Penetrasyonu takiben nükleokapsit sitoplazmaya salınır. Transkripsiyon başlar. RSV'nin replikasyonunda tüm olaylar nükleus için içine karışmadan olur (37).

RSV için inkübasyon dönemi genellikle 2-8 gün kadardır. Virüsün bulaşması burun ve gözden olur. Ağızdan bulaşma nadiren görülür. Hastalığın başlangıcında virüs nazofarinkste replike olur. Hastalığın ağırlığı ile virüs atılımı arasında korelasyon vardır ve 3 hafta kadar virüs yayılımı devam edebilir.

Virüs, solunum yolu epitelinin tümü boyunca yayılır. Mekanizması açık değildir, aspire edilen sekresyonlar yolu ile olabilir. Virüs sitoplazmalar arası kurulan köprülerle hücreden hücreye geçebilmektedir. Ancak bu yolun *in vivo* ana mekanizma olmadığı düşünülmektedir. Alt solunum yoluna yayılan virüs bronşiolit ve pnömoniye yol açar. İnfeksiyon sırasında, viremi tanımlanmamıştır.

Sağlam hücresel bağışıklık RSV infeksiyonunun sonlandırılmasında ana rolü oynamaktadır. Ciddi bağışıklık yetersizliği olan hastalar virüsle kalıcı olarak infekte olurlar. Konjenital bir hastalığı, AIDS ya da immünosupresif ilaçlarla tedavi sonucunda bağışıklık yetersizliği olanlarda bu gözlenir.

RSV infeksiyonuna bağlı patoloji, nekroz, sıklıkla bronşolar epitelin proliferasyonu ve silialı epitel hücrelerin harabiyeti şeklinde görülür. Lenfosit, plazma hücreleri ve makrofajlardan oluşan peribronşolar infiltrat ve mukozal epitel hücrelerin arasında lenfosit migrasyonu vardır (49). Submukozal doku ödemlidir. Mukus sekresyonu çok boldur. Bu durum, ufak bronşollerin tıkanmasına ve distal hava yollarının kollapsına ya da amfizemine yol açar. Pnömoni olgularında alveoller arası duvar mononükleer hücre infiltrasyonuna bağlı olarak kalınlaşır ve alveoller sıvı ile dolar. Patogeneizde immünolojik bir komponentin olma olasılığının yanında, patolojinin önemli bir kısmı da olası direkt bir

sitopatolojiye bağlıdır. Tekrarlayan RSV infeksiyonu tüm hayat boyunca devam eder. Daha büyük çocuklarda ve erişkinlerde tekrarlayan bu infeksiyonlar, genellikle üst solunum yolu infeksiyonu ve bazen de trakeobronşit şeklindedir. Genellikle erişkinlerin % 15 gibi ufak bir bölümünde infeksiyon asemptomatiktir. Kemik iliği transplantasyonu yapılan erişkin hastalarda ve lösemililerde ağır seyirli infeksiyonlara yol açar. Yaşlılarda da ağır seyirli olabilir ve yaşlılar evinde salgınlar görülebilmektedir. Gerek hastanelerde kazanılmış solunum yolu infeksiyonlarında gerekse acil servislere toplumda kazanılmış solunum yolu infeksiyonu nedeni ile başvuranlarda, RSV giderek artan oranda saptanmaktadır (30, 47). RSV infeksiyonu yaşlılarda ve altta yatan kronik hastalığı olanlarda sıklıkla bronşit, pnömoni ya da grip benzeri hastalık şeklinde ortaya çıkabilir. RSV infeksiyonunun yaşlı hastalarda pnömoniyeye neden olma olasılığı daha yüksektir. Ateş, produktif öksürük, dispne ve krepitan raller yaygın bulgulardır. RSV ile infekte hastalarda oskültasyon sırasında hışıltı duyulması ve bu hastaların bronkospazm tedavisi görme olasılığı daha fazladır (37, 49). Bakteriyel pnömonili hastalara kıyasla, RSV ile infekte hastalarda öksürük, burun akıntısı, normal lökosit sayısı olasılığı daha fazla, ateş, fizik muayenede krepitan ral duyulması ya da akciğer grafilerinin pnömoni olarak yorumlanması olasılığı daha düşüktür. RSV infeksiyonu tanısı konan hastaların % 40'ının akciğer grafilerinde pulmoner infiltrasyon vardır ve bunların da % 35'i lobar dağılım gösterir. Hastalığın ağır seyrettiği vakalarda, hem birincil viral pnömoni hem de bakteriyel süperinfeksiyondan şüphelenilmelidir.

Üst solunum yolundan virüs izolasyonu, yeni infeksiyonu gösterir, çünkü bu bölgeden atılım genellikle hastalık başladıktan en çok 10-21 gün sonraya kadar devam eder. Çoğu solunum sistemi infeksiyonu etkeni virüs, kısa sürede atıldığından, örnek, erken dönemde özellikle ilk üç gün içinde alınmalıdır. En uygun örnek, nazofarinksten sonda kullanarak aspirasyonla alınmış örnektir. Diğer respiratuar sekresyonlarda da çalışılabilir. Örnek, özel transport besiyerinde ve buz üzerinde mümkün olduğunca çabuk laboratuara gönderilmeli, hemen ekilemiyorsa 24 saat 2-8 °C' da, daha uzun süre bekletmeler için -70° C' da dondurulması gereklidir (50).

Hücre kültüründe üretme, viral infeksiyonların tanısında "altın standart" olarak tanımlanan en duyarlı ve en özgül yöntemdir. Çok labil bir virüs olması nedeniyle ısı değişikliğine fazla maruz kalmadan hücre kültürüne ekilmelidir. pH kontrolü (pH 7.5) ve 4 °C'de saklanması, infektivite kaybını önlemede çok önemlidir (5, 51).

Kültür için sağlanan örnek aynı zamanda antijen tayini için de kullanılabilir. Antijen tayini için İF ve EİA yöntemleri kullanılmaktadır. Monoklonal antikorların kullanıma girmesi ile bu yöntemlerin özgüllük ve duyarlılıkları artmıştır (52). Örnekte mevcut bulunan viral antijenin idantifikasyonu için hastadan alınan örneğe direkt olarak test uygulanır. Yöntem virüsün çoğaltılmasına dayanmadığı için örneğin transportu ve işlemi virüs izolasyonu kadar kritik değildir. Virüs inaktive olduğu halde viral antijenler halen tayin edilebilirler. Ayrıca standart hücre kültürlerinde üremeyen virüslerin de antijenleri viral antijen tayini yöntemleri ile saptanabilir (51, 53). Viral antijen testi, viral kültüre oranla daha uzun süre pozitif sonuç sağlar (54).

Bu kritik hastaların tedavisine yardımcı olmak için solunum desteği, bronkodilatatörler ve özgül RSV immünoglobüliniyle birlikte ya da tek başına aerosolize ribavirin tedavisi düşünülebilir. Wandstrat, RSV immünoglobülininin bebekler ve çocuklarda kullanımıyla ilgili verileri inceleyerek, bu maddenin ciddi hastalığa karşı etkin bir profilaksi sağladığını bildirmiştir (55).

Influenza virüsler

İnfluenza, akut, bulaşıcı ve epidemiy yapabilen bir solunum sistemi hastalığıdır. Zarflı, tek zincirli RNA virüsü olan influenza virüsleri, Orthomyxoviridia ailesinin bir üyesidir. Hemaglütinin (HA) ve nöraminidaz (NA) gibi yüzey glikoproteinlerindeki değişikliklerle epidemilere yol açan antijenik şift ve daha hafif ve yavaş görülen değişikliklere ise antijenik drift denilmektedir. HA ve NA'ya karşı oluşan antikorlar koruyucu etki gösterir. Dört çeşit antijeni bulunan virüsün, nükleoprotein yapısı, A,B ve C olarak tiplendirilmesinden sorumludur. Erişkinlerde en çok görülen tip influenza A'dır (32). İnfluenza en ağır tabloyu yaparken, influenza C, daha hafif seyirli, soğuk algınlığına benzer bir tabloya yol açmaktadır (56).

İnfluenza virus, damlacık enfeksiyonu şeklinde bulaşarak, üst solunum yollarından organizmaya girer. Hastalığın başlangıcından 1-2 gün öncesi ile 1-2 gün sonrasına kadar solunum sekresyonlarında saptanır. NA ile mukozalar üzerinde bulunan musini parçalar. HA ile solunum yolu epiteline yapışır ve viral replikasyon için gereklidir (56, 57).

Virüs üst ve alt solunum yollarında enfeksiyon oluşturur. Sistemik belirtiler virüse karşı oluşan interferon ve lenfokin cevabına bağlı oluşurken, lokal belirtiler virüsün siliyer ve epiteliyal hücrelerde oluşturduğu harabiyete bağlı olarak gelişmektedir. İnterferon ve

hücrel immün cevap (Natural Killer ve T hücre cevabı) hem iyileşmeden, hem de immünopatogeneze sorumluudur.

Hastalık hemen her yaş grubunda görülebilir. İnfluenza virüsler, belirtisiz infeksiyondan ölümcül pnömoniye kadar ilerleyebilen klinik tablolara yol açabilir. Pnömoni tablosu, primer olarak olabileceği gibi, yol açtığı sekonder bakteriyel infeksiyonlarla da beraber olabilir. Bu, harabedilen doğal bariyerlerin doğal fonksiyon yapamamasından ileri gelmektedir. Ani başlayan ateş, boğaz ağrısı, eklem ağrısı, baş ağrısı, eklem ağrısı, kuru öksürük görülür. Solunum güçlüğü genellikle hastalığın başlangıcından 1-2 gün sonra ortaya çıkar. Bu belirtilere, gözyaşı, ışık hassasiyeti, göz ağrısı, göz yanması eşlik edebilir. Komplike olmazsa, ateş 2-5 günde düşer. Öksürük 4-7 gün sürer (58).

Akciğer grafisinde pulmoner ödeme benzer yaygın pulmoner infiltrasyonlar görülür. İnfluenzaya sekonder bakteriyel pnömoni, genellikle semptomların başlamasından 5-10 gün sonra ortaya çıkar. Bakteriyel süperinfeksiyona yatkınlığın artması, siliyer etkinliğin kaybıyla sonuçlanan silialı epitel hücrelerinin kaybı ve lökosit işlevinin bozulmuş olmasına bağlanabilir. Toplumdaki solunum yolu virüsleriyle erişkinlerdeki pnömokoksik hastalığın ilişkili olduğu saptanmıştır. Semptomlar yükselen ateş, giderek artan pürülan balgamla birlikte öksürük ve artan toksisitedir. Akciğer grafisinde, segmenter ya da lobar tutulum kalıbıyla birlikte bronkopnömoni gözlenebilir.

İnfluenza pnömonisinin tedavisi, esas olarak destekleyici tedaviden oluşmaktadır; ancak tip A için eşzamanlı amantadin verilmesi de önerilmiştir. Antiviral ilacın etkili olması için ilk olarak, antiinfluenza ilacın erken verilmesi gerekir. Erken tanı ve tedaviye zamanında başlanması açısından hızlı tanı testleri önemlidir. Son dönemde, yüksek düzeyde duyarlı ve özgül sonuçlar veren tanı kitlerinin ortaya çıkması, bu hastaların tedavisinde bir başka ilerleme anlamına gelmektedir. Amantadinin sakıncaları, influenza B üzerine etkisiz oluşu, birçok hasta tarafından tolere edilemeyen yan etkileri bulunması ve virüsün hızla direnç kazanmasıdır (59)

Hastalığın tanısında, sporadik vakalar atlanabilir. Virus izolasyonu ve tiplendirilmesi, solunum yolu sekresyonlarında viral antijenlerin ya da nükleik asidin tayini ve serolojik yöntemle viral antikörlerin belirlenmesi tanı için kullanılacak başlıca metodları oluşturmaktadır.

İnfluenza virüslerine karşı etkili yeni bir ilaç sınıfı kullanıma sunulmuştur. Bu ilaçlar, konak hücrelere girdikten sonra viral replikasyon için gerekli olan viral nöraminidazı bloke ederek etkili olmaktadır. İnfluenza A ve B'nin nöraminidazlarının bir inhibitörü olan ve inhalasyonla ya da intranazal yoldan uygulanan zanamivirin, hastalığın başlangıcından sonraki ilk 30 saat içinde verildiğinde semptomların süresini kısalttığı gösterilmiştir (60). Plaseboyla karşılaştırıldığında ateş süresi 3 gün kısalmış, öksürük ve normal etkinliklere dönüş ortanca 1 gün çabuklaşmış; virüs çıkartma süresi 2 gün kısalmıştır. Çalışmaya giriş sırasında ateşsiz olan hastalarda herhangi bir belirgin yarar saptanmamıştır. Tedavi edilen bu hastalarda izleme döneminde benzer düzeylerde antikor geliştiği gözlenmiştir.

Adenovirus

İnsan adenovirüsleri, Adenoviridae ailesinin Mastadenovirus cinsine dahildirler. Adenovirüsler, 6 alt cinse ve 49 serotipe ayrılmışlardır. Çift iplikli çıplak DNA virüsüdürler. Bu cinsler ve serotiplere göre meydana gelen infeksiyonların semptomları ve epidemiyolojik özellikleri farklılık göstermektedir (61). Yaşla epidemiyolojik özellik arasında ilişki vardır. Yıl boyunca görülebilen infeksiyonlar, özellikle sonbahar sonu ve kış aylarında insidans ve epidemik olarak pik yapmaktadır (62, 63).

Adenovirüsler ile ilişkili hastalıklarda en çok 1'den 7'ye kadar olan serotiplerle karşılaşmaktadır (64). Hemen bütün organ sistemlerinden izole edilmişlerdir (62).

Başta serotip 3, 4, 7 olmak üzere serotip 14 ve 21 akut solunum yolu hastalık epidemilerinden en sık olarak sorumlu tutulan etkenlerdir (63). Tip 4, acemi erlerde akut respiratuar hastalığa neden olurken, sivillerde nadiren görülür.

Tüm dünyada yaygın olarak görülen adenovirus infeksiyonlarının çoğu asemptomatiktir. Bazı tiplerin yol açtığı semptomatik infeksiyonlar, başlıca küçük çocuklarda, askeri birlikler ile yatılı okullar gibi kapalı toplumlarda ve immünsüprese kişilerde, daha az olarak evlerinde yaşayan erişkinlerde görülür ve hastaneye yatmayı gerektirecek kadar ağır nekrotizan trakeobronşit ve pnömoni ile seyredebilir (63).

Adenovirusun bilinen tek rezervuarı infekte insanlardır. Konjunktivit ve faringokonjunktival ateş epidemilerinin yüzme havuzu ile de yayılımının gösterilmesine rağmen viral geçişin en yaygın olanı solunum ve oküler sekresyonlarla insan-insan yayılımıdır (62).

İnfekte kişilerin feçesinde yaygın olarak bulunmaları nedeniyle fekal-oral geçiş özellikle küçük çocuklarda söz konusudur. Tonsil dokularında uzun süreli kalıcılığın epidemiyolojik önemi bilinmemektedir.

Patojenitede, konak hücrenin mRNA'sının ekspresyonunun kesilmesi ve adenovirus yapısal proteinlerinin aşırı sentezi, viral proteinlerin intranükleer inklüzyon cisimcikleri olarak hücre içinde birikmelerine yol açar. Primer hedef hücreler epitel hücreleri olup, dev hücre oluşumu görülmez.

Ciddi adenovirus invazyonu boyunca meydana gelen hücre düzeyindeki değişiklikler önemli organ toksisitelerinin oluşmasına neden olur. Alveollerdeki fibrin ve hiyalin membranlarının yanısıra nekrotizan bronşit, bronşiolit ve interstisyel pnömoni adenovirus pulmoner sendromları olarak görülür. Primer infeksiyondan sonra periferik kan lenfositlerinde düşük titrede adenovirus DNA'sının tespit edilmesi ile özellikle B lenfositlerinin latent infeksiyondaki potansiyel rolü ortaya konulmuştur (61, 65).

Latent adenovirüsler, sigara içenlerde meydana gelen KOAH'ın etyopatogenezinde önemli rol oynamaktadır (61).

Acemi erlerde görülen akut solunum yolu hastalıkları birçok bakımdan çocuklardaki solunum yolu infeksiyonlarına benzemekte olup serotip 4,7,21 ile meydana gelir. Genellikle tecrübeli askerler ve sağlıklı sivillerde salgınların nadir görülmesine rağmen, acemi erlerde özellikle sonbahar aylarında sıklıkla ateşli üst solunum yolu epidemileri görülür. Çeşitli yerlerden bir araya gelen bir çok insanın yüksek dozda bulaşıcılığa tekrar tekrar maruz kalmaları ve şiddetli fiziksel egzersiz, fatal sonuçlanabilen pnömoni gibi infeksiyonlara neden olabilir (61). Akut solunum yolu hastalığı, genellikle eğitimin üçüncü haftasında meydana gelir ve en az dört gün sürer. Ateş, kırgınlık, baş ağrısı, nazal kanama, boğaz ağrısı, ses kalınlığı, öksürük karakteristik sendromlar olarak görülür. 3-5 gün süren burun akıntısı yer alır. Muayene sırasında farenjite ek olarak sıklıkla raller ve ronküsler saptanır. Nadir olmakla birlikte zaman zaman süperinfeksiyon ve ölüm görülmektedir.

Yaklaşık % 10 oranında düzensiz pulmoner infiltrasyon gelişir. Adenovirus pnömoni vakaları alveolar hücrelerde bronşiyal epitelyumda intranükleer inklüzyon cisimcikleri ve bronşiolit ile karakterize histopatolojik özellikler gösterir. Akciğer grafisinde alt alanlarda yama tarzında interstisyel infiltrasyonlar gözlenir. Radyolojik

değişikliklerin, bakteriyel pnömonilerden ayırt edilmesi mümkün değildir. Plevral efüzyon görülebilir (61).

Adenovirus infeksiyonlarının laboratuvar tanısında kullanılan başlıca yöntemler virüs izolasyonu, viral seroloji, antijen tayini, moleküler yöntemler ve elektron mikroskobu ile direk tanı gibi yöntemlerdir. Virüs izolasyonu, konjunktival ve faringeal sürüntülerden, NFA'dan, lökositlerden, idrardan ve beyin omurilik sıvısından hücre kültüründe kolaylıkla izole edilebilirler. Sistemik veya solunum yolu infeksiyonlu hastaların boğazından ve dışkılarından 3-6 hafta süreyle izole edilebilir. Adenovirüsler stabil virüsler oldukları için transport süresince soğuk ortamda muhafaza edilmelerine gerek yoktur.

İF yöntemle antijen tayini, "shell vial" hücre kültürü ile adenovirus pozitif bulunan NFA'nın sadece 1/3'ünde pozitif olarak saptanmıştır. Bu teknik, nazofaringeal sekresyonlar ve konjunktival lezyonların yanında hemorajik sistitli hastaların mesanelerinden dökülen hücrelerinde de kullanılabilir.

İnsitu hibridizasyon yöntemi, adenovirüslerin identifikasyonu için uygulanmaktadır ve oldukça yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip bulunmuştur. PCR yönteminin adenovirus tespiti için oldukça uygun bir yöntem olduğu ortaya konulmuştur (62).

Serolojik tanıda, Adenovirusa özgü antikorların taranması, çeşitli toplumlarda adenovirus infeksiyon prevalansı hakkında oldukça güvenilir bilgiler elde edilmesini sağlar. Bu amaçla KB ve ELISA, hemaglutinasyon inhibisyon ve serum nötralizasyon deneyleri kullanılabilir. Serolojik tanıda antikorda 4 kat veya daha fazla artışın saptanması infeksiyonun tanısı için şarttır (62).

Duggan ve arkadaşları, uzun süren ve ağır seyreden adenovirus pnömonisi olan 58 yaşındaki bir kalp transplant alıcısına 12 saatte bir (5 mg/kg) intravenöz gansiklovir verdiler ve 72 saat içinde belirgin düzelme gözlemlədiler. Bağışıklığı ileri derecede zayıflamış hastalarda gansiklovir kullanımıyla ilgili daha başka çalışmaların yapılması teşvik edilmelidir.

Parainfluenza virüsler

PİV, Paramyxoviridae familyasının Paramyxovirus genusu kapsamında bulunurlar ve ait oldukları grubun ortak özelliklerini taşırlar. Tek zincirli RNA virüsleridir. PİV anti-jenik olarak birbirlerine çok benzeyen ve ancak özgül hiperimmün hayvan serumu ve monoklonal antikorlar ile ayırt edilebilen 4 serotipten oluşur:

PİV-1

Klinik açıdan bu grubun en önemli üyesidir. Maymun böbrek hücreleri doku kültüründe sitopatojenik etki yapmayan bu virüs, bu tür kültürlerde kobay eritrositleriyle yapılan hemadsorbsiyon testiyle ve infekte hücrelerin yüzeyinde eritrositlerin kümelenmesiyle tanımlanmıştır.

İnfluenza virüslerinde olduğu gibi, PİV infeksiyonu sırasında da süperinfeksiyon olarak gelişen bakteriyel pnömoniler görülmektedir. Fiore ve arkadaşları, PİV-1 infeksiyonundan sonra gelişen bir lobar pnömoni salgını bildirmişlerdir (57, 65).

PİV-1 her iki yılda bir, sonbahar aylarında epidemilere neden olur. PİV-1 çocuklarda başta krup olmak üzere nezle, farenjit, bronşiyolit, pnömoni ve sık görülen özgül olmayan üst solunum yolları hastalıklarına neden olurken, erişkinlerde soğuk algınlığı denilen tabloyu meydana getirir. Kanda özgül antikorlar bulunmasına rağmen reinfeksiyonlar görülür.

Aşılar kanda antikor oluşumuna neden olurlarsa da, burun salgısında bu antikorlar bulunmaz ve bu yüzden aşılanmış kişiler yeni infeksiyonlara duyarlıdırlar. Ancak bu virüs ile olan doğal infeksiyonlarda burun akıntısında yerel (sIgA) antikorlar oluşur ve bunlar kişiyi reinfeksiyonlara karşı bir müddet korurlar.

PİV-2

Özellikle 5 yaşından küçük çocuklarda sıklıkla krup, daha az olarak da bronşiyolit ve pnömonilere neden olmaktadır. Bu virüs insan hücreleri doku kültürlerinde (HeLa, akciğer, amniyon) ve maymun böbrek hücreleri doku kültürlerinde ürer ve sitopatik etki olarak sinsityal hücre kümeleri oluşturur. Antijenik yönden PİV-4 ve kabakulak virüsüne yakındır. Bu nedenle kabakulak geçiren hasta serumlarında PİV-2'ye karşı da antikorlar saptanır.

PİV-2, PİV-1 ile birlikte 2 yılda bir veya PİV-1'in görülmediği yıllarda salgınlara yol açar, en çok kışım-aralık aylarında görülür ve 2 yaşındaki çocuklarda daha sık saptanır.

PİV-3

Maymun böbreği hücrelerinden hazırlanan hücre kültürlerinde hemadsorbsiyon yapan bir virüstür. Bu kültürlerde virüsün seri halinde pasajı zamanla sitopatojenik değişime neden olmakta ise de, bu olay hemadsorbsiyon testinin pozitif olmasından

günlerce sonra ortaya çıkmaktadır. PIV-3 insan hücreli doku kültürlerinde çok nükleuslu dev hücreler yapabilmektedir (66).

PIV-3 özellikle 6 aylıktan daha küçük çocuklarda, sıklık sırasına göre bronşiyolit, pnömoni ve kiup olmak üzere çeşitli solunum yolları infeksiyonlarına neden olur. Solunum yolları infeksiyonu yakınmalarıyla hastanelere başvuran çocukların, yılda yaklaşık % 60'ının PIV ile infekte oldukları görülmektedir.

PIV-4, paramiksovirusler arasında en az görülenidir ve diğerleri kadar ağır infeksiyonlara neden olmaz.

PIV, insanlar arasında doğrudan veya damlacık infeksiyonu şeklinde bulaşır. virüsün yerleşip ürediği bölge solunum yolları epitelidir. Siliyalı epitel hücreleri infekte olduklarında, lenfosit, plazma hücresi ve makrofaj içeren peribronşiyal infiltrat oluşur, fazlaca mukus ve ödem meydana gelir. Hem sitotoksik hem de immünopatik yolla hücre harabiyeti görülür

2-6 günlük bir inkübasyon sonrasında klinik belirtiler başlamaktadır. Viremi alışılmış değildir. İnfeksiyonun ağırlığı virüsün tuttuğu bölge ile yakından ilgilidir. Örneğin yalnız burun ve boğazda virüs bulunması soğuk algınlığına neden olurken, olaya larinks ve trakeanın üst bölümünün katılımı, krup (laringotrakeobronşit) gelişimine yol açar. Diğer taraftan, hastalığın trakeanın alt bölümlerine ve bronşlara ilerlemesi ise pnömoni, bronşiyolit veya her ikisine birden yol açabilir. Kronik bronşit ve amfizemi olan hastalarda uzun süreli PIV-3 salınımının saptanması, PIV'e bağlı persistan infeksiyonların varlığı lehinedir .

Geçirilmiş infeksiyonlar sonucu oluşan antikorlar reinfeksiyonlara karşı tam bir koruma sağlamazlar, ancak ikinci hastalığın daha hafif geçmesine katkıda bulunurlar.

PIV infeksiyonunun erişkinlerde kuluçka dönemi 2-6 gün arasında değişmektedir. Küçük çocuklar yaşantılarının ilk yıllarında PIV-1, 2 ve 3 ile ilk infeksiyonlarını geçirirler. Değinilen PIV infeksiyonları daha çok rinit ve farenjit şeklindedir, tabloya ateş ve bronşit de eklenebilir. Ağır olgular ise laringotrakeit ve kruptan, bronşiyolit ve pnömoniyeye kadar değişebilen şekillerde olabilmektedir. Pnömoni gibi ağır tablolar daha çok 6 aylıktan küçük bebeklerde, krup veya laringotrakeobronşit ise daha büyük çocuklarda görülür. İlk infeksiyondan sonra herhangi bir tip ile hayat boyu reinfeksiyon devam eder. Paramiksovirusler her yıl görülen akut solunum yolları infeksiyonlarının yaklaşık % 10'undan sorumludurlar.

Laboratuvar tanısında, etken izolasyonu, burun ve boğaz sürüntüsü ile burun yıkama veya NFA'dan elde edilir. PİV izolasyonu için primer maymun böbrek hücre kültürleri çok duyarlıdır. PIV yavaş üreyen bir virüstür ve ürediğinde çok az bir sitopatik etki oluşturur. Hücre kültürlerinde virüsün üreyip üremediği hemadsorbsiyon (Hads) testi ile anlaşılır ve bazen Hads (+) olması için 10 gün kadar beklemek gerekebilir. Üreyen virüs Hads, HAÖ (hemagglütinasyon önlenim), KB, nötralizasyon ve immünofloresans yöntemleriyle tiplendirilir (66).

Serolojik incelemede özgül antikorlar tespit edilebilir. Primer PİV infeksiyonundan sonra oluşan antikor yanıtı tipe özgüdür. Ancak hemen her yıl yineleyen infeksiyonlar, her seferinde antikor yanıtının daha geniş spektrumlu olmasına ve bu yüzden de heterotipik antikorların artarak PİV tipleri arasında ve hatta kabakulak virüsüyle çapraz reaksiyonların ortaya çıkmasına yol açar. Bu yüzden PİV infeksiyonlarının serolojik tanısı çok güçtür ve çift serumla çalışılması gerekir.

Antijen tespiti amacıyla EİA, RİA ve İF yöntemleri kullanılabilir. Bu yöntemlerin ortalama % 75-95 oranlarında duyarlı oldukları bildirilmektedir (66).

Tedavide, viral solunum yolları hastalıklarında kullanılan tedavi prensipleri uygulanır. Ayrıca bir antiviral olan ribavirin, PİV'e *in vitro* ve *in vivo* etkilidir. Ağır olgularda ribavirinin aerosol şeklinde uygulanması ile olumlu sonuçlar alındığı bildirilmektedir.

Atipik patojenlerin klinik ve radyolojik özetleri Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6: Atipik pnömoniye yol açan patojenlerin neden olduğu klinik, radyolojik belirti ve bulgular

Etyoloji	Klinik belirtiler	Radyolojik belirtiler
Adenovirus	Genellikle 3-5 gün süren burun akıntısı, öksürük, ateş ve boğaz ağrısı Farenjit, raller ve ronküsler	Daha çok akciğerlerin üst alanlarında, yama tarzında interstisyel infiltrasyonlar Lober ve segmenter dağılım. Hastaların yarısında plevral efüzyon Efüzyon genellikle ileri boyutlardadır.
İnfluenza	Üst solunum yolu infeksiyonu Yüksek ateş, dispne, öksürük	Birincil viral pnömonide diffüz, süperinfeksiyonda diffüz ya da lobar infiltrasyon
PİV	Ateş, öksürük ve raller Genellikle lökopeni	Diffüz infiltrasyonlar Lober (nadir)
RSV	Ateş, burun akıntısı, prodüktif öksürük, dispne, krepitasyonlar	Diffüz ya da lobar dağılım
Kızamık	Ateş, öksürük, koriza, konjunktivit	Birincil pnömonide diffüz , süperinfeksiyonda lobar, segmenter infiltrasyon
Varisella	Ateş, öksürük, suçiçeği döküntüsü	Diffüz infiltrasyonlar
Hantavirus	Ateş, solunum yetersizliği, şok ve lökositoz	Akciğer ödemini andıran diffüz infiltrasyon
Psittakoz	Ateş, farenjit, baş ağrısı, öksürük, kas ağrıları, alt lobda raller, hepatosplenomegali	Genellikle alt loblarda yama tarzında infiltrasyon, lobar konsolidasyon
Q-ateşi	Ateş, baş ağrısı, öksürük, kas ağrıları, hafif hepatosplenomegali	Yama tarzında infiltrasyonlar yaygın Lobar konsolidasyon gözlenebilir Küçük efüzyon
Tularemi	Ateş, öksürük, baş ağrısı, kas ağrıları, bazen farenjit	Nodüler, multilober, diffüz. infiltrasyon Kavitasyonlar gözlenebilir Çift taraflı hiler lenfadenopati Plevra efüzyonu yaygın olarak bulunur
Vebe	Ateş, kanlı balgamlı prodüktif öksürük	Lobar konsolidasyona dönüşen yama tarzı infiltrasyonlar
Brusella	Ateş, öksürük, splenomegali	Yama tarzı nonspesifik infiltrasyonlar, konsolidasyonlar ve hiler LAP gözlenebilir
Şarbon	Dispne, solunum yetersizliği ve şokun izlediği "grip benzeri hastalık"	Hemorajik mediastinite bağlı mediastende genişleme

AKUT BRONŞİT

Akut bronşit, genel olarak kronik inflamatuvar akciğer hastalıkları olmayan hastalarda görülen ve ayırt ettirici özellikleri radyolojik pnömoni bulgusu olmaksızın balgamlı veya kuru öksürük, ateş ya da substernal rahatsızlık hissi olan, geçici 15 günden kısa bir solunum yolu infeksiyonu olarak tanımlanır. Bununla birlikte, akut bronşitin tanımı konusunda kesin bir görüş birliği yoktur. (67).

Akut bronşit için standart bir vaka tanımı olmadığı gibi, mikrobiyolojik incelemelerin değeri de kanıtlanmamıştır. Bütün bunlara ek olarak, kendiliğinden iyileşme fazının da yüksek oluşu, tanı ve tedavi konusunda kesin bir anlayış oluşmasını engellemektedir.

Akut bronşitin etyolojisinde, büyük ölçüde antibakteriyel tedavinin gerekmediği solunum yolu virüsleri bulunmaktadır (68). Bununla birlikte, solunum yolu patojenlerinin rolünü sistemli bir şekilde değerlendirmek üzere modern tanı yöntemlerinin kullanıldığı, yakın zamanda gerçekleştirilmiş ve iyi tasarlanmış çalışmalar yoktur. En sık influenza, adenovirus, rinovirus ve koronavirus tanımlanırken, PIV ve RSV, koksaki virus A21 daha az olarak rastlanmaktadır. Vakaların küçük bir bölümünde ise *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae* ve *B.pertussis* gibi nonviral etkenler söz konusudur (68). *S.pneumoniae* ya da *H.influenzae*'nin, solunum yoluna yönelik bir girişim (trakeostomi, vb) geçirmemiş; kistik fibroz gibi ilgili ciddi bir hastalığı ya da bağışıklık baskılanması (AIDS gibi) durumu olmayan, toplumda edinilmiş infeksiyonlu erişkinlerdeki AB'nin etyolojisinde önemli rolleri olabileceğine ilişkin kanıtlar azdır (55). Balgam kültüründe bu tür mikroorganizmalar üreyebilir, ancak bu alt solunum yolu infeksiyonundan çok, üst hava yolu kolonizasyonunun bir göstergesidir (68).

Mesleki ve atmosferik hava kirliliği, kimyasal maddelerle karşılaşma, iyi havalandırma şartlarının olmadığı kapalı ortamlarda yaşama gibi çevresel nedenler ile immün sistemdeki bozukluklar, sigara içme, üst solunum yolu infeksiyonları, kronik solunum yolu infeksiyonları, pulmoner konjesyon gibi kişiye ait sebepler hazırlayıcı faktörleri oluşturmaktadır (55)

Hastalarda, soğuk algınlığı veya gripal şikayetler, kuru öksürük, bazan balgam, nefes alma ve öksürme sırasında substernal ağrı, altta yatan bir hastalık durumunda nefes darlığı ve siyanoz gelişebilir. Sigara içimi söz konusuysa, hasta daha önce de balgamlı öksürük tarif edebilir. Muayenede, ronküsler, kaba raller alınabilir. Komplike olmadıkça

konsolidasyon ve alveolar tutulum görülmez. Özellikle, influenza, adenovirus ve *M.pneumoniae*'nin etken olduğu durumlarda ateş yükselebilir. Diğer virüslerle beraber ateş alışıldık değildir (68).

Akut bronşitin pnömoniden ayırt edilmesi, tedavi ve prognoz açısından önemlidir. Akut bronşit için gereksiz antibiyotik kullanımının taşıdığı yan etki, direnç, maliyet gibi riskler nedeniyle ayırımı çok önemlidir. Bu nedenle, pnömoni ihtimali bulunan hastaların akciğer grafilerinin çekilmesinin rutin değerlendirme kapsamına alınması önerilmektedir (4). Çünkü, bu iki durumu ayırt etmede yol gösterici, akciğer grafisidir. Ayırıcı tanıda, uzun süren öksürük nedenlerinden, üst solunum yolu infeksiyonları (sinüzit, tonsillit, vs.), bruselloz, tifo, kızamık, boğmaca, suçiçeği, tuberküloz gibi diğer infeksiyonlarla, malignensi düşünülmelidir (55, 68)

Bağışıklığı sağlam akut bronşitli kişilerin tedavisinde antibiyotiklerin değeri gösterilmemiştir ve kullanılmaları önerilmemektedir. Klinik denemelerden alınan çelişkili sonuçlar, yöntemlerin ve hasta tiplerinin farklı olmasıyla (kronik bronşitin akut alevlenmeleri olan hastalar dahil) açıklanabilir. Ancak, bazı çalışmalarda, semptomların giderilmesinde antibiyotiklere göre daha hızlı bir tedavi şekli oluşturabilecek olan bronkodilatörlerin (salbutamol gibi) yararlı oldukları gösterilmiştir (69).

Mikoplazma ya da klamidya gibi etkenlerin varlığı ucuz, doğru sonuç veren ve hızlı tanı testleri ile doğrulanırsa, uygun antibiyotik tedavisi (makrolidler, tetrasiklinler) önerilmektedir.

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI AKUT ALEVLENMESİ

KOAH, maksimal ekspiratuar akım hızlarında ilerleyici ve büyük ölçüde geri dönüşümsüz azalma ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (70). Klinik olarak tanımlanan kronik bronşit ve anatomik olarak tanımlanan amfizem, KOAH'ın iki komponentini oluşturur. Kronik bronşit, trakeobronşial yapıda bronşektazi, astma bronşiale, ve tuberküloz gibi bazı özel hastalıklar dışında fazla miktarda balgam ve öksürükle karakterize bir klinik durumdur. Kronik bronşit, birbirini izleyen iki yıl ve bu yılların en az üç ayının çoğu günlerinde öksürüp balgam çıkarma durumudur (71). Amfizem ise, terminal bronşiyollerin distalindeki hava yollarının, belirgin bir fibrozis olmaksızın, duvar harabiyeti ile birlikte anormal, kalıcı genişlemesidir. Hastaların çoğu 40

yaş civarındadır. Oldukça sık rastlanan bir hastalık olan KOAH, değişik ülkelerde erişkin nüfusta % 3.7-25 arasında görülmektedir (72).

KOAH'lı hastalar özellikle kış aylarında olmak üzere, yılda ortalama olarak 2-4 kez akut alevlenme geçirmektedir. Öksürük ve nefes darlığında artma, balgamda renk, miktar ve viskozite değişiklikleri, hırıltılı solunum, göğüste sıkışma, yorgunluk ve ateş bu dönemde görülen başlıca semptomlardır. Bu semptomlar stabil dönemlerde genellikle çok daha hafif ve az sayıdadır. Akut alevlenme tanısı için bu semptomlardan bir veya birkaçının en az 24 saattir mevcut bulunması gerekir. Aslında atağın ne zaman başlayıp ne zaman bittiği tam olarak tanımlanamamaktadır.

En sık alevlenme nedenleri olan infeksiyonların (viral, bakteriyel solunum yolu infeksiyonları) dışında hava kirliliği, allerjenler, ilaçlar (hipnotik, trankilizan, diüretik) akciğer embolisi, spontan pnömotoraks, nöromusküler problemler veya metabolik hastalıklar (diabet, elektrolit bozukluğu) da akut alevlenme semptomlarına neden olabilir (72). Bu nedenle, akut alevlenme tanımı için infeksiyon bulgularının var olması gerekliliği de tartışmalıdır. Bakteriyel bronşiyal infeksiyona bağlı akut alevlenme tanısı ile izlenen hastaların yalnızca küçük bir bölümünde ateş saptanması ve akciğer grafilerinde genellikle radyolojik bulgu gözlenmemesi, alevlenme tanımını daha da güçleştirmektedir. Akut alevlenme bazen birden fazla faktör nedeniyle gelişebilir.

Bakteriyel infeksiyonlar, akut alevlenmelerin 1/2-1/3'ünden sorumludur (72). Bakteriyel etkenler, akut alevlenme patogeneğinde ya primer olarak ya da virüs veya mikoplazma infeksiyonlarına ikincil olarak rol oynarlar. Siliyer fonksiyon bozukluğu, siliyer hücrelerde metaplazi, mukus bezlerinde hipertrofi veya goblet hücrelerinde artış sonucu aşırı miktarda kalın-yapışkan mukus oluşumu, bronş obstrüksiyonu, hücresel veya sekretuar immün cevap mekanizmalarındaki bozukluklar ve solunum kaslarının yorgunluğu gibi nedenlerle hastanın balgamını yeterince atamaması alt solunum yollarında infeksiyonu gelişmesi için başlıca predispozan faktörleri oluşturur (71).

İnfeksiyonlar KOAH'lı hastalarda morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır. Çocukluk çağında geçirilen viral infeksiyonların KOAH gelişimini kolaylaştırdığı düşünülmektedir (73, 74). Başta *H.influenzae* olmak üzere birçok patojen bakteri, siliyer aktiviteyi deprese eden ve epitel hücre hasarı yapan lipooligosakkarid yapısında maddeler üretmektedir (72).

KOAH'lı hastada akut alevlenmeye neden olan başlıca infeksiyon etkenleri, *H.influenzae*, *S.pneumoniae*, *M.catarrhalis* gibi bakteriler ile influenza A, PIV, koronavirus, rinovirus ve herpes simpleks virüsleridir. Bu bakteriler nazofarinkteki kommensal florada zaten mevcuttur ve pnömoni oluşturanlara göre daha az virulandır. Tiplendirilmemiş *H.influenzae*, kronik bronşitin akut pürülan alevlenmesinde en sık rastlanan etken olarak bildirilmektedir (71, 72). *M.catarrhalis* çeşitli yayınlarda % 3.3-19 oranında akut pürülan atak etkeni olarak bildirilirken, *M.pneumoniae* ve *C.pneumoniae* gibi etkenlerin rolü çeşitli çalışmalarda % 1-5 olarak bildirilmiştir (10, 73-75). Çok değişik rakamlar verilmesine rağmen, viral infeksiyonların KOAH'lı hastaların akut alevlenmelerinin ortalama % 25-50'sinden sorumlu bulunduğu kabul edilmektedir (75, 76). Kronik bronşitli hastalarda seyrek olarak *S.aureus*, *P.aeruginosa*, *S.pyogenes* ve *Escherichia coli* gibi bakteriler de alevlenmeden sorumlu olabilmektedir. Bu etkenlere genellikle kronik bronşiti daha ciddi olan ve özellikle hava yollarında bronşektazik değişikliklerin eşlik ettiği KOAH'lı hastalarda rastlanmaktadır (76).

Akut alevlenmede infeksiyonun rolüne ilişkin klinik değerlendirme oldukça zordur. Fizik muayene bulguları akut alevlenmenin ayırıcı tanısında fazla değerli değildir. Hasta, ateş, titreme, öksürük, pürülan balgam, plöretik göğüs ağrısı ve halsizlik gibi semptomlarla başvurur. Bakteriyel infeksiyona rağmen ateş, titreme görülmeyebilir. Kan beyaz küre sayısı olguların yaklaşık dörtte birinde $10000/\text{mm}^3$ 'ün altındadır. Sedimentasyon yükselmesi görülmeyebilir. Radyolojik bulgular değişken olup segmental, lobar ya da mikst paternde infiltrasyon görülebilir. İnfeksiyon lehine radyolojik bulgu yoktur veya minimal değişiklikler gözlenebilir. Balgam miktarının artması, renginin beyaz mukoid görünümünden sarı veya yeşile dönmesi endobronşiyal infeksiyon için değerli bir bulgudur. Ancak balgamda oluşan renk değişikliği her zaman nötrofillerin arttığı pürülan balgamı göstermez. Eozinofillerin arttığı durumlarda da miyeloperoksidaza bağlı olarak sarı-yeşil renkte balgam görülebilir (77).

Kronik bronşitli hastalar, risk faktörlerinin varlığı ve değişik merkezlerde yapılan bakteriyolojik antibiyotik çalışmalarının sonuçları ışığında önerilen tedavi şekillerine göre 4 grupta sınıflandırılmışlardır (71, 76).

1. Akut Trakeobronşit: Önceden sağlıklı olan bireylerde çoğunlukla viral infeksiyonlar sonrasında görülür ve altta akciğere ilişkin yapısal bozukluk yoktur.

Semptomlar genellikle kendiliğinden iyileşir. *M.pneumoniae* veya *C.pneumoniae* gibi etken olmadıkça antibiyotik tedavisi gerektirmez.

2. Basit Kronik Bronşit: Hafif-orta derecede solunum fonksiyon bozukluğu 1.saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm ($FEV_1 > \% 50$) ve akut alevlenme sayısı yılda dördün altında olan hastalardır. Daha çok viral infeksiyonlar etkense de *H.influenzae*, *S.pneumoniae* ve *M.catarrhalis* gibi tipik etkenlerle sekonder bakteriyel infeksiyon görülebilir.

3. Kronik Bronşit (komplike): Bu grupta; hava yolu obstruksiyonu (solunum fonksiyonları kötü $FEV_1 < \% 50$) ve/veya diyabet, KKY, kronik böbrek hastalığı (KBH), kronik karaciğer hastalığı (KKH), yaşlılık gibi medikal bir problem ile birlikte solunum fonksiyonları orta derecede ($FEV_1 \% 50-65$ arasında) bozulmuş veya bir yıldaki akut alevlenme sayısı dört ya da dördün üzerinde bulunan hastalar vardır. Dirençli mikroorganizmalar göz önüne alınarak antibiyotik tedavisi yapılmalıdır.

4. Kronik Bronşiyal Sepsis: Yıl boyu günlük pürülan balgam çıkarımı vardır ve genellikle tomografi ile gösterilen bronşektazi zemini söz konusudur. Ağır tablosu bulunan bu grup hastalarda, daha önceki hasta gruplarında adı geçen etkenler yanında *Enterobacteriaceae* ve *P.aeruginosa* dahil olmak üzere Gram negatif organizmalar infeksiif alevlenmelerden sorumlu olabilirler. Antibiyotik tedavisi geniş spektrumlu olmalıdır.

KOAH akut alevlenmede balgamın Gram boyaması ve kültürünün mutlaka yapıp yapılmama konusu da tartışmalıdır. Balgam kültürü, kolonizasyon ile gerçek infeksiyonu ayırtedemez. Aynı zamanda üst solunum yolu florası ile kontaminasyon sorunu vardır (72). KOAH'lı hastadaki akut alevlenmenin bakteriyel infeksiyona bağlı olup olmadığı konusunda en yararlı inceleme balgamın Gram boyaması ile yapılır. KOAH'da stabil dönemde de balgamda bakteri ve nötrofiller saptanabilmektedir. Pürülan balgamlı hastalarda Gram boyamada bakteri sayısının belirgin şekilde artması, nötrofil sayısının da stabil döneme göre en az iki kat artış göstermesi bakteriyel infeksiyon lehine değerlendirilir. Bu durum, KOAH'lı hastalarda stabil dönemde balgam incelemesini gerekli kılmaktadır. Gram boyamada bir bakterinin floraya hakim duruma gelmesi ayırıcı tanıda yararlı bir bulgudur. Gram boyamada Gram negatif çomak veya stafilokok benzeri organizmalar görüldüğünde ya da ilaç direnci şüphesi bulunduğu balgam kültürü yarar sağlar.

KOAH akut alevlenmesinin tedavisi destekleyici ve antibiyotik tedavisi olmak üzere iki başlık altında incelenir. Destekleyici tedavi, KOAH tedavisinin esasını destekleyici tedavi oluşturur. Bu tedavi yaklaşımının temelini bronşlar ve dallarında meydana gelen obstrüksiyonun neden olduğu fizyolojik fonksiyon bozukluklarının düzeltilmesi oluşturur (72). Hipoksi, sürekli olarak oksijen verilerek düzeltilebilir. Arteriyel oksijen basıncının 50 mmHg' nin altında saptandığı ve nazal oksijen verilerek düzeltilemeyen hastalarda mekanik ventilasyon desteği gerekebilir. Hastaların mutlak yatak istirahatının sağlanması önemlidir. Sağlam taraf akciğeri üzerine yatırılan hastalarda, bu tarafa gelen kan akımının maksimuma ulaşip arteriyel oksijenizasyonu arttırabildiği gösterilmiştir. Bu yaklaşım yeterli ise mukolitik veya ekseptoran ilaçların kullanılmasına gerek kalmaz. Postüral drenaj ile balgam çıkarılması sağlanabilir. Bronkodilatasyon tedavisi verilmelidir.

Antibiyotik tedavisinde, klinik evreye göre solunum yolu infeksiyonlarına etkili yeni kinolonlar, beta-laktamaz inhibitörlü aminopenisilinler, ikinci kuşak makrolidler, ikinci veya üçüncü kuşak sefalosporinler tercih edilmelidir (72, 74, 77). Ağır tablolarda, intravenöz yol tercih edilmeli ve hastanın genel durumu düzeline dek sürdürülmelidir. Daha sonra oral tedaviye geçilebilir. Tedavi süresi hastanın semptomları düzeliş, balgamın pürülan görünümü kayboluncaya kadar veya 5-10 gün kadardır. Hastanın tedaviye cevabı genel durum ve fizik inceleme bulgularındaki değışiklikler gözlenerek değerlendirilmelidir. KOAH olan hastalarda infeksiyon belirtileri ortaya çıkmadan önce profilaktik amaçlı antibiyotik verilmesi yararsız, hatta sakıncalı olabilir. Gereksiz antibiyotik kullanımının mikroorganizmalarda direnç gelişimini kolaylaştırır (59).

Korunmada influenza ve pnömokok aşularının uygulanması gereklidir. İnfluenza aşısı her yıl, pnömokok aşısı 5-6 yılda bir tekrar edilmelidir. İnfluenza epidemisi sırasında aşılanmamış KOAH'lı hastalara 2x100 mg amantadin oral yoldan 5-7 hafta süreyle verilebilir. Bu ilaç sadece influenza A virusuna karşı etkilidir.

TANISAL YAKLAŞIM İLKELERİ

Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında kullanılan tanı yöntemlerindeki gelişmelere paralel olarak solunum yolu infeksiyonları etkenlerinin saptanmasında belirgin ilerlemeler kaydedilmiştir. Klinik olarak akut alt solunum yolu infeksiyonu düşünülen bir hastada, detaylı öykü ve fizik muayene ile risk faktörleri ve komorbidite durumunun varlığının

değerlendirilmesinin ardından, tanının doğrulanması ve etkenin saptanması aşamasına gelinir.

Eksiksiz bir öykü ve fizik muayeneye ek olarak; akciğer grafisi, tam kan sayımı, rutin biyokimya incelemeleri ve iki adet kan kültürü önerilmektedir. Balgam, NFA, trakeal sekresyon, BAL sıvısı, kan ve idrar örnekleri üzerinde Gram boyaması, kültür incelemeleri gibi mikrobiyolojik testler ve serolojik araştırmalar yapılmalıdır.

Pnömoni olgularında, tam kan sayımı, kan şekeri, renal fonksiyonların değerlendirilmesi yapılmalı, elektrolitler, akut faz reaktantları çalışılmalıdır. Kan gazı analizi hastaneye yatırılan olgularda yapılmalıdır.

Pnömoni olgularında, ön-arka ve yan akciğer grafisi çekilmelidir. Dehidratasyon varlığında ve immün yanıtın baskılandığı durumlarda, normal, atipik veya silik radyolojik bulgular olabilir. Radyolojik bulguların etkene spesifik olmadığı bilinmelidir. Pnömonokokal pnömonide olduğu gibi, tipik etkenlerle genellikle lobar infiltrasyon beklenirken atipik etkenlerde görünüm daha değişiktir. Multilober tutulumun varlığı veya izlemde mevcut infiltrasyonun ilerlemesi hastalığın şiddeti ve kötü prognostik bulgu olarak yorumlanmaktadır. Lateral dekübütis pozisyonunda 10 mm' den fazla sıvı varlığında torasentez endikasyonu bulunmaktadır. Tedavi uygulanan ve klinik yanıt elde edilen olgularda, radyolojik gerilemenin, klinik yanıtla eşlik etmeyebileceği, infiltrasyondaki gerilemenin genç-sigara kullanmayan ve komorbiditesi olmayan olgularda 4-6 haftaya kadar uzayabileceği, bu nedenle kontrol akciğer radyolojisinin yanıt elde edilen olgularda daha kısa sürede istenmesinin uygun olmadığı kabul edilmektedir. Yaşlılık ve komorbidite varlığında infiltrasyonun gerilemesi 10 haftaya dek uzayabilmektedir (78).

Pnömoni olgularında, balgam örneği alınabiliyorsa yaymanın yapılması ve Gram boyama ile değerlendirilmesi gerekir. Her ne kadar tanusal bir kriter olarak değerlendirilmese de tanusal yaklaşımda değeri çok büyüktür (25). Küçük büyütme alanında >25 polimorfonükleer lökosit (PNL) ve <10 epitel varlığı örneğin uygun ve balgamın infekte olduğunu gösterir. Balgamın Gram incelemesinde, baskın etkenin saptanması, muhtemel etken için ipucu sağlarken, mikroorganizma görülmemesi ise atipik etkenler lehine alınabilir.

Laboratuvar tanısında direkt incelemelerin yanında kültür yöntemleri de uygulanmaktadır. Atipik etkenlerin düşünüldüğü olgularda tanı konulmasında güçlükler bulunmaktadır. Bunun için laboratuvar alt yapısının yeterli olma koşulu aranmalıdır.

Bronkoskopi, bronkoalveoler lavaj ve korunmuş fırçalama yöntemleri ile örnekleme ve biyopsi işlemleri rutin olarak önerilmez. Ancak komorbidite varlığı, immün yanıt baskılanması, tedaviye yanıtızlık ve malignensi kuşkusunda planlanmalıdır.

Balgam kültürü ile beraber kan kültürü de rutin olarak alınmalıdır. Kan kültürü, pnömoni tanısında değişik oranlarda (% 15-30) yardımcı olmaktadır (3, 13). Bu oran, altta yatan hastalıkların varlığına göre değişebilmektedir. Bakteremi riski nedeniyle, ateş olmasa bile en az iki kan kültürü alınmalıdır. Plevral sıvı saptanan hastadan alınan örnekte, transüda-eksüda değerlendirilmesinin yanında, kültür, Gram boyama ve pH değerlendirilmesi yapılmalıdır. pH <7.2 değeri ampiyem ve sonuçta tüp drenajında en güvenilir tanısal yaklaşımı oluşturur. Seçilmiş olgularda, tüberküloz ve fungal etkenlere yönelik tetkikler planlanır.

Atipik pnömoni tanısında özel kültür yöntemleri ve serolojik yaklaşım ön plandadır. *M.pneumoniae*, zor ve uzun zamanda üremesinin yanında infeksiyonu takiben boğazda bulunabileceğinden pozitif sonuç her zaman akut infeksiyonu göstermemektedir. Lejyonella için selektif besiyerlerinde üretme söz konusu iken klamidyalar hücre kültüründe üretilebilirler.

Viral infeksiyonlar için hücre kültürleri yapılabilir. Solunum yolu virüsleri, standart veya hızlı kültür teknikleri ile izole edilerek, viral antijenlerin EIA veya İF yöntem, nükleik asitlerinin in situ hibridizasyon veya amplifikasyon teknikleri ile gösterilmesiyle veya serolojik yöntemlerle saptanabilirler (79) (Tablo 7). Standart hücre kültürlerinde sitopatik etkinin saptanması günümüzde altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak CMV örneğinde olduğu gibi bu süreç haftalar alabilir. Hücre kültürlerinde erken viral antijenlerin İF yöntem sayesinde gösterilmesine dayanan "shell vial" kültür yöntemi ile solunum yolu viral infeksiyon etkenleri 1-2 gün içinde saptanabilmektedir. Bu yöntemin duyarlılığı ve özgüllüğü birçok solunum yolu viral etkenleri için standart hücre kültüründe izolasyonu yaklaşıklık olarak aynıdır. Teknik olarak güç olmaması ve zaman kazancı nedeniyle "shell vial" kültür tekniği viral identifikasyon amacıyla günümüzde birçok laboratuvar tarafından kullanılmaktadır.

Tablo 7: Alt solunum yolu infeksiyonu varlığında respiratuar virüsleri tanımlamanın önemi

Yer	Virüs	ASYİ için önemi
İdrar	CMV/HSV/adenovirus	Anlamlı
Kan	CMV/HSV	Çok anlamlı
Nazofarinks	CMV/HSV/adenovirus	Çok anlamlı
	RSV/PİV/influenza	ÜSYİ semptomlarıyla çok anlamlı
BAL sıvısı	CMV/HSV/adenovirus	Muhtemel etken
	RSV/PİV/influenza	Muhtemel etken
Akciğer dokusu	CMV/HSV/adenovirus	Tansal
	RSV/PİV/influenza	Tansal

Üst solunum yollarından virüs izolasyonu, genellikle yeni infeksiyonu gösterir. Çünkü bu bölgeden atılım genellikle hastalık başladıktan en çok 10-21 gün sonraya kadar devam eder. En yüksek viral atılım ise semptomların görüldüğü ilk üç gündedir (79). Üst solunum yollarında uzun süre saptanabilen ve normal florada kabul edilebileceği bildirilen tek virüs HSV'dir. Adenovirus ile akut viral infeksiyonu takiben asemptomatik virüs atılımı ise, 18 ay kadar devam edebilmektedir. Çoğu virüsün atılımı kısa süreli olduğundan örnek, hastalığın özellikle ilk üç günü içinde alınmalıdır. Bakteri ve mantar infeksiyonlarındakinden farklı olarak, viral alt solunum yolu infeksiyonlarının tanısında, alt solunum yolu örneklerine gereksinim yoktur. NFA en uygun örnektir (79). Örneğin hemen değerlendirilemeyeceği durumlarda, 24 saat süreyle 2-8 °C' da, daha uzun süre bekletmeler için ise -70° C' da dondurulması uygundur. Tekrarlayan dondurup çözme işlemlerinden kaçınılması gerekmektedir (62).

Serolojik tanıda, antikor veya antijen aramaya yönelik çalışmalar yapılabilir. Bu amaçla, EİA ve İF yöntemle antijen tayini yapılabilir. KB testi, indirekt hemaglutinasyon, lateks aglutinasyon, SA ve ELISA serolojik tanıda kullanılabilecek yöntemlerdir.

Nazofarengeal sekresyon, BAL sıvısı, doku ve kan örneklerinin laboratuara ulaşmasından sonra saatler içinde sonuç alınabilen İF yöntemle ile viral antijen saptanabilmektedir. Viral antijenlerin yanında atipik pnömoni etkeni mikoplazma, klamidy ve lejyonellaya ait antijenler de tesbit edilebilmektedir (31). İmmünfloresans konusu, tez çalışmasında kullanılan yöntem olması nedeniyle ayrı bir başlık altında tartışılacaktır.

Direkt klinik örneğe uygulanabilen enzim (genellikle perosidaz) işaretli antikorlarla da viral antijenler saptanabilmektedir. Peroksidaz işaretli antikorların kullanıldığı ticari

kitler mevcuttur ve en çok RSV, PIV ve influenza A virüslerinin saptamasında faydalı olmaktadır.

Hibridizasyon tekniği, nükleik asit saptamaya yönelik tanı yöntemlerinin temelini oluşturmaktadır. Nükleik asit problemleri, uygun pH, ısı ve iyonik ortamda nükleik asit dizilimlerine karşılık gelen DNA (veya RNA) ile hidrojen bağları (hibridizasyon) oluştururlar. Oluşan çift iplikli kompleks (hibrid), karşılık gelen nükleik asit dizilimlerinin benzerliğine bağlıdır. Saflaştırılmış nükleik asitler veya kültürlerle uygulandıkları zaman, duyarlılık veya özgüllüklerinin oldukça yüksek olmasının yanında direkt klinik örneğe uygulandıklarında belirgin derecede bu özellikler kaybolabilir. Duyarlılığın, 8-16 saatlik kültürü takiben testin uygulanması ile artırılmış olmasına karşın birçok organizma için bu özellik hızlı tanı yöntemi olarak kullanımını kısıtlar. Nükleik asit saptama yöntemleri klinik örnekte direkt olarak infeksiyöz ajanı kültürden bağımsız olarak saptama potansiyeline sahiptirler. Mikobakteriyum veya lejyonella türleri gibi zor veya geç üreyen ya da *in vitro* üretilmeyen mikroorganizmalar ile virüslerin erken identifikasyonunu sağlayabilir. Ancak, bu yöntem son yıllarda duyarlılığı artırılmış ve klinik örnekten direkt çalışılarak etkenin saptanmasında giderek önem kazanmaya başlamıştır.

İlkin 1985 yılında uygulanan ve sonra günümüze kadar çok çeşitli amplifikasyon yöntemleri tarif edilen PCR ile belli bir DNA parçasının çoğaltılması amaçlanır. Hedef DNA'nın işlem sonunda logaritmik kat şeklinde kopya sayısı artırılmakta ve en son olarak elde edilen amplifikasyon ürününün saptanması ile tanı konulmaya çalışılmaktadır (62). İnfeksiyon hastalıklarında direkt klinik örnekten tanı çalışmalarının yanında bu yöntemler; kültür teyidi, epidemiyolojik amaçlı tiplendirmeler ve antimikrobiyal ajana karşı direnç tespitinde de kullanılmaktadır (79). PCR, kültür ve antijen araştırılma yöntemlerine göre daha yüksek duyarlılıkta olup, daha düşük kopya sayısında bulunan viral genomu tespit edebilmektedir. Kısa süre önce yayımlanan bir makalede, yedi solunum yolu virüsü ve iki bakteriye yönelik olarak bir multipleks revers transkriptaz-polimeraz zincir-enzim hibridizasyon "assay"i kullanılan bir testin hızlı, özgül ve duyarlı olduğu gösterilmiştir. Bu testle burun yıkantı suyunda aynı anda influenza A ve B, RSV, PIV tip 1, 2 ve 3 saptanabilmiştir (80).

Serolojik tanı için, serumda etkene karşı oluşan antikorda 4 kat titre artışının gösterilmesi gereklidir. Bu, hızlı tanıda kullanılmasını güçleştirirken, tek serum örneğinde IgM veya IgA bakılarak tanı konulmasının ise duyarlılığı düşük bulunmaktadır.

Yine İF testinde hasarlanmış hücreler az olabileceğinden ve test negatif çıkabileceğinden ELISA ile antijen aranması da uygulanmaktadır. RSV ve adenovirus olduğu başka yöntemle belirlenen örneklerde, ELISA ile viral antijen sırasıyla % 96 ve % 98 oranında tespit edilmiştir (81).

İMMÜNFLORESANS (İF)

Floresan boyalar, kısa dalga boylu ışığı emerler ve çevreye uzun dalga boylu ışığı yayarlar. Monoklonal antikolar floresan boyalarla kovalan bağlarla bağlanabilirler. Bu olay monoklonal antikoların özgül antijenleri ile birleşmelerini etkilemez. İmmünofloresans yöntemi bu boyaların kullanıldığı bir yöntemdir. Fluorescein isothiocyante ve rhodamine B en sık kullanılan floresan boyalardır. Fluorescein isothiocyante mavi ışığı emer ve yeşil ışığı saçar. İmmünofloresans yönteminde özel floresan mikroskoplar kullanılır. Kullanılan floresan boyanın özelliğine göre özel bir filtre yardımı ile örnek üzerine belirli dalga boyundaki ışık düşürülür. Örnekte floresan boya ile bağlı antikolarla birleşmiş antijen varsa, floresan boya üzerine düşen ışığı alır ve daha uzun boylu ışığı çevreye saçar. Floresan mikroskobundaki her bir floresan boyaya göre seçilen ikinci özel bir filtre tarafından saçılan dalga boyunun göze ulaşması sağlanır. Bu durumda floresan boya olarak fluorescein isothiocyante seçildiğinde uygun özel filtreler kullanıldığı takdirde antijen antikor kompleksinin olduğu yerde yeşil sarı renk görülecektir (51, 82). Resim 1'de respiratuar tarama panelinde elde edilen pozitif bir floresans görülmektedir.

Resim 1: Respiratuar tarama panelinde pozitif boyanan hücrelerin görünümü

İF yöntemi, direkt ve indirekt olarak başlıca iki şekilde uygulanabilir. Direkt İF (DİF) yöntemde floresan boya ile virüse özgül antikor bağlanmıştır. DİF yöntemi basit ve hızlıdır. İndirekt İF (İİF) yöntem iki aşamalıdır. Primer antikorların antijenle reaksiyona girmesi sağlanır. İkinci aşamada özgül kompleksler floresan boya ile işaretli türe özgü antikor kullanılarak saptanır. İndirekt yöntemin avantajlarından biri virüse özgü primer antikorlar aynı hayvan türünde hazırlandığı takdirde tek bir işaretli antikor kullanılmasıdır. İndirekt İF uzun zaman alır ve nonspesifik yanıt verme riskleri direkt İF' dan fazladır. Ancak indirekt İF, direkt İF'dan daha duyarlıdır. Antikompleman İF ya da floresanla işaretli avidin-biotin antikorların kullanıldığı indirekt yöntemler duyarlılığı artırır (47, 83, 84).

Direkt ve indirekt immünofloresan reaktiflerde ya monoklonal ya da poliklonal antikor kullanılır. Özellikle monoklonal antikorlar, yüksek derecede duyarlık ve özgüllüğe sahiptirler. Mikroskopta tayin edilen floresan boya ile boyanma özelliği, kullanılan antikora da bağlıdır. Nükleokapsit proteini ya da fosfoproteine karşı monoklonal antikor kullanılıyor ise; RSV pozitif hücrelerde, özgül büyük ve küçük sitoplazmik inklüzyonlar gözlenecektir. Eğer F proteinine karşı monoklonal kullanılıyorsa sitoplazmik diffüz bir boyanma gözlenecektir. Poliklonal antiserum kullanıldığı zaman ise hem spesifik inklüzyonlar hem de diffüz olarak boyanmış sitoplazma floresan verecektir (53).

DİF ya da İİF yöntem, örnekte antijen tayin için kullanıldığında, bilinen bir antiviral antikor kullanılır. Kullanılan antikorun hedef antijene bağlanması, klinik örnekteki antijenin, bilinen antiviral antikor için spesifik antijen olduğunu gösterir. Böylece örnekteki bilinmeyen virüs tanımlanmış olur. Bu yöntemin en önemli avantajı hızlı oluşu ve 30 dakika ile 3 saat içinde sonuç vermesidir. Antijen tayini için virüsün izolasyonu gerekli değildir. Viral antijen testlerinin esas dezavantajları, bu yöntemlerin virüs izolasyonu kadar duyarlı olmayışının yanında sadece aranılan virüs ya da virüsleri saptayabilmesidir. Yani hekimin şüphelendiği virüsü bildirmesine gereksinim vardır. Viral antijen tayini ile etken virüs saptanamaz ise viral etyolojiyi doğrulamak için virüs kültürleri yapılabilir (85).

İF yöntem kullanılacağı zaman, geleneksel olarak yapılan, hastanın infekte bölgesinden örnek toplanması, lamda smear hazırlanması, havada kurutulup laboratuara gönderilmesi şeklindedir. Smear genellikle tüm lamı kaplar ve mukus kan ve pü içerebilir. Bunların tümü antikorları nonspesifik olarak bağlayabilir. Başarılı İF testi için mukus, kan

ve püden hiçbirinin materyalde bulunması istenmez. İyi kalitede İF testi sonucu için hastanın örneği, sağlam infekte hücre içermelidir. İşlem sırasında değerlendirilen bu hücrelerdir. Yeterli sayıda hücre içermeyen örnekler değerlendirmeye alınmamalıdır (51, 53).

İnfekte hücrelerin toplanabilmesi ve nonspesifik sonuçların önlenmesi için gerekli önlemlerin alınması çok önemli olduğu için çoğu laboratuvar smear hazırlama aşamasını kendi uygular. Örnek transport besiyerine aktarılır ve laboratuara gönderilir. Örnek laboratuarda yıkanır, mukusdan arındırılır. Santrifüj işlemi ile hücreler küçük alana konsantre edilir. Böylece, hem kullanılan reaktif miktarı azaltır hem de incelenen alan daraltılmış olur (51, 52).

İF yöntemle, aspirasyon sıvısı, sürüntü, dokunun direkt olarak lama uygulanması ile elde edilen preparat ya da "frozen" kesit gibi dört çeşit örnekte araştırma yapılabilir (83). Kullanılan örnek, mukusdan arındırılmak için yıkanır veya N-acetyl-cysteine ya da dithiothreitol gibi mukolitik maddelerle eşit miktarda karıştırılıp santrifüj edilir (86, 87). Lam olarak teflon kaplı kuyucuklu lamalar tercih edilir. Önceden % 95 etanolde yıkamp distile su ile çalkalanmış olması gerekir. Örneklerin fiksasyonunda aseton kullanılır. Örnek 10-30 dakika kadar $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ile $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$ arasında fikse edilebilir. Fikse edilmiş lamalar $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$ ' de kısa süre, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ' de 6 ay-1 yıl gibi uzun süreli saklanabilir (37). İF yönteminde, floresan boya ile bağlı antikör kontrast bir boya ile birlikte uygulanır. Bu amaçla Evans blue % 0.01 oranında kullanılır. Zemini kırmızı boyadığı için değerlendirme kolay yapılır.

İF testinin değerlendirme işleminin bir bölümü olarak örnekteki hücrelerin yeterli olup olmadığının da kontrol edilmesi gerekmektedir Bir örneğin değerlendirilebilmesi için smearde en azından 20-25 hücre olması gerektiği bildirilmiştir. Eğer daha az hücre varsa, rapor verirken "yetersiz hücre veya "uygun olmayan örnek" ifadesi kullanılmalıdır.

İnfekte hücrelerin içinde virüslerin antijenlerinin görünümü ve dağılımı karakteristiktir (50) (Tablo 8). Floresans testinde hem bu özellik hem de floresansın yoğunluğu değerlendirilir. Tipik bir görünüm, bir virüsü diğerinden ayırmak için yeterli değildir ancak spesifik floresansı nonspesifik floresanstan ayırmada yardımcı olur. Bu da diğer immüno serolojik yöntemlere kıyasla immüno floresansın üstünlüğüdür. Virüse özgü floresans olmadan sadece periferik floresans varlığı ve bağlanmadan çöken konjugata bağlı floresans kümeleri dikkate alınmamalıdır (50, 53). Mukus, mayalar ve lenfositler antikora bağlanarak yalancı pozitifliğe yol açabilir. Herpesviridae ailesinin üyeleri (HSV-1, HSV-2,

CMV, VZV) ve EBV'nin infekte ettiği hücrelerin sitoplazmalarında Fc-bağlayan reseptörler oluşmakta, bunlar da antikörlere nonspesifik olarak bağlanabilmektedir. Bu virüslerin yaptığı gerçek inklüzyonlar, nükleusta olduğundan sitoplazmadaki nonspesifik floresans ayırt edilebilecektir.

Tablo 8: İmmünofloresans testinde boyanma paterni

Virüs	Boyanma paterni		Antijenin genellikle tespit edildiği hücreler	Açıklama
	nüklear	sitoplazmik		
Adenovirus	+	+/-	SRE, Ep	sıklıkla infekte hücrelerin periferinde daha yoğun boyanma floresans sadece nükleusda veya sitoplazmada ya da her ikisinde
İnfluenza	+	+	SRE	granüler ve sitoplazmik; genellikle tip 1 kaba bandlar; tip 2 bazen büyük tek inklüzyonlar; tip 3 düzensiz, tip 4 ince ve kaba partiküller içerebilir
PIV	-	+	SRE	büyük inklüzyona benzer cisimler ve ince floresans veren partiküller
RSV	-	+	SRE	büyük inklüzyona benzer cisimler ve ince floresans veren partiküller

İF boyama sonuçlarının değerlendirilmesinde deneyim gerekir. Çok sayıda örneğin incelenmesinin yarattığı yorgunluğun yanında, deneyimli teknisyen, floresan mikroskobu gereksinimi ve yeterli miktarda nazofaringeal hücre içeren örneğin toplanması ise İF testin zorlukları olarak sayılabilir (50) (Tablo 9).

Tablo 9: İF boyamada karşılaşılan teknik problemler

Problem	Muhtemel neden
Çok az sayıda hücre Yalancı negatif sonuçlar	Yetersiz örnek toplanması; uygunsuz tespit, kuvvetli yıkama Antiserum veya konjugatların yanlış dilüsyonu; dilüentlerin, yıkama solüsyonlarının ve yapıştırma maddesinin yanlış pH'sı; özellikle bazı monoklonal reagentlerin aşırı yıkanması; kullanım süresinin geçmiş olması; FITC etiketli antiserumların indirekt sistemde hatalı kullanılması
Nonspesifik floresans	Yetersiz yıkama; antiserum veya konjugatların uygunsuz dilüsyonu; inkübasyon sırasında slaytların kurumaması, spesmenlerle ilgili sorunlar (ör, mukus olması)

Çeşitli viral antijenler için floresan ile işaretli monoklonal antikörlar vardır. Direkt immünofloresans çoğu laboratuarda HSV antijen tayini için kullanılmaktadır. Herpes simplex virus tayininde immünofloresan testinin duyarlılığı düşüktür. Ancak duyarlılığın düşüklüğü örneğin kalitesi ile bağlantılıdır. Aseptomatik hastalarda duyarlılık daha da

düşüktür. İmmüno Floresans yöntemi, viral solunum yolu enfeksiyonu etkenlerinden RSV, PIV tip 1, 2, 3, influenza A ve B virüsleri ve adenovirüsleri de saptamada kullanılmaktadır (82).

Antijen tayini solunum yolu enfeksiyonu etkenlerinden RSV' yi saptamada en tercih edilen yöntemdir. RSV, dış şartlara çok duyarlı bir virüs olduğundan, infektivitesini çok kolay kaybedebilmesi, diğer solunum yolu enfeksiyonu etkeni virüslerin tayininde ilk tercih edilen hücre kültürünün bu virüsün tanısında ikinci tercih olmasına yol açmaktadır. Ayrıca hastalığın ileri safhasında oluşabilen antikor-virüs kompleksi yine hücre kültürü ile izolasyonu güçleştireceği için bu dönemde de antijen tayini avantajlı olabilmektedir. Kullanılan örnek tercihen NFA olmakla beraber transplant hastalarında bronkoalveolar lavaj sıvısı olmalıdır (54)

Hastalardan enfeksiyonun erken döneminde, en geç yedinci güne kadar örneğin alınması gereklidir. Örnek, laboratuara buz üzerinde ulaştırılmalıdır. Örneğin kalitesi bu yöntemin duyarlılığı açısından çok önem taşır; içinde mutlaka yeterli miktarda infekte hücre içermesi gereklidir. Nazofaringeal yıkamayla alınan örnekte eküvyona kıyasla daha çok epitel hücresi elde edilecektir. İmmüno Floresan yönteminde dökülen hücrelerin yüzeyinde antijen tayin edildiği için NFA, İF için de en uygun örnektir (31).

Antijen tayininde kullanılmak üzere, solunum yolu enfeksiyonuna sıklıkla yol açan virüslere karşı monoklonal antikorlu içeren paneller hazırlanmıştır (53). Matthey ve arkadaşları bu tür panellerin uygulanmasında nonspesifik floresanstan yakındıkları halde; McDonold ve arkadaşları böyle bir sonuçla karşılaşmamışlardır (88, 89). RSV enfeksiyonunun sık görülmediği aylarda ilk tarama olarak bu panellerin viral etyolojiyi saptamada kullanılmasını önerenler vardır. RSV enfeksiyonunun epidemik şeklinde görülmesinin beklendiği aylarda ise ilk RSV' nin araştırılması uygun olacaktır (88).

Özgül monoklonal antikorların seçimi, duyarlılığı etkileyen en önemli faktör olması nedeniyle, çalışmalarda duyarlılığı kanıtlanmış ticari kitler kullanılmalıdır. Duyarlılığı % 70-95 arasında bildiren çalışmalar vardır (82). Son zamanlarda geliştirilen mikrodalga-hızlandırılmış DİF boyama tekniği ile 20 dakika gibi çok kısa sürede sonuç alınabilmektedir. Sensitivite ve spesifitesi yüksek bulunmuştur (51, 82).

MATERYAL ve METOD

Bu tez çalışması Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalında prospektif olarak yapıldı. 1999 kış ve ilkbahar aylarında (Ocak-Mayıs 1999) İnfeksiyon Hastalıkları polikliniğine veya acil servise alt solunum yolu enfeksiyonuna ait belirtilerle başvuran hastalardan aşağıdaki kriterlere sahip olanlar çalışmaya dahil edildi:

- 18 yaşın üzerinde olmak,
- 1 haftadan daha kısa süredir alt solunum yollarına ait şikayetleri olmak, (öksürük, balgam ve/veya dispne, göğüs ağrısı, retrosternal yanma, vs)
- Oral olarak ölçülen vücut ısısının en az bir kez 38,3 °C üzerinde olması,
- Patolojik akciğer oskültasyon bulgularının olması
- KOAH alevlenmesi bulguları (öksürükte artış, balgam miktarında ve pürülansında artış, kan gazlarında bozulma, radyografik değişim, vs)
- Altta yatan malign bir hastalık, gebelik olmaması
- HIV testinin negatif olması

Çalışmaya alınma kriterlerine sahip her hastalar, KOAH dışında, pnömoni ve bronşit olgularında ayırıcı tanı için kesin sınır olmadığından bir başlık altında toplandı. Hastalarda ilk başvuruda klinik olarak değerlendirildikten sonra aşağıda belirlenen laboratuvar testleri çalışıldı:

- Akciğer grafisi
- CBC (lökosit, trombosit, hemoglobin, hematokrit), periferik yayma
- Sedimantasyon
- CRP (C-reaktif protein)
- Biyokimyasal testler; glukoz, böbrek fonksiyon testleri (BUN [kan üre azotu], kreatinin), karaciğer ve kardiyak fonksiyon testleri (AST [Alanin Aminotransferaz], ALT [Aspartat Aminotransferaz], CPK [Kreatinin Fosfokinaz], LDH [Laktat Dehidrogenaz]), total protein ve albümin, elektrolitler (Na, K, Cl, Ca, P)

- Gerektiğinde daha ileri laboratuvar tetkikleri (kan gazları, akciğer tomografi, vs)
- İdrar tetkiki, hücre sayımı
- Boğaz mikroskopisi ve kültürü
- Alt solunum yollarına ait sekresyonların mikroskopisi, kültürü ve İF yöntemle antijen araştırılması
- Kan kültürü
- Başvuru sırasında ve iyileşme dönemine ait serokonversiyonun araştırılması amacıyla çift serum örnekleri
- Soğuk aglütinasyon testi

Başlangıçta yapılan klinik ve laboratuvar değerlendirmeye beraber altta yatan risk faktörleri ve sosyal durumuna göre Tablo 10'da verilen kılavuz esas alınarak hastaların yatışına karar verildi (15).

Tablo 10: TKP'lerde hastaneye yatış kriterleri

<u>Risk faktörleri</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • 60 yaş ve üzeri • KOAH • Bronşektazi • Kistik fibrozis • Diabetes mellitus • KBH • KKY 	<ul style="list-style-type: none"> • KKH • 1 yıl içerisinde pnömoni ile yatış • Aspirasyon kuşkusu • Postsplenektomi • Alkolizm • Malnütrisyon
<u>Fizik muayene</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • Solunum sayısı > 30/dk • Sistolik kan basıncı < 90 mmHg • Diastolik kan basıncı < 60 mmHg 	<ul style="list-style-type: none"> • Ateş <35 °C veya > 40 °C (aksiller) • Akciğer dışı hastalık (menenjit, artrit) • Konfüzyon
<u>Laboratuvar</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • BK (beyaz küre) <4000 /mm³ • BK >30000 /mm³ • Nötrofil < 1000/ mm³ • Kan gazları PaCO₂ < 60 mmHg • Kan gazları PaO₂ < 50 mmHg • Serum kreatinin >1.2 mg/dl • BUN > 20 mg/dl (7 mmol/l) 	<ul style="list-style-type: none"> • Akciğer grafisinde multilober tutulum, kavite, efüzyon, hızlı gidiş • Hematokrit >% 30 veya Hb >9 mg/dl • Diğer sepsis ya da organ fonksiyon bozuklukları (metabolik asidoz, uzamış PT, PTT, trombositopeni, fibrin yıkım ürünleri >1:40)
<u>Sosyal endikasyon</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • Bakım eksikliği (evsiz, yalnız yaşayan, mental ve fiziksel) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ayaktan tedavi alamayacak olanlar

Solunum Yolu Örneklerinin Hazırlanması

Hastaların klinik olarak değerlendirilmesi ve laboratuvar incelemelerinin yanısıra enfeksiyonun etkenini belirlemeye yönelik olarak direkt inceleme, kültür ve İF yöntemiyle antijen belirlenmesi amacıyla solunum yollarına ait sekresyonlar alındı. Bu amaçla, hastaların ya balgam örnekleri alındı veya balgam çıkaramayan hastalardan hipertonic tuzlu su inhalasyonu ile indüksiyon yapılarak balgam çıkarması sağlandı ya da nazofaringeal aspirasyonla sekresyon örnekleri alındı.

Nazofaringeal aspirasyon, nazofaringeal aspirasyon seti kullanılarak, bir ucu aspiratöre, kanül olan diğer ucu ise burundan geçilerek nazofarinkse ulaştırılmak suretiyle yapıldı ve sekresyon alındı. Nazofaringeal aspirasyonda sekresyonun elde edilemediği durumlarda ise, buruna 1 ml serum fizyolojik verildikten sonra aspirasyon işlemi tekrarlandı ve nazofaringeal hücreleri içeren sekresyon (0.5-1 ml) elde edildi.

Alınan balgam örneği veya aspirat, fazlaca mukus ihtiva ediyorsa 1:1 oranında N-asetil sisteinle muamele edilerek, mukus içeriği düşükse direkt olarak daha önceden hazırlanmış ve +4 °C'de saklanan 2 ml kadar steril fosfat tampon solüsyonu (PBS) bulunan steril tüp içine konuldu. Bu tüpten mikroskopi için preparat hazırlandı ve koyun kanlı agara optokin diski konularak kültürü yapıldı. Daha sonra konik tipli falkon tüpüne konulmuş olan bu tamponlu sekresyon üzerine 3 ml daha PBS eklendi ve 10 dakika süreyle 1200 rpm devirle santrifüj edildi. Santrifüj sonrası üstte kalan sıvı (supernatant) döküldü, dipte kalan çökelti (pelet) vortekslendi, 10cc PBS ilave edilerek yine aynı şartlarda santrifüj edildi. (1200 rpm/10dak). Hücrelerin elde edilme durumuna göre, gerekiyorsa işlem 3 defa daha tekrarlandı. Falkon tüpünün çukur kısmında yeterli hücre çöktüğünün bulanıklıkla anlaşılmasından sonra santrifüj işlemi sonlandırıldı. Üstteki sıvı tekrar döküldü. Dipte kalan çökelti, homojen bir süspansiyon haline gelene dek vortekslendikten sonra bir teflon lama 30-40 µl alındı ve 37 °C'de tam olarak kuruması beklendi. Preparat kuruduktan sonra 10 dakika kadar -20 C°de asetonda bekletilerek tespit edildi. Daha sonra havada kurutulularak preparat üzerindeki asetonun uçması sağlandı.

Alt solunum yolu sekresyon örneklerinde antijen aranması amacıyla hazırlanan bu preparatlar, direkt ya da indirekt yöntemle İF boyama yapılarak değerlendirildi. Hemen bakılamayacak veya bakılmayacak olan preparatlar fikse olmuş halde birkaç ay saklanabileceği -20 °C'deki ortama konuldu.

Yöntemde kullanılan kitler:

- Chlamydia Ag If. Kod: 20-114 (2x25 test)
- Anti-Adenovirus Group (ADV) Fluorescein+-conjugated Kod: 17-020 (80 test)
- Anti-Parainfluenza virus group (PIV-1,2,3) Fluorescein-conjugated Kod:17-040 (80 test)
- Anti-Influenza B (I.B) Kod: 18-035 (80 tets)
- Anti-Mycoplasma pneumoniae Kod:11-075
- Anti-Legionella pneumophila Kod:11-074
- Respiratuar viruses screening Anti- (Adenovirus group + Influenza A&B + Parainfluenza 1,2 & 3) & Secondary Fluorescein-conjugated Kod 14-091
- Anti-Respiratory Syncytial Virus (RSV) & Secondary Fluorescein-conjugated Kod:14-042 (ARGENE BIOSOFT)

İmmünfloresan Boyamanın Yapılışı

İndirekt İmmünfloresan Boyama

Hazırlanan preparatlarda, RSV, respiratuar tarama paneli, influenza A ve B, *M.pneumoniae* ve *L.pneumophila* antijen aranması İİF yöntemiyle yapıldı. Çalışmada, viral antijen aranırken önce RSV ve adenovirus, influenza A ve B ile PIV tip 1,2 ve 3'ü içeren respiratuar panel çalışıldı. Respiratuar panelin pozitif bulunması durumunda adı geçen virüslere yönelik İF boyamalar yapıldı. Bu yöntemle boyamada;

1. Preparat -20°C 'de bekletilmekte olan bir preparat ise, ısısı oda ısısına gelene kadar bekletildi.
2. Normal ısıdaki teflon lamın bir kuyucuğuna PBS ile 1/40 oranında dilüe edilmiş 30 μl monoklonal antikor, negatif kontrol kuyucuğuna ise 1 damla (25-30 μl) PBS damlatıldı. Monoklonal antikorlar aranan viral ya da bakteriyel ajana göre ayrı ayrı lamlarda çalışıldı.
3. Monoklonal antikor solüsyonunun, kuyucuğun tüm alanını kaplamasına dikkat edildi.
4. Kontrol amacıyla kullanılan pozitif kontrol slaytlar da aynı şekilde hazırlandı.
5. Preparatlar 37°C 'de 30 dakika nemli bir ortamda inkübe edildiler. Nemli ortam, lamaların altına ıslak pamuk konularak oluşturuldu.

6. 30 dakika sonunda, preparatlar her defasında yenilenen PBS ile 3 kez 5 dakika kadar bir şalede yıkandı.
7. Kuyucukların sıvısı alınmayacak şekilde, kurutma kağıdı kullanılarak slaytlar silindi ve kurulandı.
8. Floresan konjugat Goat anti-Mouse IgG + IgM ARGENE, PBS ile 1/100 oranında dilüe edildi. Son konsantrasyonu 1/10000 olacak şekilde dilüe edilen % 1'lik Evans Blue ile aşağıdaki konsantrasyon şekliyle karıştırıldı: 1µl konjugat + 99 µl PBS + 1 µl dilüe % 1'lik Evans mavisi
9. Bu yeni karışımdan lamın her kuyucuğuna 30 µl konuldu.
10. Kuyucuğun tüm alanının kaplanmasına dikkat edildi.
11. Preparatlar, 37 °C'de 30 dakika kadar karanlık ve nemli bir ortamda yeniden inkübe edildi.
12. İnkübasyon sonrasında, PBS'de 3 kez önceki aşamada olduğu gibi 5 dakika kadar yıkandıktan sonra PBS kristallerinin görüntü kalitesini bozması için slaytlar distile suyla hemen çalkalanarak yıkandı.
13. Kuyucukların sıvısı alınmadan slayt kurutma kağıdıyla silinerek kurulandı.
14. Slaytların üzerine 2 damla yapışmayı sağlayacak gliserin katkılı Fluokeep damlatıldı ve hava kabarcığı oluşturmadan uygun büyüklükteki lamelle kapatıldı.
15. Tüm işlemler sırasında kullanılan monoklonal antikor ve diğer solüsyonlar kullanıldıktan hemen sonra +4 °C'ye geri konuldu.
16. İF mikroskopunda inceleme aşamasına gelen preparatlar, araştırılmakta olan mikroorganizmanın cinsine göre 25 veya 40'luk büyütmede incelendi.

Direkt İmmünfloresan Boyama

Hazırlanan preparatlarda, adenovirus, PIV tip 1,2 ve 3 ile Klamidya antijen aranması DİF yöntemiyle yapıldı. Klamidyaların boyama metodu diğerlerinden farklılık göstermekteydi.

A. Adenovirus, PIV tip 1,2 ve 3 antijenlerinin DİF yöntemle araştırılması:

1. Preparat -20 °C'de bekletilmekte olan bir preparat ise, ısısı oda ısısına gelene kadar bekletildi.

2. Normal ısıdaki teflon lamin bir kuyucuğuna 30 µl floresan konjugat monoklonal antikor, negatif kontrol kuyucuğuna ise 1 damla (25-30 µl) PBS damlatıldı. Monoklonal antikorlar aranan viral ya da bakteriyel ajana göre ayrı ayrı lamlarda çalışıldı.
3. Monoklonal antikor solüsyonunun, kuyucuğun tüm alanını kaplamasına dikkat edildi.
4. Kontrol amacıyla kullanılan pozitif kontrol slaytlar aynı işleme tabi tutularak hazırlandı.
5. Preparatlar 37 °C'de 30 dakika nemli bir ortamda inkübe edildiler. Nemli ortam, lamların altına ıslak pamuk konularak oluşturuldu.
6. 30 dakika sonunda, preparatlar her defasında yenilenen PBS ile 3 kez 5 dakika kadar bir şalede yıkandı. Adenovirus için yıkama işlemi 2 kez yapıldı.
7. Adenovirus boyaması yapılacak preparatlarda, kuyucuklara PBS ile % 1'lik Evans mavisi 1/100 oranında hazırlanarak (final konsantrasyon 1/10000 olacak şekilde) konuldu ve 10 dakika kadar oda ısısında bekletildi.
8. PBS kristallerinin görüntü kalitesini bozmaması için distile suyla dikkatlice çalkalanarak yıkandı.
9. Kuyucukların sıvısı alınmayacak şekilde, kurutma kağıdı kullanılarak slaytlar silindi ve kurulandı.
10. Slaytların üzerine 2 damla yapışmayı sağlayacak gliserin katkılı Fluokeep damlatıldı ve hava kabarcığı oluşturmadan uygun büyüklükteki lamelle kapatıldı.
11. İşlemler sırasında kullanılan monoklonal antikor ve diğer solüsyonlar, kullanıldıktan hemen sonra +4 °C'ye geri konuldu.
12. İF mikroskopunda inceleme aşamasına gelen preparatlar, araştırılmakta olan mikroorganizmanın cinsine göre 25 veya 40'luk büyütmede incelendi.

B. Klamidya antijenlerinin DİF yöntemle araştırılması;

Klamidya antijen kiti, *C.pneumoniae*, *C.trachomatis* ve *C.psittaci* antijenlerini içermektedir. Elde edilen sonuçlar daha sonra klinik ve epidemiyolojik özelliklerin

yanında *C.pneumoniae* antikor testiyle çalışılmak suretiyle antijenlerin *C.pneumoniae*'ye ait olup olmadığına karar verildi.

1. 1 ml PBS ile dilüe edilen liyofilize anti-Chlamydia FITC konjugat antikorundan lamdaki kuyucuğa 30 µl damlatıldı.
2. 1 (+) pozitif, 3 (+) pozitif ve (-) negatif olmak üzere kontrol boyamalar için de 30 µl kuyucuklara damlatıldı.
3. Preparatlar, oda ısısında 30 dakika inkübe edildi.
4. Slaytların üzerine dikkatlice pisset yardımıyla distile su sıkıldıktan sonra 1 dakika kadar lamaların her biri distile su banyosuna maruz bırakıldı ve hafifçe karıştırıldı.
5. Kurutma kağıdı kullanılarak slaytlar kurutuldu.
6. Her slaytın üzerine lamelle yapışmayı sağlayan gliserin içerikli Mounting solüsyonundan 2-3 damla damlatıldı. Hava kabarcığı oluşturmayacak şekilde uygun lamellerle kapatıldı.
7. Boyanmış preparatlar, İF mikroskobunda 40'luk büyütmede incelendi.

Antijen araştırılmasının yanı sıra hastalardan akut (gelişte) ve iyileşme dönemlerinde (14-21.günler arasında) alınan çift serum örneğinde İF yöntemle *C.pneumoniae* IgM ve IgG tipi antikorlar; ELISA yöntemiyle *M.pneumoniae*'ye karşı IgG tipi antikorlar araştırıldı.

C.pneumoniae IgG ve IgM antikorları, VIRCELL SL firmasına ait kit kullanılarak (Ref; PCHPN ve PCHPN-M) İİF yöntemle araştırıldı. *C.pneumoniae* IgG'nin araştırılmasında aşağıdaki prosedür uygulandı:

1. Tüm reagentlar ve slaytlar kullanmadan önce ısınana kadar oda ısısında (18-25 °C) bekletildi. Aynı şekilde -20 °C'de bekletilmekte olan serum örneklerinin de ısınması beklendi.
2. Serum örnekleri 1:64 oranında PBS kullanılarak dilüe edildi. Daha sonra seri dilüsyonlarla 1:128-1:1024 konsantrasyonuna kadar titrasyonlar elde edildi.. Kontrol serumlar dilüe edilmedi.
3. Her slayt kuyucuğuna (kontrollere de) dilüe edilen serum örneklerinden 25-30 µl konuldu.

4. Slaytlar 30 dakika süreyle 37 °C' de nemli ortamda inkübe edildi.
5. İnkübasyon süresinin sonunda, preparatlar, pisset yardımıyla PBS ile yıkandıktan sonra 10 dakika kadar PBS banyosunda bekletildi. Slaytlar distile su banyosuna hafifçe batırıldıktan sonra kurutma kağıdıyla kuyucukların etrafı silinerek kurulandı.
6. Evans mavisi PBS ile dilüe edildi (1 ml PBS + 25 µl Evans mavisi). Uygun miktarda konjugat ile karıştırılarak anti-human FITC konjugatı elde edildi. Her kuyucuğa anti-human FITC konjugat dilüsyonundan 25 µl ilave edildi.
7. Slaytlar, aynı şekilde inkübe edilip yıkandıktan sonra kurutma kağıdıyla kurulandı.
8. Mounting medium kullanılarak, slaytlar lamelle örtüldü ve İF mikroskopta değerlendirildi. Yeşil-sarı floresans pozitif olarak değerlendirildi.

C.pneumoniae IgM'nin araştırılmasında ise aşağıdaki prosedür uygulandı:

1. Tüm reagentlar ve slaytlar kullanmadan önce ısınana kadar oda ısısında (18-25 °C) bekletildi. Aynı şekilde -20 °C'de bekletilmekte olan serum örneklerinin de ısınması beklendi.
2. Serum örnekleri 1:1 oranında PBS ile dilüe edildi.
3. Anti-human IgG sorbent ile serumlar dilüe edildi. Bu serumların 15 µl'si her kuyucuğa (kontrollere de) konuldu.
4. Slaytlar 90 dakika süreyle 37 °C'de nemli ortamda inkübe edildi.
5. İnkübasyon süresinin sonunda, preparatlar, pisset yardımıyla PBS ile yıkandıktan sonra 10 dakika kadar PBS banyosunda bekletildi. Slaytlar distile su banyosuna hafifçe batırıldıktan sonra kurutma kağıdıyla kuyucukların etrafı silinerek kurulandı.
9. Evans mavisi PBS ile dilüe edildi (1 ml PBS + 25 µl Evans mavisi). Uygun miktarda konjugat ile karıştırılarak anti-human IgM FITC konjugatı elde edildi. Her kuyucuğa anti-human IgM FITC konjugat dilüsyonundan 15 µl ilave edildi.
6. Slaytlar 30 dakika süreyle 37 °C'de nemli ortamda inkübe edildi ve aynı şekilde yıkandıktan sonra kurutma kağıdıyla kurulandı.
7. Mounting medium kullnılarak slaytlar lamelle örtüldü ve İF mikroskopta değerlendirildi. Yeşil-sarı floresans pozitif olarak değerlendirildi.

Serum örneklerinde Sigma Diagnostics (Catalog no: EIA 539, USA) kiti kullanılarak *M.pneumoniae* IgG araştırıldı. Bu araştırmada ELISA yöntemi kullanıldı:

1. Serum örnekleri, -20 °C'den çıkartılarak oda ısısında bekletildi.
2. Kontrollerle beraber serumlar dilüe edildi.
3. Pleytte bulunan kuyucuklara 10 µl dilüe serum örnekleri sonra da aynı kuyucuklara ve kontrollerin üzerine 200 µl Sample Dilüent konuldu. Kör için ise 100 µl konuldu.
4. Dilüsyon pleytindeki serum ve kontrollerden 100 µl alınarak test pleytine aktarıldı.
5. 20-22 dakika, 20-25 °C'de pleytler örtülerek inkübe edildi.
6. Çalkaladıktan sonra her kuyucuğu dolduracak ve hava kabarcığı oluşturmayacak şekilde 5 kez yıkama yapıldı.
7. Her kuyucuğa 100 µl konjugat ilave edildi. Aynı şekilde inkübe edilip yıkandı.
8. Her kuyucuğa 100 µl TMB Substrat konuldu.
9. 20-25 °C'de 10-12 dakika kadar inkübe edildi. Pozitif kuyucuklar mavi renk aldı.
10. 50 µl stop solüsyon eklendikten sonra pozitif örneklerde maviden sarı renge dönüş gözlemlendi. İyice karıştırıldı.
11. Örnekler, spektrofotometrik olarak 450 nm dalga boyunda okuyucuda okundu ve cut-off değerlerine göre sonuçlar değerlendirildi.

Olgularda SA'yı belirlemek amacıyla, hastaların çift örneğinde SA tüp deneyi çalışıldı. Deneyin uygulanışı aşağıda gösterildi:

1. Hasta serumu, kan alındıktan sonra 37 °C derecede bekletilerek ayrıştırıldı. Pıhtısı ayrılmadan kesinlikle soğukta bırakılmamasına dikkat edildi. Serumlar, inaktive edilmediler.
2. İnsan 0 grubu Rh negatif eritrositleri, fizyolojik tuzlu su ile üç kez yıkanmak suretiyle % 2 lik süspansiyon haline getirildi.
3. Sekiz adet 10 x 75 mm boyutlarında serolojik tüplerden bir dizi hazırlandı. Birinci tüpe 0.8 diğerlerine 0.5' er ml fizyolojik tuzlu su dağıtıldı.

4. Birinci tüpe 0.2 ml hasta serumu konularak 1:10 sulandırıldı. Pipetle iyice karıştırılıp tüpten tüpe 0.5 ml aktarmalar yapılarak serumun seri dilüsyonları yapıldı. Yedinci tüpten 0.5 ml dışarı atıldı. Son tüp, kontrol tüpü olarak kullanıldı ve serum konulmadı.
5. Tüm tüplere % 2 lik eritrosit süspansiyonundan 0.5 er ml dağıtıldı. Her tüpteki serum bir kat daha sulandırılmış oldu.
6. Oluşan karışım, çalkalanarak karıştırıldı. Bir gece +4 derecede bekletildikten sonra çıkarılıp ısınmasına meydan vermeden okundu ve hemaglütinasyon dereceleri saptandı.
7. Sonuçlar 4+, 3+, 2+, 1+ ve 0 diye derecelendirilerek değerlendirildi. Eritrositler çukurun ortasında bir çökelti olmaksızın, düzensiz olarak çevrede kümeleşmişlerse ya da tüp dibinde düzensiz bir kitle olarak çökmüşlerse 4+; çukurun ortasında küçük yoğun ve düğme gibi bir eritrosit birikimi ve çevrede belirgin düzensiz bir çember görünümü 3+; çukur dibindeki düğme görünümünün daha fazla, çevredeki çemberin daha az görüntüde olması 2+; dipte belirgin bir düğme görünümü çevrede minimal düzensiz bir halka oluşması 1+ olarak ve dipte akıcı ve kenarlarda düzensiz halka olmaksızın yoğun bir düğme oluşması da olumsuz olarak değerlendirildi. Değerlendirmede, olumsuz sonuçlarda hafif eğme hareketi yapıldığında, eritrosit paketinin akarak damla gibi uzadığının görülmesi, olumlu sonuçlarda da tüm eritrositlerin düzensiz ve yoğun bir kitle oluşturmuş olmaları dikkate alındı. Serumun titresi 2+ olumlu sonuç veren son sulandırımıdır.
8. 2+ olumlu sonuç vermiş olan tüpteki titre serumun SA titresi olarak belirlendi. Elde edilen 1:40 ve daha yüksek sonuçlar anlamlı olarak değerlendirildi.

İstatistiksel analiz:

Verilerin istatistiksel analizinde, tipik, atipik etkenlerle etkeni belirlenemeyen olgular, yaş, CRP ve Sedimantasyon değeri yönünden karşılaştırılırken, veriler ölçümsel, bağımsız ve parametrik varsayımları yerine getirmediğinden Kruskal Wallis Varyans analizi kullanıldı (90). Pnömoni tipleri, ral, öksürük varlığı, balgam çıkarma, fizik muayene bulguları, bazı laboratuvar değerleri, akciğer grafileri gibi niteliksel veriler yönünden karşılaştırılırken ki-kare testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya, kriterlere uygun olan 53 hasta dahil edildi. Çalışmanın ana hedefinin atipik etkenlerin rolünü araştırmak olması nedeniyle öncelikle çalışmaya dahil edilen 53 hastanın etyolojik dağılımı irdelendi (Tablo 11). Hastaların 4'ünde birden fazla etken görüldü.

Tablo 11: Hastaların etyolojik ajana göre dağılımları

Etken mikroorganizma	Toplam	
	n	%
Atipik bakteriler	14	26.4
<i>C.pneumoniae</i>	9	17
<i>M.pneumoniae</i>	5	9.4
Virüsler	5	9.4
Adenovirus	1	1.9
İnfluenza A virus	1	1.9
İnfluenza B virus	1	1.9
PİV tip 1	1	1.9
PİV tip 2	1	1.9
<i>S.pneumoniae</i>	8	15.1
Miks etkenler*	4	7.5
Etkeni belirlenen vakalar (Toplam)	31	58.5
Etkeni belirlenemeyen vakalar (Toplam)	22	41.5
Genel toplam	53	100

* 2 adenovirus + PİV-1; 1 *C.pneumonia* + influenza A; 1 *M.pneumoniae* + adenovirus

Hastaların yaş ve cinsiyetlerinin dağılımı Tablo 12'de gösterildi.

Tablo 12: Etiyolojik tanıya göre yaş ve cins dağılımları

	Erkek	Kadın	E/K oranı	Ortalama yaş	Yaş aralığı	Toplam
Atipik etkenler	15	4	3.7	33.8 ± 13.9	(18-68)	19
Atipik bakteriler	11	3	3.6	35.8 ± 14.9	(18-68)	14
Virüsler	4	1	4	23 ± 2.9	(20-32)	5
Tipik etkenler						
Pnömonokok	6	2	3	44.3 ± 24.9	(19-78)	8
Miks infeksiyon	2	2	1	32 ± 9.9	(22-57)	4
Etken belirlenemeyen	9	13	0.7	43.7 ± 13.9	(23-70)	22
Toplam	32	21	1.5	38.9 ± 19.9	(18-78)	53

Poliklinik veya acil servisten kliniğimize başvuran hastaların, ortalama başvuru süresi 3.8 gün (1-7 gün) idi. Hastaların % 98.1'inde (52/53) öksürük, % 75.5'unda (40/53) balgam çıkarma, % 52.8'inde (28/53) göğüs ağrısı ve % 24.5'unda (13/53) nefes darlığı gibi akciğer semptomları vardı. Akciğer dışı semptomlardan, baş ağrısı % 40 (18/53), bulantı-kusma % 15.1 (8/53) olguda görülürken, karın ağrısı, ishal, kas-eklem ağrıları, halsizlik gibi şikayetlerin olduğu tüm akciğer dışı semptomlar % 54.7 (29/53) olguda görüldü (Tablo 13). Akciğer dışı semptomlar, tipik olgularda % 25 oranında görülürken, atipik etkenlerle meydana gelen olgularda % 42.1 oranında tespit edildi. En yüksek oran ise mikس infeksiyonlarda ve % 75 olarak bulunurken, bu oran atipik bakterilerin etken olduğu olgularda % 35.7, viral etkenlerde ise % 60 olarak tespit edildi. Hastaların başvuru esnasında saptanan ortalama ateşi 38.5 °C olarak bulundu.

Olguların kliniğimize başvurmadan önce başka bir merkezde veya kendi kendine antibiyotik kullanma oranı % 20.8 (11/53) olarak belirlendi. Bu oran tipik olgular için % 25 iken, atipik etkenlerle görülen olgularda % 37.5 idi. Etkenin belirlenemediği olgularda ise bu oran % 37.5 olarak tespit edildi. Kullanılan antibiyotikler; ampisilin, 1.ve 2. kuşak sefalosporinler, makrolidler ve kinolon grubu antibiyotikler olarak belirlendi.

Hastaların 16'sında (% 30.2) bir ya da birden fazla altta yatan risk faktörü olduğu belirlendi. Bu risk faktörlerinin dağılımına bakıldığında; KOAH % 17 (9/53), 60 ve üzeri yaş % 15.1 (8/53), KKY % 5.7 (3/53), diyabet % 3.8 (2/53), bronşektazi % 3.8 (2/53), KKH % 1.9 (1/53), KBH % 1.9 (1/53) olguda gözlenirken, sigara kullanımı % 30.2 (16/53) olguda tespit edildi. Buna karşılık, kistik fibrozis, 1 yıl içerisinde geçirilmiş pnömoni, aspirasyon şüphesi, mental bozukluk, alkolizm, postsplenektomi ve malnütrisyon gibi risk faktörlerine rastlanmadı. En fazla risk faktörü pnömokok ve etkenin belirlenemediği olgularda tespit edilirken, en yüksek sigara kullanımı atipik bakterilerle infekte olan hastalarda belirlendi. Altta yatan risk faktörlerinin etyolojik ajanlara göre dağılımı Tablo 15'de gösterildi.

Hastalar, hikayeleri, fizik muayeneleri ve laboratuvar verilerine göre değerlendirildiğinde, hastaların % 15.1'ini KOAH alevlenmesi olguları oluştururken, % 84.9'unu diğer alt solunum yolu infeksiyonlarının (akut pnömoni, akut bronşit vs) oluşturduğu görüldü (Tablo 14).

Tablo 13: Olguların bazı akciğer ve akciğer dışı semptomlarının etyolojik ajanlara göre dağılımı

	Öksürük		Balgam		Göğüs ağrısı		Nefes darlığı		Baş ağrısı		Bulantı-Kusma	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Atipik etkenler (19)	18	94.7	15	78.9	7	36.8	4	21.1	8	42.1	5	26.3
Atipik bakteriler (14)	13	92.9	12	85.7	5	35.7	3	21.4	5	35.7	3	21.4
Virüsler (5)	5	100	3	60	2	40	1	20	3	60	2	40
Tipik etkenler												
Pnömonokok (8)	8	100	7	87.5	6	75	5	62.5	2	25	2	25
Miks infeksiyon (4)	4	100	3	75	3	75	1	25	1	25	-	-
Etken belirlenemeyen (22)	22	100	16	72.7	12	54.5	3	13.6	7	31.8	1	4.5
Toplam (53)	52	98.1	40	75.5	28	52.8	13	24.5	18	40	8	15.1

Tipik etkenlerin % 62.5'i ASYİ, % 37.5'i KOAH alevlenmesi olgularından elde edilirken, miks ve atipik etkenler KOAH alevlenmesi olgularında tespit edilmedi. Etkenin belirlenemediği olgularda ise, klinik tablonun % 77.3'ünün ASYİ, % 22.7'sinin de KOAH alevlenmesi şeklinde seyrettiği görüldü. Fizik muayenede elde edilen akciğer oskültasyon bulgularıyla beraber diğer hayati bulguların etyolojik ajanlara göre dağılımı Tablo 16'da görülmektedir. Ral, en fazla tipik olgularda tespit edilirken, en az viral etkenlerin rol oynadığı olgularda tespit edildi. Solunum seslerinde değişme, ronküs, vizing, gibi diğer bulgular ise olguların büyük çoğunluğunda, tipik olgularda daha az olmak üzere elde edildi. Fizik muayene bulguları açısından etyolojik ajanlara göre tipik ve atipik olgular arasında anlamlı fark elde edilmedi.

Tablo 14: Etiyolojik ajanlara göre alt solunum yolu infeksiyon tablolarının dağılımı

	ASYİ		KOAH alevlenmesi	
	n	%	n	%
Atipik etkenler (19)	19	100	-	-
Atipik bakteriler (14)	14	100	-	-
Virüsler (5)	5	100	-	-
Tipik etkenler				
Pnömonokok (8)	5	62.5	3	37.5
Miks infeksiyon (4)	4	100	-	-
Etken belirlenemeyen (22)	17	77.3	5	22.7
Toplam (53)	45	84.9	8	15.1

Tablo 15: Altta yatan risk faktörlerinin etyolojik ajanlara göre dağılımı

	KOAHA		> 60 yaş		KKY		Diyabet		Bronşek		KKH		KBH		Sigara		Risk Faktörü (RF) Bulunuşu			Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	1	2	3	n	%
																		RF	RF	RF	
Atipik etkenler (19)	2	10.5	1	5.3	-	-	1	5.3	-	-	-	-	1	9	47.4	1	2	-	3	15.7	
Atipik bakteriler (14)	2	14.3	1	7.1	-	-	1	7.1	-	-	-	-	-	8	57.1	-	2	-	2	14.2	
Virüsler (5)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	20	1	20	1	-	-	1	20
Tipik etkenler																					
Pnömonokok (8)	3	37.5	3	37.5	2	25	-	-	-	-	-	-	-	1	12.5	2	-	3	5	62.5	
Miks infeksiyon (4)	-	-	-	-	-	-	-	-	1	25	-	-	-	1	25	1	-	-	1	25	
Etken belirlenemeyen (22)	4	18.2	4	18.2	1	4.5	1	4.5	1	4.5	1	4.5	-	5	22.7	1	3	2	6	27.3	
Toplam (53)	9	17	8	15.1	3	5.7	2	3.8	2	3.8	1	1.9	1	1.9	16	30.2	6	5	5	16	30.2

Tablo 16: Hastaların fizik muayene bulgularının (vital bulgular ve akciğer oskültasyon bulguları) etyolojik ajanlara göre görünümü

	Ateş ($>37.8^{\circ}\text{C}$)		Nabız (/dk)				Kan Basıncı (mmHg)				Solunum sayısı (/dk)				Ral		Diğer bulgular	
	ort.	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Atipik etkenler (19)	38.6	100	18	94.7	1	5.3	19	100	-	-	18	94.7	1	5.3	12	63.2	19	100
Atipik bakteriler (14)	38.6	100	13	92.9	1	7.1	14	100	-	-	13	92.9	1	7.1	9	64.3	14	100
Virüsler (5)	38.7	100	5	100	-	-	5	100	-	-	5	100	-	-	3	60	5	100
Tipik etkenler																		
Pnömonokok (8)	38.9	100	7	87.5	1	12.5	8	100	-	-	6	75	2	25	7	87.5	6	75
Miks infeksiyon (4)	38.6	100	4	100	-	-	4	100	-	-	4	100	-	-	3	75	4	100
Etken belirlenemeyen (22)	38.4	100	20	90.9	2	9.1	20	90.9	2	9.1	18	81.8	4	18.2	11	50	22	100
Toplam (53)	38.5	100	49	92.5	4	7.5	51	96.2	2	3.8	46	86.8	7	13.2	33	62.2	51	96.2

Yapılan laboratuvar incelemelerine göre, hastaların % 75.5'inde lökosit sayısının 00-15000/mm³ arasında olduğu görüldü. Nonspesifik infeksiyon bulgularının bir göstergesi olan lökosit sayısı ile beraber akut faz reaktantlarından CRP ve ESR ile karşılaştırıldığında, etyolojik ajanlara göre parametreler arasında paralellik izlendi. En yüksek CRP değeri ve ESR, atipik bakteriyel infeksiyonu olan hastalarda görülürken, en düşük ortalamalar viral infeksiyonlarda görüldü (Tablo 17).

Akciğer dışı pnömoni bulguları için bir gösterge olabilen bazı anormal biyokimyasal test sonuçları Tablo 18'de görülmektedir.

Hastaların akciğer grafilerinde, % 88.7 (47/53) oranında infiltrasyon görüldü. En fazla tutulum şekli, interstisyel infiltrasyon olarak tespit edildi. Lober pnömoni görülme oranı % 27.6 (13/53) idi ve en fazla pnömokokal pnömonilerde rastlandı (Tablo 19). İnfiltrasyonlar, % 63.8 olguda (30/47) tek taraflı, % 36.2 olguda ise (17/47) çift taraflı olarak tespit edildi. Tek taraflı tutulum en fazla pnömokokal pnömonide görülürken (% 75), çift taraflı tutulum en çok mikst infeksiyonu olan hastalarda görüldü. İnfiltrasyonların dağılımı incelendiğinde, en fazla tutulumun alt loblarda olduğu (sağda % 68.1, solda % 40.5) görüldü (Tablo 19).

Hastaların başvuruları sırasında yapılan orofaringeal sürüntü kültüründe, yalnız iki olguda SYİ olgusunda *Candida spp.* tespit edilirken, normal flora dışında patojen elde edilmedi. Sekresyonlardan yapılan Gram incelemede, PNL ve epitel hücrelere göre örneğin anlamlılığı değerlendirilerek kültür yapıldı. Olguların % 39.6 (21/53)'ünde sekresyonlarda bulunan PNL sayısı her küçük mikroskop alanında 25'in üzerinde iken, özellikle viral kökenli tüm infeksiyonlarda PNL sayısı 25'in altında bulundu (Tablo 20).

Balgam kültürlerinde, olguların % 15.1'inde (8/53) pnömokok, % 1.9'unda (1/53) *Candida spp.*, % 83'ünde (44/53) ise normal flora bakterileri tespit edildi. Elde edilen *Candida spp.*, aynı zamanda boğaz sürüntüsünde de elde edilen suşlar olup kontaminasyon olarak değerlendirildi.

Tablo 17: Nonspesifik infeksiyon bulgularının (lökosit, CRP, ESR) etyolojik ajanlara göre dağılımları

	Lökosit sayısı (/mm ³)						CRP (mg/dl)		ESR (mm/h)	
	> 15000		5000-15000		< 5000		ortalama	aralık	ortalama	aralık
	n	%	n	%	n	%				
Atipik etkenler (19)	2	10.5	15	78.9	2	10.5	11	0.3-20	34.1	5-83
Atipik bakteriler (14)	2	14.3	12	85.7	-	-	14.1	7.9-20	37.4	19-83
Virüsler (5)	-	-	3	60	2	40	2.3	0.3-6.8	24.6	5-58
Tipik etkenler										
Pnömonokok (8)	6	75	2	25	-	-	16	10-19	42.8	6-60
Miks infeksiyon (4)	-	-	4	100	-	-	4.7	1.4-21	37	7-66
Etken belirlenemeyen (22)	1	4.5	19	86.4	2	9.1	8.3	0.4-20	34.2	16-80
Toplam (53)	9	17	40	75.5	4	7.5	10.1	0.3-20	35.6	5-83

Tablo 18: Bazı anormal biyokimyasal test sonuçlarının gruplara göre dağılımı

	BUN >20 mg7dl		Na <130 mEq/ml		Albümin <2.5 g/dl		Anormal KCFT (IU/ml)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Atipik etkenler (19)	4	21.0	1	5.3	1	5.3	7	36.8
Atipik bakteriler (14)	3	21.4	1	7.1	-	-	5	35.7
Virüsler (5)	1	20.0	-	-	1	20	2	40.0
Tipik etkenler								
Pnömonokok (8)	3	37.5	1	12.5	2	25	5	62.5
Miks infeksiyon (4)	1	25.0	-	-	-	-	2	25.0
Etken belirlenemeyen (22)	3	13.6	-	-	1	4.5	6	27.2
Toplam (53)	11	20.7	2	3.7	4	7.5	19	35.8

Tablo 19: Akciğer grafilerindeki tutulum yeri ve infiltrasyon tiplerinin etyolojik ajanlara göre dağılımı

	Tek		İnfiltrasyon tipi								Sağ akciğer						Sol akciğer							
	tarafı		interstisyel		yamalı		lober		toplam		alt		orta		üst		toplam		alt		üst		toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n / %	n	%	n	%	n / %		
Atipik etkenler (19)	9	50	11	57.9	8	42.1	4	21	18	94.7	13	72.2	8	44.4	-	-	6/33.3	10	55.5	2	11.1	4/22.2		
Atipik bakteriler (14)	7	53.8	6	42.8	8	57.1	4	28.6	13	92.9	8	61.5	6	46.1	-	-	4/30.7	7	53.8	2	15.4	4/30.8		
Virüsler (5)	2	40	5	100	-	-	-	-	5	100	5	100	2	40.0	-	-	2/40	3	60	-	-	-		
Tipik etkenler																								
Pnömonokok (8)	6	75	2	25	3	37.5	6	75	8	100	2	25.0	4	50.0	1	12.5	4/50	3	37.5	-	-	2/25		
Miks infeksiyon (4)	1	25	3	75	1	25	1	25	4	100	4	100	1	25.0	-	-	2/50	2	50	-	-	-		
Etken belirlenemeyen (22)	12	70.6	13	76.4	4	23.5	2	11.7	17	77.3	13	76.4	8	47.0	1	5.88	9/52.9	4	23.5	3	18.8	3/17.6		
Toplam (53)	30	63.8	29	61.7	16	34.5	13	27.6	47	88.7	32	68.1	21	44.7	2	4.25	21/44.7	19	40.5	5	10.6	9/19.1		

Tablo 20: Alt solunum yolu sekresyonlarında PNL-flora ilişkisi

	> 25 PNL						25 < PNL					
	< flora		miks flora		toplam		< flora		miks flora		toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Atipik etkenler (19)	6	75	2	25	8	42.1	10	91.7	1	8.3	11	57.9
Atipik bakteriler (14)	6	75	2	25	8	57.1	6	100	-	-	6	42.9
Virüsler (5)	-	-	-	-	-	-	4	80	1	20	5	100
Tipik etkenler												
Pnömonokok (8)	-	-	8	100	8	100	-	-	-	-	-	-
Miks infeksiyon (4)	1	100	-	-	1	25	3	100	-	-	3	75
Etken belirlenemeyen (22)	1	25	3	75	4	18.9	9	50	9	50	18	81.8
Toplam (53)	8	38.1	13	61.9	21	39.6	22	68.8	10	31.3	32	60.4

Kültürle beraber solunum sekresyonlarında antijen tayini için İF boyama yapıldı. Yapılan İF boyamada kullanılan numunelerin gruplara göre dağılımı Tablo 21'de gösterildi.

Tablo 21: İF boyamanın yapıldığı örneklerin dağılımı ve mikroorganizma izolasyon oranları

	Balgam		NFA	
	n	%	n	%
Tipik etkenler (19)	14	73.7	5	26.3
Atipik bakteriler (14)	12	85.7	2	14.3
Virüsler (5)	2	40	3	60
Atipik etkenler				
Pnömonokok (8)	8	100	-	-
Stafilokok enfeksiyon (4)	2	50	2	50
Etken belirlenemeyen (22)	13	59.1	9	40.9
Toplam (53)	37	69.8	16	30.2

Direkt ve indirekt İF çalışmada viral (RSV, adenovirus, influenza A ve B, PİV 1,2 ve 3) ve atipik bakterilere (*M.pneumoniae*, *L.pneumophila*, ve *Chlamydia spp*) ait antijenler araştırıldı. Atipik bakterilerden *Chlamydia spp* 10 ve *M.pneumoniae* 6 olguda tespit edildi. RSV ve PİV tip 3 tespit edilmezken, 4 olguda adenovirus antijeni pozitif bulundu. Dört olguda ise birden fazla etkene rastlandı (Tablo 22).

Tablo 22: İF yöntemle elde edilen atipik bakteri ve viral antijenlerin dağılımı

Mikroorganizma	Toplam	
	n	%
<i>M.pneumoniae</i>	10	18.9
<i>L.pneumoniae</i>	6	11.3
<i>L.pneumophila</i>	0	0
RSV	0	0
Adenovirus	4	7.5
Influenza A virus	2	3.8
Influenza B virus	1	1.9
İV tip 1	3	5.7
İV tip 2	1	1.9
İV tip 3	0	0
Toplam	27	50.9

Hastalardan alınan başlangıç ve iyileşme dönemlerine ait çift serum örneğinde SA testi uygulandı. Soğuk aglütinasyon pozitiflik oranı % 32.4 (11/34) olarak elde edildi. Soğuk aglütinasyon pozitifliği tipik olgularda bulunmazken, atipik etkenlerin bulunduğu olgulardan fazla atipik bakterilerle beraber bulundu (Tablo 23).

Tablo 23: Etkene göre SA test sonuçlarının dağılımı

Etkenler	Pozitif soğuk aglütinasyon	
	n	%
Tipik etkenler (11)	6	54.5
<i>C.pneumoniae</i> (7)	3	42.9
<i>M.pneumoniae</i> (4)	1	25
Adenovirus (1)	1	100
İnfluenza A virus (1)	-	-
İnfluenza B virus (1)	1	100
PİV-1 (1)	-	-
PİV-2 (1)	-	-
Atipik etkenler		
Pnömonokok (5)	-	-
İfeksiyon (4)	2	50
Etkeni belirlenemeyen (14)	3	21.4
Toplam (34)	11	32.4

İF yöntemiyle belirlenen *Chlamydia spp* antijen pozitifliklerine karşı akut *C.pneumoniae* enfeksiyonu (IgM ve IgG) ile *C.pneumoniae* seropozitifliği (IgG) araştırmak üzere yapılan İF yöntemle araştırılan antikör test sonuçlarında (MİF); akut enfeksiyon *C.pneumoniae* IgM pozitifliği veya IgG titresinde 4 kat artış ya da $\geq 1:512$ titre) % 17.1 (7/41) olguda, seropozitiflik (*C.pneumoniae* IgG) ise % 48.8 (20/41) olguda tespit edildi.

M.pneumoniae antijeni pozitif bulunan olgularda, çift serum örneğinde ELISA ile *C.pneumoniae*'ya karşı IgG antikörleri araştırıldı. İF yöntemle antijeni pozitif bulunan 5 olgunun 2'sinde MİF yöntemle dört kat titre artışı gösterildi. Seropozitiflik oranı ise % 64.3 (7/42) olarak tespit edildi.

Hastaların % 64.2'si (34/53) Tablo 10'daki kriterler esas alınarak, yatırılarak takip edildi. Ayaktan izlenen olgu oranı ise % 35.8 (19/53) idi. Pnömonokok izole edilen hastaların tümünün yatırılarak izlendiği, atipik bakterilerin etken olduğu hastaların ise % 73.7 oranı ile yatırılarak izlendiği görüldü. En az yatış verilen grup ise % 40.9 oranı ile etkeni belirlenememiş olgulardı (Tablo 24).

Tablo 24: Hastaların etyolojik etkenlerine göre yatış oranları

	Yatan hasta sayısı (n)	Yatış oranı (%)	
		Etkene göre	Toplam
Tipik etkenler (19)	14	73.7	26.4
Atipik bakteriler (14)	10	71.4	18.9
Virüsler (5)	4	80	7.5
Atipik etkenler			
Pnömonokok (8)	8	100	15.1
İfeksiyon (4)	3	75	5.7
Etkeni belirlenemeyen (22)	9	40.9	17
Toplam (53)	34	64.2	64.2

TARTIŞMA

TKP'ler, antibiyotiklerde ve aşılardaki gelişmelere rağmen, morbidite ve mortalite bakımından önemini korumaya devam etmektedir. Yaygın ve ciddi bir hastalık olan TKP'ler, infeksiyon hastalıklarına bağlı ölümlerin başta gelen nedenidir (8, 11). Aynı zamanda solunum yolu infeksiyonları, antibiyotiklerin en fazla kullanıldığı infeksiyonlardır. Tanı çoğu kez klinik ve radyolojik bulgularla yönlendirilmekte, antibiyotik tedavisi ampirik olarak başlanmaktadır. Bu tedavi yaklaşımı, belli bir patojenin belirli bir hasta grubunda muhtemel etken olabileceği temelinde değerlendirilmektedir (Tablo 2).

TKP'lerin optimal tedavisi, etyolojinin bilinmesine bağlıdır. Klinik özellikler ve spesifik olmayan laboratuvar çalışmaları (radyografik inceleme, tam kan sayımı, biyokimyasal testler, kan gazları, vs) tanısal olmasa da, hastaneye yatış kararının alınması, hastalığın şiddeti ve prognozunun belirlenmesinde önemli özelliklerdir (91).

Solunum yolu sekresyonlarının, özellikle balgamın mikroskopisi ve kültürü, başlangıçta değerlendirilmelidir. Hastalardan kolay alınabilir bir örnek olmasına rağmen, balgam üst solunum yollarının normal florası ile bulaşabileceği için yanlış sonuçlara ve yorumlara neden olabilir. Ancak balgamın mikroskopik olarak incelenmesi, yine de önemli tanısal değeri olan bir yöntem olarak değerlendirilmektedir (15). Toplum kökenli tipik pnömonilerde balgamla kültür arasında bir paralellik izlenirken, atipik olgularda aynı durum söz konusu değildir (91). Balgam incelemesi hekimlerce sık kullanılmasına rağmen, balgamın alveoler materyalle ilişkilendirilmediği çalışmalar yoktur. Her küçük büyütme alanında 25'den fazla NL ve aynı alanda 10'dan az epitel hücre olması, balgam kalitesini değerlendirmede kullanılan bir yöntemdir. Lökosit varlığına rağmen normal floranın azalmış veya kaybolmuş olması atipik pnömoni lehine alınabilecek bir kriterdir (9). Atipik bakterilerin neden olduğu olgularımızda NL sayısı 25'in üzerinde olmasına rağmen, florada belirgin azalma vardı (Tablo 20). Bu atipik bakteriler için en yüksekti (% 100). Üst solunum yollarından kontaminasyonu önleyecek invaziv tekniklerle (transtrakeal aspirasyon, korunmuş fırça kateterle bronkoskopi, BAL, akciğerin direkt iğne biyopsisi, vs.) elde edilen alt solunum yolu sekresyon örnekleri, tanı için balgamdan daha değerlidir. Bu yollarla alınan sekresyon örneklerinde, bakteriyel tanı % 90'ın üzerinde konulabilmektedir ve özgüllük artmaktadır (20, 92). Çok invaziv olan bu yöntemler, ciddi pnömonisi olan olgular dışında çoğu hastada uygulanmamaktadır. Olumsuzluklarına rağmen, balgamın direkt incelemesi, *M.tuberculosis*, *L.pneumophila* (floresan antikor

oyamayla), *P.carinii*, bazı endemik mantarlar gibi bazı solunum yolu infeksiyonları için tanısal olabilmektedir (15).

Başta atipik etkenler olmak üzere pnömonilerin tanısında kültür ve mikroskopik incelemelerle tanıya varma oranı oldukça düşüktür. Örneğin, *M.pneumoniae* üretilmesi, infeksiyondan sonra da devam edebildiğinden anlamlı olmayabilmekte, *L.pneumophila* kültürü, hem zorluğu hem kaliteli balgam gerektirmesi yönüyle güç olmaktadır. *C.pneumoniae* ve virüslerin üretilmesi için hücre kültürlerine gereksinim vardır. Bu nedenle atipik etkenlerin kültürleri, TKP'lerin başlangıç değerlendirmelerinde uygun değildir ve rutin tanıda kullanılmamaktadır (15). Günümüzde serolojik testlerdeki gelişmeler, öncelikle atipik pnömonilerin tanısına hız kazandırmıştır. Bu testlerle hem antijen hem de serum örneklerinde antikor tespiti yapılabilmektedir. Ancak antikor tayini, başlangıç tanısına katkı sağlamaktadır. Hızlı tanı, klinik iyileşme ve gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesi bakımından da çok önemlidir (15, 79).

Atipik etkenler için geliştirilen, EİA ve İF ile antijen tayini, hem duyarlılığı hem özgüllüğü yüksek olan yöntemlerdir (46, 93). Bizim de tercih ettiğimiz yöntem olan İF yöntemi atipik bakterilerden *C.pneumoniae*, *M.pneumoniae*, *L.pneumophila*, virüslerden de RSV, adenovirus, influenza virüsler ve PİV'ler araştırılabilmektedir (22, 36, 43, 46, 51, 65, 81, 83). İzotopik asit, DNA probları ve PCR, etken belirlenmesinde duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek yöntemler olmasına rağmen, pahalı oluşları, uygulamalarının daha çok araştırma laboratuvarlarında kullanılması ile pratik uygulamada fazla kullanılmamaktadır. Ancak kullanıldıklarında tanıya katkıları oldukça yüksektir (93)

Hızlı ve duyarlılığı yüksek antijen belirleme yöntemlerinden biri olan İF yöntemi, alt solunum yolu infeksiyonlarının tanısında özellikle atipik etkenlerin belirlenmesinde kullanıma girmiştir. Her ne kadar yöntemin İF mikroskop, deneyim, uygun örnek gerektirmesi gibi dezavantajları olsa da amaca göre değerlendirildiğinde tanıya katkısı oldukça yüksektir. Ülkemizde alt solunum yolu infeksiyonlarında atipik bakteri ve viral etyolojiye yönelik çalışmalar sınırlıdır.(94) Viral etyolojinin belirlenmesiyle beraber gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilebilecektir. Atipik pnömonilerin tanısının konulamaması veya tedavide dikkate alınmaması, morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır. Beta-laktam antibiyotiklere duyarsız olan atipik bakterilerin erken tanısının konulmasıyla beraber, doğru tedavinin erken başlanması, bu sorunu giderebilecektir. Bu durum aynı zamanda, hastanede yatış süresi ile işgücü ve ekonomik kayıpları da azaltacaktır. Bütün bu olumsuzluklar, İF gibi hızlı tanı yöntemlerinin klinik kullanıma girmesiyle sağlanabilecektir.

Gelişmiş tekniklerle günümüzde, pnömonili olguların % 25-97'sine etyolojik tanımlanabilmektedir. Tipik olgularda, balgamın direkt incelemesi ve kültürü, radyografik değerlendirmeler ve diğer spesifik olmayan yaklaşımlarla tanıya gidiş daha kolaylanabilmektedir. *S.pneumoniae*, birçok çalışmada alt solunum yolu infeksiyonlarında en sık izlenen patojen olup, görülme oranı % 15-65 olarak bildirilmiştir (3, 5, 12, 13, 25). Bizim çalışmamızda hastaların % 15.1'inde pnömokok tespit edildi. Bu düşük oran çalışma dışında yapılan olguların yanında, çalışma zamanı diliminde atipik bakteri ve virüslerin daha sık izlenebilmesi nedeniyle rölatif olarak düşük kalmış olabilir. Önceden antibiyotik kullanılması, kültür veya serolojik sonuçları etkilemektedir. Kliniğimize başvuran hastalar, genellikle üniversite hastanesi dışında birinci basamakta antibiyotik kullanan ve cevap alınan olguların dışında olduğundan, tipik etyolojiye daha az rastlanmaktadır. Olgularımızda % 20.8 oranında antibiyotik kullanımı mevcuttu. Pnömokoksik olgularda kliniğimize başvurmadan önceki antibiyotik kullanma oranının % 25 olmasına karşılık, etkenin belirlenemediği olgularda oran % 37.5 olarak belirlendi. Bu durumun, etkenin belirlenemediği olgularda, tipik etkenlerin izolasyon oranının düşüklüğü açısından anlamlı olduğu düşünüldü. Ostergaard ve arkadaşlarının çalışmasında, önceden antibiyotik kullanımı % 44 olarak tespit edilen TKP'li olgularda, bakteriyel kültür pozitifliği % 36 olarak bulunmuştur (20).

Atipik pnömoniler, ikinci sıklıkla tipik pnömonileri takip etmektedir (13, 21). Ancak farklı toplumlarda veya topluluklarda, epidemiyolojik özellikler, yaş, altta yatan hastalıklar gibi faktörler görülme sıklığını değiştirebilmekte ve görülme oranını artırmaktadır. Atipik pnömonilerde en önemli ipuçlarından biri, tipik pnömonilerde bulunmayan akciğer dışı odakların varlığıdır (18, 6). Olgularımızda atipik patojen görülme oranı, mikst olgularla beraber % 43.4 olarak tespit edildi (Tablo 1). Bu olguların dağılımı incelendiğinde, atipik olguların % 47.4'ünü *C.pneumoniae* oluştururken, % 26.3'ünü *M.pneumoniae*, % 23.6'sını da virüslerin meydana getirdiği görüldü. Virüslerin dağılımına bakıldığında ise, adenovirus, influenza A virus, influenza B virus, PİV tip 1 ve PİV tip 2 birer olguda (% 20) tespit edildi. Mikst olgular değerlendirildiğinde, toplum kökenli alt solunum yolu infeksiyonlarında, *C.pneumoniae* % 17, *M.pneumoniae* % 9.4 ve virüsler % 9.4 olarak belirlendi. Mikst infeksiyonlu 7 olguda görülürken iki olgu çift viral etkenle (adenovirus + PİV-1), bir olgu *C.pneumoniae* + influenza A virus ve bir olgu da *M.pneumoniae* + adenovirus ile birlikte görüldü.

Daha önce de belirtildiği gibi değişik toplumlarda görülme oranı % 8-52 arasında değişen atipik pnömonilerde, bakteriyel olarak başta *M.pneumonia* ve lejyonella türleri ile *C.pneumoniae* gelmektedir (20-22, 24, 27, 28, 95). Viral etkenler ikinci sıklıkta görülen atipik etkenlerdir. Sık olarak influenza A ve B, PİV, adenovirus, RSV görülürken, rinovirus,

terovirus, coronavirus, herpes virüsler daha az oranda görülen etkenlerdir. Altta yatan hastalık ya da risk faktörlerinin varlığına göre daha az rastlanabilen diğer atipik etkenlere de (*C.trachomatis*, *C.psittaci*, *C.burnetii*, *P.carinii*, mantarlar, vs) rastlanmaktadır. . Pareja ve arkadaşları, etyolojik araştırmalarında atipik bakterilerin oranını % 22.4 olarak bulmuşlardır (21). Ostergaard ve arkadaşları ise bu oranı % 31 olarak tespit etmişlerdir (20).

Erişkin yaş grubunda olan olgularımız, tipik ve atipik etyolojiye göre ayrıldığında, her iki grup arasında yaş bakımından anlamlı bir fark görülmedi ($p=0.1133$) (Tablo 12). Epidemiyolojik ve klinik özelliklerle etken dağılımı yaşa göre değişebilmektedir. Primer atipik pnömoni olgularından *M.pneumoniae* en fazla genç erişkin yaş grubunda görülürken, adenovirus, RSV, PIV gibi bazı viral etkenler çocukluk yaş grubunda daha çok rastlanmaktadır. *C.trachomatis*, genellikle yenidoğan döneminin bir hastalığıdır. *C.pneumoniae* yaşla beraber rastlan infeksiyonlara neden olurken, lejyonella infeksiyonları daha çok erişkin yaş grubunu etkilemektedir. Tipik olgularla beraber atipik pnömonilerin diğer etkenleri, her iki cinsi ve yaşlı erişkin yaş gruplarını daha fazla etkilemektedir (33)

Olguların kliniğimize başvuru süresi, ortalama 3.8 günde olup, hastaların % 20.8'inin nitelik önerisiyle veya kendi kendine antibiyotik kullandığı görüldü. Çoğunlukla beta-laktam grubu antibiyotik (ampisilin, 1 ve 2. kuşak sefalosporin) kullanan hastaların klinik bir gerileme göstermeyişi, bu grup ilacın spektrumunda olmayan atipik etkenlerin olabileceğini düşündürmektedir. makrolid ve kinolon grubu antibiyotik alan grupta ise klinik bir cevap alınacak kadar sürenin geçmemiş olması da etkili olabilir.

Olgularımızın en sık rastlanan akciğer semptomları, öksürük (% 100) ve balgam çıkarma (% 75.5) idi. En fazla balgam çıkarımı tipik ve atipik bakteriyel infeksiyonlarda görüldü. Tipik olgularda daha fazla beklenen öksürükle balgam çıkarımı olgularımızda da % 75.5 oranında görülürken, atipik olgularda bu oran % 85.7 oranında tespit edildi (Tablo 13). Balgam çıkarımı açısından, her iki grup arasında istatistiksel fark görülmedi ($p=0.52813$). Hastalığa karşın kuru öksürük, beklendiği gibi en fazla viral pnömonili olgularda izlendi (% 60). Woodhead ve arkadaşları, öksürükle balgam çıkarma oranını, pnömokokal pnömonilerde % 69 oranında tespit ederken, atipik olgularda % 51 olarak bulmuşlardır (30). Gruplar arasında fark görülmemesine rağmen, viral etyolojik olgularda kuru vasıflı öksürüğün olması anlamlı olarak değerlendirildi.

Atipik etkenlerin klinik tablosunda akciğer dışı bulgular tipik etkenlere göre önemi taşıyabilmektedir (13). Bu nedenle, akciğer semptomlarına daha az rastlanabilmektedir. Nitelik olgularımızda akciğer dışı semptomlar % 54.7 (29/53) oranında tespit edildi. En fazla akciğer dışı semptom, tümünde viral etkenlerin yer aldığı mikts olgular (% 75) ile viral olgularda (%

0) görüldü. Atipik bakteriyel infeksiyonlar ile etkenin belirlenemediği vakalarda, tipik olgulara göre daha fazla akciğer dışı semptom (% 35.7) rastlansa da bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 13).

Çalışmamızda görülen baş ağrısı, en fazla rastlanan akciğer dışı semptom olup en fazla tipik olgularda gözlemlendi. Akciğer dışı semptomların atipik pnömonilerin ayırımında önemli bir öşe taşı olması nedeniyle, başlangıçta bu semptomların bulunması seçilecek tanısız yöntemi belirleyebilir. Rutinde uygulanan balgam kültürü ve nonspesifik tanı metotlarının dışında antijenik tanımlama daha çok tercih edilmeli ya da ön plana çıkarılmalıdır. Yapılan bazı çalışmalarda akciğer dışı bulgular tipik ve atipik olgularda benzer bulunmuştur. Baş ağrısı ve konfüzyon ise atipik olgularda daha fazla görülmüştür (18, 19, 30, 96, 97, 98).

Hastalarda alta yatan bir hastalık veya risk faktörünün olması, etyolojik ajanlarının dağılımını etkilemektedir. Örneğin, yaşın 65 ve üzerinde olması, eşlik eden klinik durum ve risk faktörleri, diğer hallerde toplumla benzer olan etken dağılımını, başta pnömokoklar olmak üzere, respiratuar virüsler, *H.influenza*, Gram negatif basiller, *S.aureus* ve anaerobların olduğu bir dağılıma dönüştürmektedir (Tablo 2). Olgularımızda risk faktörlerinin dökümantasyonu yapıldığında, tipik olgularda birden fazla risk faktörünün ön planda olduğu (% 62.5), mikst olgularda birden fazla risk faktörünün % 25 ve atipik olgularda % 15.7 olduğu görüldü. Bu sonuç, tipik ve atipik olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.04852$). Etkenin belirlenemediği olgularda ise risk faktörü varlığı, % 27.3 olarak bulundu. Sigara kullanımı (% 18.3), KOAH (% 17), 65 ve üzeri yaş (% 15.1) en fazla tespit edilen alta yatan risk faktörleri olarak belirlendi. Olguların % 69.8'inde herhangi bir risk faktörüne rastlanmadı (Tablo 15).

Atipik olgularımızda alta yatan risk faktörlerinin daha az görülmesi, pnömoni ön tanısıyla değerlendirilen olgularda, klinik ve epidemiyolojik özelliklerinin yanında alta yatan hastalık veya risk faktörlerinin araştırılması gerektiğini göstermektedir. Böylece atipik etyolojinin belirlenmesi için laboratuvar daha bilinçli kullanılabilir. Ayrıca bu durumların önlenmesi, hastaların yatışı ve takibinde de belirleyici bir parametre olup, morbidite ve mortalitede için de önemli olmaktadır.

Woodhead ve arkadaşları, pnömokokal pnömonili olgularda alta yatan risk faktörlerini % 59 olarak bulurken, atipik olgularda % 28.4 olarak bulunmuştur. Bu oran, olgularımızdaki gibi tipik olgularda daha yüksek olarak gözlenmiştir (30). Sanchez ve arkadaşlarının çalışmasında ise alta yatan hastalık oranı % 63 olarak bulunurken, alt solunum yolu infeksiyonlarının etken dağılımına bakıldığında, tipik etkenlerin daha fazla tespit edildiği, tipik etkenlerden ise *C.pneumoniae*'nin öne çıktığı görülmüştür (99)

Alt solunum yolu infeksiyonların önemli bulgusu olan raller, olgularımızın % 62.6'sında tespit edildi. Daha çok tipik pnömonilerin bir bulgusu olsa da diğer etyolojik ajanların yol açtığı tablolarda da ral olabilmektedir. Olgularımızda en fazla ral, tipik olgularda duyulurken (% 87.5), bu oran viral olgularda daha düşük (% 60) bulundu (Tablo 16). Ancak, tipik ve atipik olgular arasında ral duyulması açısından anlamlı bir fark yoktu ($p=0.17170$). Woodhead'ın gelişmesinde de tipik ve atipik olgularda ral duyulması benzer oranda bulunmuştur (30).

KOAH alevlenmeleri dışında diğer alt solunum yolu infeksiyon (% 84.9) olgularının % 42.2 (19/45)'inin atipik etkenlerle meydana geldiği belirlendi. Tüm olgular içerisinde tespit edildiğinde ise bu oran % 35.8 (19/53) olarak tespit edildi. Miks etkenlerle meydana gelen olguların tümü pnömoni ve diğer ASYİ tablosuyla seyrederken, etkeninin belirlenmediği olgularda bu oran % 77.3 olarak bulundu (Tablo 14). Pnömoni ve diğer ASYİ tablolarının etyolojik ajanlara göre ayrımında, tipik ve atipik etkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p=0.00003$). Pnömoni ve diğer ASYİ tablolarının daha çok atipik etkenlerle birlikte görülmesi, tanı sorunu nedeniyle toplumda tedavilerinin tipik olgulara göre daha başarısız olması, değişik klinikler tarafından da tedavileri yapılabilen pnömoni dışı olguların daha az başvurmuş olması ile yaş ve mevsim gibi özelliklerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda, alt solunum yolları infeksiyonlarında, pnömoni olgularının görülmesi % 42.2-78 oranında bulunmuştur (38, 43). Flamaing ve arkadaşları, erişkin yaş grubunda alt solunum yolu infeksiyonlarının dağılımını yaptığında, pnömoniyi % 64, akut bronşiti % 31 ve KOAH alevlenmesini % 14.5 oranında tespit etmişlerdir (100).

Toplum kökenli alt solunum yolu infeksiyon tablolarının % 37.8'inde etken tespit edilemedi. İnsidansı % 3.7-34.4 arasında değişen akut bronşit gibi diğer alt solunum yolu infeksiyonları, genellikle sağlıklı bireyler arasında spesifik bir immünite bırakmayan respiratuar virüslerle meydana gelmektedir (38, 43). En yaygın mikroorganizmalar; influenza A ve B virüsler, PİV tip 1,2 ve 3, adenovirus, RSV, *C.pneumoniae* ve *M.pneumoniae* gibi çalışmamızda araştırdığımız ajanlar olmasına rağmen, araştırmadığımız diğer viral ve bakteriyel etkenlerin de rol oynayabileceği doğaldır (36, 72). Viral etyolojinin belirlenmesinde, viral atılımın ilk günlerde en fazla olduğu dikkate alındığında, erken başvurunun önemi artmaktadır. Nispeten hafif seyirli olguların kliniğimize geç başvurması bu sonuca neden olmuş olabilir. Hastaların antibiyotik kullandıktan sonra hastaneye başvurması ise bu sonucu etkileyen diğer bir nedendir.

Hastalarımızın % 15.1'inde KOAH alevlenmesine ait bulgular vardı. Bu olguların % 7.5'inde etken mikroorganizma pnömokok iken, atipik mikroorganizmalara rastlanmadığı görüldü (38, 43, 101). Özellikle, sigara içenlerde siliyalı epitelin harabiyeti, KOAH gelişmesi,

ronş sistemindeki hümorale ve hücresele fonksiyonlarda bozulma nedeniyle alt solunum yolu enfeksiyonu gelişimine karşı eğilim artmıştır. Bronşlarda biriken sekresyon, siliyer fonksiyonların bozulması nedeniyle intrabronşiyal bölgeden mikroorganizmaların etkili bir şekilde temizlenememesi enfeksiyon gelişmesini kolaylaştırır (101). KOAH alevlenmelerinde mevsimsel değişiklikler önemli olmakla birlikte, başta *S.pneumoniae*, *H.influenza* olmak üzere etyoloji çoğunlukla bakteriyeldir (44, 59, 101-103). Sıklıkla görülen bakteriyel kolonizasyon ve kontaminasyon nedeniyle etyolojinin belirlenmesinde güçlükler vardır. Korunmuş fırça yöntemi gibi alt solunum yollarının sekresyonlarının steril olarak elde edilmesi ise tanıyı ve etken izolasyonunu artırmaktadır (92). Ülkemizde, *S.pneumoniae* % 20-47, *H.influenzae* % 18-25, *S.aureus* % 10, *Klebsiella pneumoniae* % 5 olarak bildiren çalışmalar vardır (44, 102, 103). Alevlenmelerde *C.pneumoniae*'nin rolü kesin olmamakla beraber % 5-18.3 olduğu bildirilirken, diğer alevlenme nedenlerinden *M.pneumoniae* bir çalışmada % 2.2 olarak bildirilmiştir (104, 105).

Pnömoninin tanısında, etkene yönelik testler kadar olmasa da spesifik olmayan inflamatuvar parametrelerin değerlendirilmesi tanıya yardımcı olabilmektedir. Beyaz küre sayısı, CRP ve ESR gibi nonspesifik inflamatuvar parametreler, akut faz reaksiyonunun şiddetini göstermektedir (105). Bu faktörler, akut enfeksiyonlarda, mikroorganizmaların neden olduğu dokü hasarını ölçmektedirler. Bu nedenle akut faz reaktant seviyeleri, bakteriyel enfeksiyonlarda viral enfeksiyonlardakinden daha yüksek beklenir (22). Tipik etkenlerin yol açtığı tablolarda lökosit sayısı daha yüksek seyretmektedir. Tipik etkenlerle meydana gelen olgularımızda, lökosit sayısı % 75 oranında $15000/\text{mm}^3$ 'nin üzerinde tespit edildi. Tanı konulan olguların çoğunluğunu oluşturan atipik olgularımızda ise, lökosit sayısı % 78.9 oranında $5000-15000/\text{mm}^3$ arasında ölçüldü (Tablo 17). Bir olguda görülen yüksek lökosit sayısı, lökomoid reaksiyon olarak yorumlandı. Lökosit sayısının normal sınırlar içerisinde kalması, yaşlılık, altta yatan hastalık, immünite gibi birçok faktörden etkilense de genellikle atipik pnömoni düşünülen olgularda görülmektedir. Lökosit sayısının $5000/\text{mm}^3$ 'ün altında olması daha çok viral enfeksiyonları düşündürmektedir ($p<0.05$). Etkenin belirlenemediği olgularda lökosit sayısının % 86.4 oranında $5000-15000/\text{mm}^3$ aralığında seyrettiği görüldü. Çeşitli çalışmalarda tipik etyolojilerde lökosit sayısı $10000/\text{mm}^3$ 'nin üzerinde tespit edilirken, atipik etkenlerde ve özellikle viral etyolojide ise lökosit sayısı daha düşük bulunmuştur (13, 22). Korppi ve arkadaşları, tipik olgularda lökosit sayısını ortalama $15400/\text{mm}^3$ olarak bulurken viral ve atipik olgularda bunu daha düşük olarak bulmuşlardır (106). Spesifik olmamakla beraber, lökosit sayısının yüksekliği veya düşüklüğü pnömoni olgularının ayırımında anlamlı bir parametre

olarak belirlendi ($p<0.05$). Etkenin belirlenemediği olgularda, lökosit sayısının $15000/\text{mm}^3$ altında olması atipik etkenleri düşündürmelidir.

ESR yükselmesi, en fazla tipik (ortalama $36.0+18.4$ mm/h) ve atipik bakteriyel (ortalama $42.7+9.9$ mm/h) olgularda görüldü ($p>0.05$). En düşük değerler ise beklenildiği gibi viral olgularda (24.4 mm/h) elde edildi. CRP ise aynı olgularda sırasıyla, ortalama $11.0+6.9$, $5.5+2.7$ olarak tespit edildi. Bu sonuçların düşüklüğü, viral etkenlerle olan infeksiyonlarda yol gösterici olabilir. Ostergaard ve ark., pnömokoksik pnömonili olgularda ESR'yi ortalama 66.9 mm/h bulurken, bu değeri atipik bakterilerde olgularımızla paralel olarak yüksek bulmuşlardır (20). Korppi ve arkadaşlarının çalışmasında, tipik pnömonili olgularda gerek CRP ve gerekse ESR atipik pnömonili olgulardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Miks infeksiyonlarda ise ara değerler elde edilmiştir (106).

Genel olarak incelendiğinde, lökosit sayısının $15000/\text{mm}^3$ 'nin üstünde olduğu olgularda CRP ve ESR paralel olarak yüksek seyrederken, lökosit sayısı ile CRP arasında anlamlı olan bu paralellik ($p<0.05$), ESR ile izlenmedi ($p>0.05$). Miks olgularda ise ESR ve CRP'nin ortalamada yükseldiği görüldü. Spesifik olmayan tanı testleri olan akut faz reaktantları, yükseklik derecelerine göre etyolojik bir ayırmda destek olarak kullanılabilir. CRP değerinin en düşük saptandığı olgular, özellikle viral etyoloji açısından değerlendirilmelidir. Bir çalışmada CRP'nin *C.pneumoniae* infeksiyonuyla paralel yükseldiği gösterilmiştir (107).

Akciğer dışı semptomların yanında, bazı anormal biyokimyasal test sonuçları da atipik pnömonilerde görülebilen bir sonuçtur. Sodyum düşüklüğü, üre yüksekliği, albümin düşüklüğü, anormal KCFT gibi anormal akciğer dışı bulguların olması, başta lejyonella olmak üzere atipik pnömonilerde görülebilir (30). Olgularımızda *L.pneumophila* tespit edilmedi. Anormal biyokimyasal testler, olgularımızda değişik oranlarda görüldü. BUN yüksekliği ve anormal KCFT sonuçları en fazla tipik olgularda belirlendi. Altta yatan hastalık durumunun etkili olduğu değerlerde, hiponatremi % 3.7, albümin düşüklüğü % 7.5 bulunurken, BUN yüksekliği % 20.7, anormal KCFT ise % 35.8 oranında tespit edildi (Tablo 18). Tipik olgularda anormal KCFT, olguların % 37.5'nin KOAH'lı hasta grubu olduğu dikkate alındığında, kullanılan ilaçların toksisitesi nedeniyle daha yüksek elde edilmiş olabilir. Olgularımızda görülen biyokimyasal test sonuçları, gruplar arasında anlamlı bir fark göstermedi ($p>0.05$).

Olgularımızın % 88.7'sinde akciğer grafilerinde infiltratif görünüm elde edildi. Tipik ve viral etyolojinin tamamında, atipik bakterilerin ise % 92.9'unda infiltrasyon mevcuttu. En fazla görülen infiltrasyon, interstisyel tipte olup, başta virüsler olmak üzere atipik etkenlerin neden olduğu olgularda görüldü. İnterstisyel infiltrasyonlar, viral pnömonilerde diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek görülürken, diğer olgular arasında fark görülmedi ($p=0.21996$). Tipik

etkenlerle meydana gelen olguların % 75'inde infiltrasyon lobar tarzda gözlemlendi ve bu sonuç, tipik olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.000005$). Yapılan araştırmalarda, interstisyel infiltrasyonların viral, miks veya atipik bakterilerde, lobar veya yamalı tutulumların ise tipik bakterilerle meydana gelen tablolarda öne çıktığı görülmektedir (22, 91). Etkenin belirlenemediği olgularda infiltrasyonların büyük çoğunluğunun interstisyel ve/veya yamalı şekilde olması, etyolojik ajanların atipik etkenler olabileceğini düşündürmektedir.

Tek taraflı akciğer tutulumu, % 63.8 olguda görüldü. Bunların % 70'i sağ tarafta iken, % 30'u sol akciğer tutulumu şeklindeydi. Tek taraflı tutulum tipik olgularda % 75 oranında gözlemlenirken, atipik olgularda % 50 olarak elde edildi. Çift taraflı tutulum ise en fazla (% 75) miks olgularda izlendi ($p>0.05$). En sık tutulan akciğer sahası akciğer bazalleri olarak tespit edildi (Tablo 19). Sağ veya sol akciğer tutulumu arasında tipik ve atipik bakteriler açısından anlamlı fark varken ($P<0.05$), etyolojik ajanlara göre bakıldığında farklılık yoktu ($p=0.41467$). Viral etkenler en fazla sağ alt zonları tutarken, atipik bakterilerin ise sağ orta ve alt zonları daha fazla infiltre ettiği görüldü. Macfarlane ve arkadaşları, lejyonella pnömonisinde tek taraflı akciğer tutulumunu % 61, *M.pneumonia*'da % 48 olarak belirlemişlerdir (30). Tek taraflı tutulum, pnömokokal pnömonilerde ise % 33.3-83.3 olarak tespit edilmiştir (1, 13, 22, 30). Etkenin belirlenemediği olgularda tek taraflı tutulum % 68, retiküler veya retikülonodüler infiltrasyonlar % 8 olarak tespit edilmiştir (13). Bizim olgularımızda genellikle çift taraflı tutulumun, interstisyel veya yamalı tip infiltrasyonların genellikle atipik etkenlerle olan enfeksiyonlarda olduğu görüldü. Etkenin belirlenemediği olgularda interstisyel veya yamalı infiltrasyon olması ve bunların özellikle sağ orta ve alt zonlarda görülmesi atipik etkenleri daha fazla düşündürmelidir.

Atipik bakterilerin antijenik tanımlanması için önerilen solunum yolu örnekleri, NFA ile beraber balgam, trakeobronşiyal aspirat veya BAL sıvısıdır. Lejyonella türleri için alt solunum yolları sekresyonları değerli iken diğer patojenlerde NFA tanısal olabilmektedir. İF çalışmaları yapılan örneklerin % 69.8'i balgam, % 30.2'si NFA idi (Tablo 21).

Atipik pnömonilerin spesifik olmayan bir başka bulgusu da SA yapabilmeleridir. Soğuk algınlığı, hemaglutinasyon, değişik etyolojik faktörlerin varlığında pozitif olabilmektedir. *M.pneumoniae* başta olmak üzere, klamidya, lejyonella ve viral enfeksiyonlarda SA testi pozitif bulunabilmektedir. Olgularımızda çift serum örneğiyle yapılan SA test sonuçlarında, tüm olgularda % 32.4'lük pozitiflik elde edildi. Etiyolojik ajanlara göre dağılımına bakıldığında, % 12.2'sinin atipik etkenlerde görüldüğü, kalanının ise etkenin belirlenemediği olgularda olduğu belirlendi ($p=0.01806$). Etkenin *C.pneumoniae* olduğu olgularda SA testi % 42.9 oranında görüldü. Görülürken, bu oran *M.pneumoniae*'de % 25, viral etkenlerde ise % 40 olarak tespit edildi.

tümünde viral etkenin olduğu mik s olgularda ise oran % 50 idi (Tablo 23). Spesifik bir bulgu olmayan SA testi, infeksiyonların ilk haftasından sonra pozitifleşmeye başladığından dolayı, aşlangıç tanısında yer almamaktadır. Gecikmiş vakalarda ya da retrospektif değerlendirmede kullanılabilir bir testtir. Tipik ve atipik olgular arasında testin pozitifliği açısından anlamlı fark bulunurken ($p=0.01806$), atipik olguların kendi içinde anlamlı fark bulunmadı ($p=0.15668088$). Pnömoni düşünülen olgularda testin pozitif bulunması, atipik etkenlere değerlendirilmesi nedeni ile iyi değerlendirilmelidir.

TKP'lerde hastaneye yatacak hastalar için kesin bir kriter yoktur. Uygun bir klinik değerlendirilmeden sonra önceden belirlenmiş kılavuzlar esas alınarak bu karar verilmektedir. Pnömonilerin gidişi boyunca verilecek en önemli kararlardan biri, yatışın gerekli olup olmadığıdır. TKP'ler için, komplike gidiş riski veya mortalite riskinin arttığı iyi belirlenmiş risk faktörleri vardır ve bunların bir arada olması ile hastaneye yatış iyi değerlendirilmelidir. Olgularımızın, Türkiye Toraks Derneği tarafından yayınlanmış olan TKPler rehberinde de belirtilen, altta yatan hastalık veya risk faktörünün olması, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile sosyal endikasyon kriterleri dikkate alınarak ayakta veya yatarak tedavi edilmesine karar verildi (Tablo 10). Buna göre, hastaların % 64.2'si yatırılarak tedavi edildi. Tüm olgular içerisinde, yatırılma oranı tipik olgularda % 15.1, atipik etkenlerin neden olduğu olgularda % 26.4 idi. Yatırılarak takip edilen hastaların % 23.5'ini tipik olgular, % 41.1'ini atipik etkenler oluşturmaktaydı. Geri kalan olgular ise etkeni belirlenemeyen olgular ile mik s olgular idi. Etyolojik ajanlara göre yatış değerlendirildiğinde, tipik olguların tümünün, atipik bakterilerin % 71.4'ünün, viral olguların ise % 80'ninin yatırıldığı belirlendi (Tablo 24). Atipik olguların tipik olgulara göre anlamlı olarak daha fazla yatırıldığı görüldü ($p=0.00591$) (Tablo 24).

Olgularımızın hiçbirinde mortalite olmadı. Bunun nedeni hastalarda bakteremi olmaması, etken olarak lejyonellanın olmaması, erken tanı gibi faktörler olabilir. Yapılan eşlik çalışmalarda % 1-54 arasında değişen mortalite oranları elde edilmiştir (7, 11-14).

Daha önce de belirtilen nedenlerden dolayı, toplum kökenli alt solunum yolu infeksiyonlarının hızlı ve güvenilir tanısı için en uygun yöntemlerden biri, İF tekniikle solunum örnekleri sekresyon örneklerinde antijen tayimidir. Çalışmamızda tipik bakterilerle viral etken antijenleri için yapılan İF test sonuçlarında, toplam 27 atipik etken tespit edildi. Dört olguda daha fazla etken saptanırken, toplam 19 olguda (% 35.8) atipik etkenler belirlendi. Tüm olgular arasında İF test ile % 43.4 olgunun (19 atipik, 4 mik s olgu) tanısına gidilebildi. Tipik olgular hariç tutulursa, bu oran % 51.1'ler seviyesine yükselmektedir (Tablo 22). Bu sonuca

öre tipik olguların dışında tanıya gidilemeyen durumlarda, olguların yaklaşık yarısında tanıya idilebilmektedir.

Olguların % 48.9'unda tanıya gidilememiş olması birçok nedene bağlı olabilir. Ulaşılabilen kaynaklarda İF yönteminin tanusal değeri ile ilgili verilere bakıldığında, viral etyolojide % 50-95 tanı koydurucu olduğu görülmektedir (51, 108). Diğer atipik patojenlere ait tanıyı bir çalışma elde edilmemiştir. Çalışmamızda, hastaların ortalama 3.8 günde başvurduğu görülmektedir. Halbuki viral atılım, hastalığın hemen başlangıcında maksimum düzeydedir. Bu birkaç günlük süre bile test sonuçlarını etkileyebilmektedir. Bulgularımızda hatırlanacak olursa olguların % 20.8'inin antibiyotik olarak başvurdukları görülmektedir. Bu antibiyotik kullanımı atipik bakterilerde antijen tespitini olumsuz yönde etkileyecektir. Bu hastalarda antikor tanılmasının tanı bakımından anlamlı olabilir. Bütün bunların dışında elimizdeki mevcut yöntemle tanı konulamayan diğer etkenler de etyopatogeneizde rol oynamış olabilir.

Çalışmamızda, alt solunum yolu infeksiyonu olgularının % 58.5'inde etken tespit edildi. Bu oran, KOAH olgularında % 37.5, diğer ASYİ tablolarında % 62.2 olarak belirlendi. İF testine elde ettiğimiz sonuçlar incelendiğinde, literatürde yayınlanmış bazı çalışmalarla farklılık göstermektedir. TKP'lerde etkenin belirlenmesine yönelik çalışmalarda, tanı konma oranını arkadaşları ve arkadaşları % 30, Ostergaard ve arkadaşları, % 34.4 oranında bulurken, Sierra ve arkadaşları % 44.5, Korppi ve arkadaşları % 57.1, Feldman ve arkadaşları. % 68.8, Lieberman ve arkadaşları % 66, Steinhoff ve arkadaşları % 67.5, Moine ve arkadaşları. % 72, Pareja ve arkadaşları % 75.1 oranında belirleyebilmişlerdir (3, 13, 20-22, 27, 106, 109, 110). Bu sonuçların farklı olmasında, coğrafik özellikler, iklim şartları, toplumsal özellikler, yaşam tarzları, kültürel yapı, seyahatler gibi çeşitli faktörler etkili olmaktadır. Literatürle karşılaştırıldığında, tanı koyma oranının benzer bazı çalışmalardan daha yüksek olduğu gözlemlendi (3, 13, 21). Bu çalışmaların çoğunda metot olarak İF ile antikor tespitinin yapıldığı (İFA) görülmektedir. Biz ise çalışmamızda antijen araştırdık.

Çalışmamızda elde ettiğimiz atipik etkenleri tartışacak olursak, en fazla tespit edilen etkenin tüm olgular arasında *C.pneumoniae* olduğu görüldü (% 17). *C.pneumoniae*, akut ve kronik solunum yolu infeksiyonlarına yol açabilmekte ve taşıyıcılar infeksiyon yayılımı bakımından önemli bir kaynak oluşturmaktadırlar. *C.pneumoniae*, akut pnömöni olgularında literatür dışı yayınlarda % 5-18 olarak bildirilmekte akut bronşitlerde ise bu oran % 5'lerde bildirilmektedir (21, 22, 27, 28, 31, 35, 36). Çalışmamızda akut olgularda *C.pneumoniae* % 18.9 olarak bulundu. Tüm atipik etkenler arasında % 43.5 olarak belirlendi.

Çalışmamızda bir olguda *C.pneumoniae* ve influenza A'nın birlikte olduğu görüldü. Parrie ve arkadaşları, TKP'lerde *C.pneumoniae*'nin miks infeksiyonlarla beraber görülme

oranını % 57.8 olarak vermişlerdir (111). Hasta gruplarının yaşça farklı olması sonuçtaki bu farklılığa neden olmuş olabilir. KOAH alevlenmesi olgularımızda *C.pneumoniae* tespit edemedik. Yapılan çalışmalarda ise görülme oranı % 1.1-7.6 olarak bulunmuştur (105, 112).

C.pneumoniae olgularında yalnız antikor araştırılmasının tek başına akut enfeksiyonda yararları yoktur. Ülkemizde akut enfeksiyonlarda *C.pneumoniae* antijen ve antikor araştırmaya yönelik karşılaştırmalı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak Gencay ve arkadaşları, akut pnömoni olgularında *C.pneumoniae* antikorunu araştırmış ve bu oranı % 11.1 olarak bulmuşlardır (105). Bunun dışında yapılan çalışmalar genellikle *C.pneumoniae* seroprevalansına yöneliktir. Bu çalışmaların sonuçları amacı farklı olduğu için burada tartışılmamıştır (22, 38, 73, 74, 105).

M.pneumoniae, TKP olgularının % 0.7-30'dan sorumlu tutulmakta olup, yol açtığı pnömoni olguları, genellikle daha genç yaşlarda, daha düşük lökosit sayısı ve başlangıçta öksürük ile karakterize olabilmektedir (3, 5, 10, 13, 20-22, 27, 28, 38, 80). Olgularımızda İF yöntemiyle elde ettiğimiz *M.pneumoniae* antijen oranı (bir olgu miks enfeksiyon ile) % 11.3 olarak tespit edildi. Atipik olgularımız arasında bakıldığında, bu oran % 26.1 olarak görülmektedir. Bu sonuç hastanemizde daha önce yapılan bir çalışmada elde edilen sonuçla uyumlu bulundu (94). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise değişik oranlar elde edilmiştir. Ancak kullanılan yöntemler arasında farklar mevcuttur. Balcı ve arkadaşları, KB testiyle akut *M.pneumoniae* enfeksiyonunu % 10.8 bulmuştur (95). Elçi ve arkadaşları ELISA yöntemiyle yaptıkları çalışmalarında, atipik pnömoni ön tanısı olan hastaların % 38'inde *M.pneumoniae* IgM tipi antikor tespit etmişlerdir (113). Özlü ve arkadaşlarının hastanemizde yaptığı ve yaş grubunun benzer olduğu olgularda, *M.pneumoniae* oranını ELISA ile % 26.6 olarak tespit etmişlerdir (94). Aydın ve arkadaşları, bu oranı kültür ve PCR ile erişkinlerde % 22.4, çocuklarda % 27.4 olarak bulmuşlardır (114). Başka bir çalışmada, kültür yöntemiyle atipik pnömoni düşünülen olguların % 22.2'sinde *M.pneumoniae* üretilmiştir (115). Yurtdışında yapılan çalışmalarda ise, Marrie ve arkadaşları, TKP olguları arasında *M.pneumoniae*'yi % 4.9 oranında tespit etmiştir (116). Bu olguların % 9.3'ü 65 veya daha yukarı yaşta olup mortalite oranı çok düşük bulunmuştur. Esposito ve arkadaşları çocuklarda bu oranı % 22.5 bulurken , diğer başka çalışmalarında % 33.3 bulmuşlardır (107, 117).

ELISA ile araştırdığımız *M.pneumoniae* seropozitiflik oranı (IgG) % 64.3 (27/42) olarak bulundu. Bu oran literatürde, % 9.2-20.4 oranında bildirilmektedir (104, 113, 118). Bu sonuçtan da anlaşılacağı gibi hastaların % 50'den fazlasının daha önceden *M.pneumoniae* ile karşılaşmış olduğu görülmektedir. KOAH alevlenmesinde % 1-5 olarak bildirilen akut *M.pneumoniae* enfeksiyonu (10, 73-75), olgularımızda tespit edilmedi.

Semptomlarının akut başlangıçlı olduğu ve çok sistemi etkileyebilen *L.pneumophila*'ya bağlı pnömoni olguları, kültür ve serolojik yollarla tanımlanabilir. İshal, beta-laktam antibiyotiklere cevapsızlık, nispi (relatif) bradikardi, düşük serum sodyum ve fosforu ile yükselmiş AST seviyelerinin görülebildiği olgularda, bunun istatistiksel anlamlı olmayıp, böyle hastaların önceden tahmin edilebilmesi için de bir parametre değildirler. Olgularımızın yalnız birinde serum sodyumu düşük bulunurken anlamlı derecede yükselmiş enzim seviyeleri yoktu. Serolojik olarak da *L.pneumophila* tespit edilemedi. Sayılan parametreler, lejyonella bulunmayan olgularımız arasında benzer oranlarda bulundu ($p>0.05$). Lejyonella pnömonisi toplumda değişik oranlarda bildirilmiştir: % 0-47 (10, 12, 13, 20, 21, 25, 27, 46). Vural ve arkadaşlarının lejyonella antikorlarının İF yöntem ile araştırıldığı çalışmasında, hemodiyalizli hastalarda % 19.2, sağlıklı kişilerde ise % 3 oranı elde edilmiştir. Lejyonella için belli predispozan faktörlerin bulunmamasının yanında bölgemizin yüksek endemik bir bölge olmaması nedeniyle pozitiflik elde edemediğimizi düşünmekteyiz. Çalışılan İF yöntem, en azla görülen serogrup 1'in tespiti için olduğundan, diğer alt grupların varsa da (klinik olarak destekleyen olgu görülmemesine rağmen) tespit edilememiş olabilir. Coğrafik, mevsimsel özellikler, hayat şekli ve seyahatler, lejyonella görülmesini etkileyen en önemli özelliklerdir. Genellikle sıcak aylarda, aspiratör ve duş kabinlerinden bulaşmakla, özellikle seyahat yapanlarda, turistik otellerde daha fazla görülmektedir. Sayılan özelliklerin hiçbirinin olgularımızda mevcut olmaması tespit edilmeme nedeni olarak sayılabilir.

Pnömonilerde viral etyoloji, primer olarak yapacağı tablonun yanında sekonder bakteriyel infeksiyonlara predispozisyon oluşturabilmesi nedeniyle de önemlidir. Olgularımızda, viral etyoloji, olguların % 9.4'ünde tespit edildi. En fazla göze çarpan ajan, 4 liguda tespit edilen adenovirus iken, RSV ve PİV tip 3 ise tespit edilmedi. Olgularımızda özellikle yaş ve belli predispozisyon faktörlerinin olmaması, bu ajanların tespit edilmemesinde bir parametre olarak düşünüldü. Solunum yolu virüslerinin tespit edilmesi amacıyla yaptığımız bir çalışmada, sonbahar ve erken kış dönemlerinde viral antijen tespit edilme oranının % 64.5 olduğu ve bu çalışmamızda elde edilen orandan yüksek olduğu gösterildi (ayrınlanmamış veri). Çalışmamızın kış ve ilkbahar aylarında çalışıldığı dikkate alındığında, mevsimin aylarının bile viral antijenlerin görülme oranını değiştirdiği görülmektedir. Viral ajanların etyolojideki oranı yapılan değişik çalışmalarda % 1.7-41.8 oranlarında bildirilmiştir. Virüslerden en fazla, influenza A ve B, PİV, RSV, adenovirus, daha az olarak ise VZV, adenovirus tespit edilmiştir (3, 10, 13, 21, 27, 65, 80, 88, 106). Flamaing ve arkadaşlarının yaş taraması 82 olan hastaların pnömoni etkenlerinin araştırıldığı çalışmalarında, RSV % 3.6,

influenza % 27.9 oranını tespit etmiş ve altta yatan risk faktörleriyle mortalite oranının yükseldiğini vurgulamışlardır (119).

Pnömonilerde çoğul mikroorganizmalara bağlı infeksiyon daha çok aspirasyon pnömonilerinde görülse de bu özellik diğer pnömonilerde de görülebilir (13). Çalışmamızda, miks etkenler, 4 (% 7.5) olguda tespit edildi. Bu en fazla iki olgu ile adenovirus ve PIV arasında görülürken, bir olguda *C.pneumoniae* ve influenza A, bir olguda *M.pneumoniae* ve adenovirus elde edildi. Çoğul infeksiyon oranı, değişik araştırmalarda % 6.8-10.6 oranında bulunmuştur (13, 21). Lieberman ve arkadaşları, *C.pneumoniae* ile *M.pneumoniae*'yi bir, influenza A'yı iki, influenza B' yi üç olguda tespit ederken; *M.pneumoniae* ile influenza B' yi iki olguda ve birlikte influenza A ve B' yi üç olguda elde etmişlerdir (27). Miks infeksiyon olgularımızın tümü atipik etkenler arasında görülmesi nedeniyle klinik tablolarının özellikleri viral ya da atipik bakteriyel infeksiyonlara yakın bulundu.

Klinik ve epidemiyolojik özelliklerin yanında değişik laboratuvar çalışmaları, acil bir hastalık olan pnömonilerin tanısı için bazen yeterli olmamaktadır. Her geçen gün artan ve elde edilmeleri zor olan değişik etkenlerin laboratuvar tanısında, daha hızlı ve daha hassas testlerin kullanılması gerekmektedir. Hızlı ve güvenilir olan laboratuvar testlerinden İF yöntemle viral ve özellikle atipik bakterilerin hızlı tanısı konulabilmekte, bu da erken tanı ve tedavi için önemli bir köşe taşı oluşturmaktadır. Nitekim, elde ettiğimiz sonuçlarda da görüldüğü gibi, İF tanı yönteminin kullanılmasıyla beraber atipik akut infeksiyonun hızlı tanısında % 43.4 olguda tanıya gidildi. Bu sonuç, doğru tanı ile beraber rasyonel antibiyotik kullanımını da beraberinde getirdi. Viral infeksiyonlarda gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilirken, % 30.2'sinde atipik bakterilerin rol aldığı olgularda ise başarısızlığa yol açacağı düşünülen muhtemel bir beta-laktam tedavisi yerine uygun tedavi başlandı.

Bu yeni ve hızlı tanı yöntemlerinin klinik kullanımlarının daha da yaygınlaşmasının, tanı ve tedaviyi doğru şekilde yönlendireceğine inanmaktayız.

SONUÇLAR

Alt solunum yolu infeksiyonları, infeksiyon hastalıklarına bağlı ölümlerin başta gelen en önemli sebeplerinden birini oluşturmaktadır. Tedavileri genellikle epidemiyolojik, klinik belirti ve bulguları dikkate alınarak ampirik olarak başlanmaktadır. Doğru ve gerçek tedavilerin başlanması ise neden olan mikroorganizmanın belirlenmesi ile mümkün olmaktadır.

Tanı için önemi giderek artan, yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü olan immünfloresan yöntem ile solunum yolu örneklerinde etkene ait antijenlerin aranması, tanı için önemli avantajlar sağlamaktadır. Bu yöntemle elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir:

1. Çalışmaya alınan 53 hastanın % 84.9'unda alt solunum yolu infeksiyon tablosu varken, % 15.1'inde KOAH alevlenmesi mevcuttu.
2. Hastaların % 58.5'inde etyolojik ajan belirlendi.
3. Etiyolojik ajan belirlenen olguların % 15.1'ini tipik etkenler, % 35.8'ini ise atipik etkenler oluşturmaktaydı.
4. Atipik etkenlerden oluşan mikts olgular da (% 7.5) dikkate alındığında, atipik etkenlerin oranının % 43.4 oranına ulaştığı görüldü.
5. Atipik etkenlerin % 73.7'sini atipik bakteriler, % 26.3'ünü viral ajanlar oluşturmaktaydı.
6. Atipik bakterilerin % 64.3'ü *Chlamydia pneumoniae*, % 35.7'si *Mycoplasma pneumoniae* idi.
7. Viral etkenlerin dağılımına bakıldığında ise % 20'ser oran ile adenovirus, influenza A virus, influenza B virus, parainfluenza virus tip 1 ve parainfluenza virus tip 2'den oluştuğu görüldü. RSV ve parainfluenza virus tip 3 ise tespit edilmedi.
8. Atipik etken tayin edilen olguların tamamının KOAH dışı olgular olduğu görüldü.
9. Akciğer dışı semptomlar, atipik etkenlere bağlı olgularda daha yüksek bulundu. Altta yatan risk faktörleri açısından bakıldığında tipik olgularda oranın daha fazla olduğu gözlemlendi.

10. Spesifik olmayan laboratuvar değerlerine bakıldığında, lökosit sayısının düşüklüğü, CRP'nin fazla yükselmemesi, akciğer grafilerinde interstisyel ve yamalı tutulum ile bunların özellikle sağ alt loblarda olması, solunum yolu örneklerinde yüksek PNL sayısına rağmen floranın azalmış veya kaybolmuş olması gibi özelliklerin atipik etkenlerin oluşturduğu olgularda daha ön planda olduğu görüldü.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular, toplum kökenli alt solunum yolu enfeksiyonlarının atipik etkenlerini belirlemede kullandığımız yöntemin önemli başarı sağlandığını göstermektedir. Antijen belirlenmesiyle erken tanıya hızlı gidilmiş, tedaviye rasyonel olarak başlanmış, gereksiz antibiyotik kullanımın önüne geçilmiş oldu. Bu yeni ve hızlı tanı yöntemlerinin klinik kullanımlarının daha da yaygınlaşmasının tanı ve tedaviyi doğru şekilde yönlendireceğine inanmaktayız.

ÖZET

Alt solunum yolu infeksiyonları, insanlarda yüksek morbidite ve mortalite nedeni olan hastalıklardır. Alt solunum yolu infeksiyonlarının optimal tedavisi etyolojinin belirlenmesine dayanmaktadır. Tanıdaki gelişmelere rağmen özellikle atipik etkenlerin tanısında zorluklar yaşanmaktadır.

Bu tez çalışmasında, alt solunum yolu infeksiyonlarında atipik etkenleri belirlemek amacıyla, hastaların solunum yolu sekresyonlarında immünfloresan yöntem ile antijen araştırılması amaçlandı.

Çalışmaya dahil edilen 53 erişkim yaş grubunda bulunan ve alt solunum yolu infeksiyonu semptom ve bulgularına sahip hastaların % 15.1'inde klinik tablo KOAH alevlenmesi iken, % 84.9'unda diğer alt solunum yolu infeksiyonları mevcuttu.

Olguların % 58.5'inde etyolojik tanı belirlendi. Bunların % 15.1'i tipik etkenlerden oluşurken, % 35.8'i atipik etkenlerdi. Atipik etkenlerin % 73.7'sini atipik bakterilerin, % 26.3'ünü de virüslerin oluşturduğu görüldü. Atipik bakterilerin % 64.3'ünü *Chlamydia pneumoniae*, % 35.7'sini *Mycoplasma pneumoniae* oluşturdu. Virüslerin dağılımında ise iki olguda influenza virus (% 40), iki olguda parainfluenza virus (% 40) ve bir olguda ise (% 20) adenovirus tespit edildi. Dört olguda (% 7.5) atipik bakteri ve virüslerden oluşan miks etkenler belirlendi. Tüm olgular arasında etken dağılımına bakıldığında ise; *Chlamydia pneumoniae* % 17, *Mycoplasma pneumoniae* % 9.4, influenza virus A % 1.9, influenza virus B % 1.9, adenovirus % 1.9, parainfluenza virus tip 1 % 1.9, parainfluenza virus tip 2 % 1.9 oranında tespit edildi.

KOAH alevlenmesi olgularında atipik etken belirlenmezken, diğer alt solunum yolu infeksiyonlarındaki atipik etkenlerin oranı % 51.1 olarak belirlendi.

Epidemiyolojik ve klinik özelliklerin yanında spesifik olmayan laboratuvar testlerinin etyolojik tanıya katkısı bulunsa da etken antijenini belirleyen immünfloresan gibi yöntemlerin kullanılması ile gerçek etyolojik tanıya gidilmesi ve böylece optimal tedavilerin yapılabilmesi mümkün olabilecektir.

SUMMARY

INVESTIGATION OF ATYPICAL AGENTS IN THE COMMUNITY- ACQUIRED LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

Lower respiratory tract infections are the most common morbidity and mortality reason in human beings. Optimal treatment of respiratory tract infections depends on the determination of the etiological factors. Despite the in the diagnosis, there are still limitations to reach the etiological factors, especially for atypical agents.

In this study, it is aimed to use immunofluorescence technique for designation the antigen of the atypical etiological agents of lower respiratory tract infections.

Fifty-three adult patient who has have lower respiratory tract infection have been involved the study. 15.1 % of the patients have exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) while 84.9 % have other types of lower respiratory tract infections.

Etiological diagnosis have been reached in 58.5 % of the patients. 15.1 % of them are typical agents while 35.8 % are atypical agents. Atypical agents are consisted of bacteria of 73.7 % and viruses of 26.3 %. Atypical bacteria is seen as *Chlamydia pneumoniae* (% 64.3) and *Mycoplasma pneumoniae* (% 35.7). Influenza virus is seen in one case ((40 %), parainfluenza virus is seen in two case (40 %), adenovirus is determined in one case (20 %). Mix agents which consist of atypical bacteria and viruses are seen in four cases (% 7.5). When all the cases are taken into account, the distribution of the etiological agents are like this; *Chlamydia pneumoniae* % 17, *Mycoplasma pneumoniae* % 17.4, influenza virus A % 1.9, influenza virus B % 1.9, adenovirus % 1.9, parainfluenza virus type 1 % 1.9, parainfluenza virus type 2 % 1.9.

While atypical factors could not be detected in exacerbation of COPD, 51.1 % of the other lower pulmonary tract infections have atypical factors for the etiology.

Although non-specific laboratory techniques have assistance for determining the etiological agents beyond epidemiological and clinical features, with using specific techniques like immunofluorescence the real etiological diagnosis can be reached and optimal treatment can be done.

KAYNAKLAR

- 1- Puren AJ, Feldman C, Savage N, Becker PJ, Smith C: Patterns of cytokine expression in community-acquired pneumonia. *Chest*, 107: 1342-1349, 1995.
- 2- Farr BM, Sloman AJ, Fisch MJ: Predicting death in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med*, 115: 428-436, 1991.
- 3- Feldman C, Ross S, Mahomed AG, Omar J, Smith C: The etiology of severe community-acquired pneumonia and its impact on initial, empiric, antimicrobial chemotherapy. *Respir Med*, 186: 187-192, 1995.
- 4- Barlett JG, Breiman RF, Mandell LA, File TM: Community-acquired pneumonia in adults: Guidelines for management (Guidelines from the Infectious Diseases Society of America). *Clin Infect Dis*, 26: 811-38, 1998.
- 5- Aysan T, Özlü T, Çolpan N, Öz G: Alt solunum yolu enfeksiyonlarında patojen bakteriler ve antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları. *Solunum*, 14: 117-123, 1991.
- 6- Donowitz GR, Mandell GL: Acute pneumonia. In the Principles and Practice of Infectious Diseases, GL Mandell, JE Bennet, R Dolin (Eds), 4th ed., New York, Churchill Livingstone, 1995, pp 619-637.
- 7- Pneumonia and influenza death rates-United States. *MMWR*, 44:535-537, 1995.
- 8- Pachon J, Prados NM, Capote F, Cuello JA, Garnacho J, Verano A: Severe community-acquired pneumonia: etiology, prognosis, and treatment. *Am Rev Respir Dis*, 142: 369-373, 1990.
- 9- Fine MJ, Orloif JJ, Rihs JD, et al: Evaluation of housestaff physicians' preparation and interpretation of sputum Grams' stains for community-acquired pneumonia. *J Gen Intern Med*, 6: 189-193, 1991.
- 10- MacFarlane JT, Colville A, Guion A, MacFarlane RM, Rose DH: Prospective study of aetiology and outcome of adult lower respiratory tract infections in the community. *Lancet*, 341: 511-4, 1993.
- 11- Marras TK, Chan CK: Use of Guidelines in Treating Community-Acquired Pneumonia. *Chest*, 113: 1689-94, 1998.
- 12- Almirail J, Mesalles E, Klamburg J, Para O, Agudo A: Prognostic factors of pneumonia requiring admission to the intensive care unit. *Chest*, 107: 511-516, 1995.
- 13- Moine P, Vercken JB, Chevret S, Chastang C, Gajdos P: Severe community-acquired pneumonia etiology, epidemiology, and prognostic factors. *Chest*, 105: 1487-1495, 1994.

- 4- Chalasani NP, Valdecanas ML, Gopal AK, McGowan JE, Jurado RL: Clinical utility of blood cultures in adult patients with community acquired pneumonia without defined underlying risks. *Chest*, 108: 932-936, 1995.
- 5- American Thoracic Society: Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. *Am Rev Respir Dis*, 148: 1418-1426, 1993.
- 6- Ekim N, Köktürk O, Arseven O, ve ark: Toplum kökenli pnömoni tanı ve tedavi rehberi. *Praksis Bülteni*, 3 (1):Ek 1, 1998.
- 7- Cunha AB: Atypical pneumonias. *Postgrad Med*, 90 (5): 89-101, 1991.
- 8- Baum SG: *Mycoplasma pneumoniae* and atypical pneumoniae. In the Principles and Practice of Infectious Diseases, GL Mandell, JE Bennet, R Dolin (Eds.), 4th ed., New York, Churchill Livingstone, 1995, p 1704.
- 9- Tan JS: Role of atypical pneumonia pathogens in respiratory tract infections. *Curr Opin Infect Dis*, 12: 111-113, 1999.
- 10- Ostergaard L, Andersen PL: Etiology of community-acquired pneumonia: evaluation by transtracheal aspiration, blood cultures, or serology. *Chest*, 104: 1400-1407, 1993.
- 11- Pareja A, Bernal C, Leyva A, Piedrola G, Maroto C: Etiologic study of patients with community-acquired pneumonia. *Chest*, 101: 1207-1210, 1992.
- 12- Steinhoff D, Lode H, Ruckdeschel G, et al: *Chlamydia pneumoniae* as a cause of community-acquired pneumonia in hospitalized patients in Berlin. *Clin Infect Dis*, 22: 958-64, 1996.
- 13- Nava JM, Bella F, Garau J, et al: Predictive factors for invasive disease due to penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a population-based study. *Clin Infect Dis*, 19: 884-890, 1994.
- 14- Woodhead M: Community-acquired pneumonia guidelines: an international comparison. A view from Europe. *Chest*, 113:183s-187s, 1998.
- 15- Bella F, Tort J, Morera MA, Espauella J, Armengol J: Value of bacterial antigen detection in the diagnostic yield of transthoracic needle aspiration in severe community-acquired pneumonia. *Thorax*, 48: 1227-1229, 1993.
- 16- Fernandez-Sola JF, Junque A, Estruch R, Monforte R, Torres A, Urbano-Marquez A: High alcohol intake as a risk factor and prognostic factor for community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med*, 155: 1649-1654, 1995.
- 17- Lieberman D, Shvartzman P, Lieberman D, et al: Etiology of respiratory tract infection in adults in general practice setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 17: 685-689, 1998.

- 8- Dorigo-Zetsma JW, SAJ Zaat SAJ, Wertheim-Wan Dillen PME, et al: Comparison of PCR, culture, and serological tests for diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* respiratory tract infection in children. *J Clin Microbiol*, 37 (1): 14-17, 1999.
- 9- Woodhead MA, MacFarlane JT: Comparative clinical laboratory features on *Legionella* with pneumococcal and *Mycoplasma pneumoniae*. *Br J Dis Chest*, 81: 133-139, 1987.
- 10- Macfarlane JT, Miller AC, Roderick Smith WH, Morris AH, Rose DH: Comparative radiographic features of community acquired Legionnaires' disease, pneumococcal pneumonia, *Mycoplasma pneumoniae*, and psittacosis. *Thorax*, 39: 28-33, 1984
- 11- Shelhamer JH, Gill VJ, Quinn TC, et al: The laboratory evaluation of opportunistic pulmonary infections. *Ann Intern Med*. 15; 124 (6): 585-99, 1996.
- 12- Aydın D, Yılmaz G: Atipik pnömoni etkenlerinden *Mycoplasma pneumoniae* ve virüslerin laboratuvar tanısı. *ANKEM Derg*, 10: 351-354, 1996.
- 13- Ağaçfıdan A: Atipik pnömoni etkeni olarak klamidyalardan laboratuvar tanısı. *ANKEM Derg*, 10: 347-350, 1996.
- 14- Dille BJ, Butzen CC, Birkenmeyer LG: Amplification of *C.trachomatis* DNA by ligase chain reaction. *J Clin Microbiol*, 31:739, 1993.
- 15- Verkooyen RP, Willemsse D, Hiep-Van Casteren SCAM, et al: Evaluation of PCR, culture, and serology for diagnosis of *Chlamydia pneumoniae* respiratory infections. *J Clin Microbiol*, 36 (8): 2301-2307, 1998.
- 16- Comandini UV, Maggi P, Santopadre P, Monno R, Angarano G, Vullo V: *Chlamydia pneumoniae* respiratory infections among patients infected with the HIV. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 16: 720-726, 1997.
- 17- Yılmaz G. Akut alt solunum yolu infeksiyonlu çocuklarda RSV ile infeksiyon prevalansı ve RSV alttipleri. Uzmanlık tezi, İÜ İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Bilim Dalı, İstanbul 1997.
- 18- Petitjean J, Vincent F, Fretigny M, et al: Comparison of two serological methods and a polymerase chain reaction enzyme immunoassay for the diagnosis of acute respiratory infections with *Chlamydia pneumoniae* in adults. *J Med Microbiol*, 47: 615-621, 1998.
- 19- Tack KJ, Peterson PK, Rasp FL, et al: Isolation of *Chlamydia trachomatis* from the lower respiratory tract of adults. *Lancet*, 19 (1): 116-20, 1980.
- 20- Numazaki K: Serological tests for *Chlamydia trachomatis* infections. *Clin Microbiol Rev*, 1 (1): 228-229, 1998.
- 21- Erdem B: *Legionella*. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji'de, Ş Ustaçelebi (Der.)*, Güneş Kitabevi, 1999, s.559-566.

- 2- Özkan F, Saydam C, Büke Ç, Tokbaş A, Sayner A: KOAH alevlenmelerinde etken mikroorganizmalar ve in vitro antibiyotik duyarlılıkları. *İnfeksiyon Dergisi*, 10 (2): 163-165, 1996.
- 3- Bahl S, Wali JP, Nanda R, Rattan A, Aggarwal P, Kindo AJ: Legionella as a lower respiratory pathogen in North India. *Indian J Chest Dis Allied Sci*, 39: 81-86, 1997.
- 4- Marston BJ, Lipman BB, Breiman RF: Surveillance for Legionnaires' disease. *Arch Intern Med*, 154: 2417-2422, 1994.
- 5- Sopena N, Sabria-Leal M, Pedro-Botet ML, et al: Comparative study of the clinical presentation of Legionella pneumonia and other community-acquired pneumonias. *Chest*, 113: 1195-1200, 1998.
- 6- Stout J, Yu VL: Legionellosis. *New Eng J Med*, 337(10): 682-87, 1997.
- 7- Waner JL, Whitehurst NJ, Todd JS, Shalaby H, Wall LV: Comparison of directigen RSV with viral isolation and direct immunofluorescence for the identification of respiratory syncytial virus. *J Clin Microbiol*, 28(3): 480-3, 1990.
- 8- Akova M: Lejyoner Hastalığı. *İnfeksiyon Hastalıkları'nda*, AW Topçu, G Söyletir, M Doğanay (Derl.), Nobel Tıp Kitaevleri, İstanbul, 1996, s.393-96.
- 9- Wang S-Z, Xu H, Wraith A, Bowden JJ, Alpers JH, Forsyth KD: Neutrophils induce damage to respiratory epithelial cells infected with respiratory syncytial virus. *Eur Respir J*, 12: 612-618, 1998.
- 10- Minnich LL, Smith TF, Ray CG: *Rapid Detection of Viruses by Immunofluorescence*, Humitech 24, ASM Press, Washington DC, 1988, pp 1-15.
- 11- Hite SA, Huang YT: Microwave-accelerated direct immunofluorescent staining for respiratory syncytial virus and influenza A virus. *J Clin Microbiol*, 34(7): 1819-20, 1996.
- 12- Morris DJ, Semple D: Rapid detection of respiratory syncytial virus in nasopharyngeal aspirates by direct immunofluorescence using monoclonal antibodies. *Serodiag Immunother Infect Dis*, 4:53, 1990.
- 13- McQuillin J, Madeley CR, Kendal AP: Monoclonal antibodies for the rapid diagnosis of influenza A and B virus infections by immunofluorescence. *Lancet*, 2 (8461): 911-4, 1985.
- 14- Ahluwalia G, Embree J, McNicol P, Law B, Hammond GTW: Comparison of nasopharyngeal aspirate and nasopharyngeal swab specimens for respiratory syncytial virus diagnosis by cell culture, indirect immunofluorescence assay, and enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol*, 25 (5): 763-767, 1987.
- 15- Alper D, Savaş İ: Bronşit ve bronşiyolitler. *İnfeksiyon Hastalıkları'nda*, AW Topçu, G Söyletir, M Doğanay (Derl.), Nobel Tıp Kitaevleri, İstanbul, 1996, s.393-96.
- 16- Aktaş F: İnfluenza (Grip). *İnfeksiyon Hastalıkları'nda*, AW Topçu, G Söyletir, M Doğanay (Derl.), Nobel Tıp Kitaevleri, İstanbul, 1996, s. 367-70.

- 7- Serter D. Ortomikzovirüsler. Virüs, Riketsiya ve Klamidya Hastalıkları'nda, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1997, s.278-290.
- 8- Artuk Ç: İnfluenza virüsler. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji'de, Ş Ustaçelebi (Der.), Güneş Kitabevi, Ankara, 1999, s.919-935.
- 9- Ustaçelebi Ş: İnfluenza virüslerinin kontrolü ve epidemiyolojisi. Klinik Viroloji ve Viral Enfeksiyonların Tanısı'nda, E Bozkaya, G Yılmaz, S Badur (Derl.), Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını, İstanbul, No. 27, 1996, s.39-42.
- 10- Hayden FG, Osterhaus ADME, Treanor JJ, et al: Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infection. *N Engl J Med*, 337: 874-880, 1997.
- 11- Baum GS: Adenovirus. In the Principles and Practice of Infectious Diseases, GL Mandell, JE Bennet, R Dolin (Eds), 4th ed., New York, Churchill Livingstone, 1995, pp 54-64.
- 12- Landry ML: Rapid Viral Diagnosis. In the Manual of Clinical Laboratory Immunology, NR Rose, EC Macerio, C Lane, RM Nakamura (Eds.), 5th ed., ASM Press, Washington DC, 1997, pp 608-617.
- 13- Tuncer S, Ustaçelebi Ş: Adenovirus enfeksiyonları. *Türkiye Tıp Dergisi*, 4 (3):188-195, 1997.
- 14- Serter D: Adenovirüsler. Virüs, Riketsiya ve Klamidya Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1997, s.116-123.
- 15- Freymuth F, Vabret A, Galateau-Salle F, et al: Detection of respiratory syncytial virus, parainfluenzavirus 3, adenovirus and rhinovirus sequences in respiratory tract of infants by polymerase chain reaction and hybridization. *Clin Diagn Virol*, 8: 31-40, 1997.
- 16- Waner JL, Whitehurst NJ, Downs T, Graves DG: Production of monoclonal antibodies against parainfluenza 3 virus and their use in diagnosis by immunofluorescence. *J Clin Microbiol*, 22(4): 535-538, 1985.
- 17- File TM Jr: Acute bronchitis. *Curr Opin Infect Dis*, 12: 111-113, 1999.
- 18- Gwaltney JM: Acute bronchitis. In the Principles and Practice of Infectious Diseases, GL Mandell, JE Bennet, P Dolin (Eds.), 4th ed., New York, Churchill Livingstone, 1995, pp 606-608.
- 19- Hueston WJ, Mainous AG: Acute bronchitis. *Am Family Physician*, 57: 1270-1276, 1998.
- 20- Kocabaş A, Hastürk S: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Temel İç Hastalıkları'nda, İçin, S Ünal, K Biberoglu, S Akalın, G Süleymanlar (Derl.), Güneş Kitabevi Ltd. Şti, Ankara, 1996, s.496-511.
- 21- Wilson R, Wilson CB: Defining subsets of patients with chronic bronchitis. *Chest*, 112 (Suppl 6): 303s-309s, 1997.

- 2- Ball P, Make B: Acute exacerbations of chronic bronchitis. An international comparison. *Chest*, 113:199s-204s, 1998.
- 3- Beaty CD, Grayston JT, Wang SP: Chlamydia pneumoniae strain TWAR, infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*, 144: 1408-10, 1991.
- 4- Blasi F, Legnani D, Lombardo VM, Negretto GG, et al: Chlamydia pneumoniae in acute exacerbations of COPD. *Eur Respir J*, 6: 19-22, 1993.
- 5- Cunningham AF, Johnston SL, Julious SA, Lampe FC, Ward ME: Chronic Chlamydia pneumoniae infection and asthma exacerbations in children. *Eur Respir J*, 11: 345-349, 1998.
- 6- Reynolds HY: Chronic bronchitis and acute infectious exacerbations. In the Principles and Practice of Infectious Diseases, GL Mandell, JE Bennet, P Dolin (Eds.), 4th ed., New York, Churchill Livingstone, 1995, pp 608-612.
- 7- Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, Hershfield ES, Harding GKM, Nelson NA: Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*, 106: 196-204, 1987.
- 8- Cassiere HA, Fein AM: Severe community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med*, 2(3): 186-91, 1996.
- 9- Ravnborg L: Bacterial identification of adult lower respiratory tract infection. *Lancet*, 1(341): 1161, 1993 .
- 10- Gröndahl B, Puppe W, Hoppe A, Kühne I, Weigl JAI, Schmitt HJ: Rapid identification of nine microorganisms causing acute respiratory tract infections by single-tube multiplex reverse transcription-PCR: Feasibility Study. *J Clin Microbiol*, 37 (1): 1-7, 1999.
- 11- Bruckova M, Grandien M, Pettersson CA, Kunzova L: Use of nasal and pharyngeal swabs for rapid detection of respiratory syncytial virus and adenovirus antigens by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol*, 27(8): 1867-9, 1989.
- 12- Costello M, Yungbluth M: Viral Infections. In the Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, JB Henry (Ed.), 19th ed., W.B. Saunders Company, New York, 1996, p. 083.
- 13- Olsen MA, Shuck KM, Sambol AR, Flor SM, O'brien J, Cabreba BJ: Isolation of seven respiratory viruses in shell vials: a practical and highly sensitive method. *J Clin Microbiol*, 31(2): 422-5, 1993.
- 14- Hijazi Z, Pacsa A, Eisa S, Shazli A, EI-Salam RA: Laboratory diagnosis of acute lower respiratory tract viral infections in children. *J Trop Ped*, 42: 276-80, 1996.
- 15- Stokes CE, Bernstein JM, Kyger SA, Hayden FG: Rapid diagnosis of influenza A and B by 4-h fluorescent focus assays. *J Clin Microbiol*, 26(7): 1263-6, 1988.

- 5- Ziment I: Acetylcysteine: a drug that is much more than a mucokinetic. *Biomed Pharmacother*, 42: 513-520, 1988.
- 6- van Herwaarden CLA, Bast A, Dekhuijzen PNR: The role of N-acetylcysteine in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Netherlands J Med*, 47:45-48, 1995.
- 7- Matthey S, Nicholson D, Ruhs S, Alden B, Knock M, Schultz K, Schmuecker A: Rapid detection of respiratory viruses by shell vial culture and direct staining by using pooled and individual monoclonal antibodies. *J Clin Microbiol*, 30 (3): 540-544, 1992.
- 8- McDonald JC, Quennec P: Utility of a respiratory virus panel containing a monoclonal antibody pool for screening of respiratory specimens in nonpeak respiratory syncytial virus season. *J Clin Microbiol*, 31: 280-9, 1993.
- 9- Tezcan S: Metodolojik araştırmalar. *Epidemiyoloji Tıbbi Araştırma Yöntemleri Bilimi'nde, Hacettepe Halk Sağlığı Vakfı No:92/1, Ankara, 1992, s.114-11.*
- 10- Woodhead M, Gialdroni-Grassi G, Huchon GJ, Leophonte P, Manresa F, Schaberg T: Use of investigations in lower respiratory tract infection in the community: a European survey. *Eur Respir J*, 9: 1596-1600, 1996.
- 11- Bengisun JS, Çelenk MK, Gönüllü U: Pnömoni ve KOAH'da bronşiyal fırça. XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Program ve Özet Kitabı, 1996, s.138.
- 12- Jaulhac B, De Briel D, Reyrolle M, Etienne J: Legionellosis. *Infect Dis Pract*, 21(7): 55-56, 1997.
- 13- Özlü T, Bülbül Y, Kaygusuz S, Öztuna F, Yıldırım Z, Köksal İ. Toplum kökenli pnömoni salgularımızda *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae* ve *L.pneumophila* sıklığı. TÜSAD XXV. Ulusal Kongresi, Özet Kitabı, 1999, SB 046.
- 14- Balcı İ, Berktaş M, Güngör S, Erkmn O, Türkeri C. Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarında *M.pneumoniae*'nin rolü. XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Program ve Özet Kitabı, 1996, s.138.
- 15- Huchon G, Woodhead M, Gialdroni-Grassi G, et al: ERS Task Force Report. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. *Eur Respir J*, 11: 86-991, 1998.
- 16- Leblebicioğlu H: Atipik pnömoniler. *İnfeksiyon Bülteni*, 1 (4):153-58, 1996.
- 17- Uçar ES: Toplum kökenli tipik pnömoniler. *İnfeksiyon Bülteni*, 1 (4): 147-152, 1996.
- 18- Sanches ME, Gomez J, Gomez Vargas J, et al: Community-acquired pneumonia in a general hospital. Epidemiologic changes, clinical patterns, prognostic factors and influence of treatment in the evolution. Comparative and prospective study 1991-97. 9th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Abstracts, Berlin, Germany, 1999, p 154.
- 19 - Flamaing J, Ranst MV, Peetermans WE: Community-acquired lower respiratory tract infections in the elderly: a prospective study. 9th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Abstracts, Berlin, Germany, 1999, p 80.

- 01- Ünal S: Kronik Bronşit ve akut infeksiyöz alevlenmeler. *İnfeksiyon Bülteni*, 1 (4):159-60, 1996.
- 02- Güler K, Erk O, Vatansever S, ve ark: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nın alevlenmesinde ampicilin-sulbaktam tedavisinin etkinliğinin araştırılması. 10. Türk Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi, Kongre Özet Kitabı, 1995, s.185.
- 03- Süerdem M, Paşaoğlu G, Karasüleymanoğlu A, Baykan M, Tuncer İ. KOAH eksaserbasyonunda balgam muayenesinin güvenilirliği. 7. Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Program ve Kongre Tutanakları, 1994, s.261.
- 04- Sayiner AA, Başoğlu ÖK, Taşbakan S, ve ark: KOAH alevlenmeleri ve astım ile *C.pneumoniae* ve *M.pneumoniae* infeksiyonu ilişkisi. Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Program ve Özet Kitabı, 1999, s.179.
- 05- Gencay M, Dereli D, Ertem E, ve ark: Prevalence of *Chlamydia pneumoniae* specific antibodies in different clinical situations and healthy subjects in Izmir, Turkey. *Eur J Epidemiol*, 14: 505-509, 1998.
- 06- Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Leinonen M: White blood cells, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in pneumococcal pneumonia in children. *Eur Respir J*, 10: 1125-1129, 1997.
- 07- Esposito S, Blasi F, Fagetti L, et al: Role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in Hospitalized Children with Community-Acquired Lower Respiratory Tract Infections. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Abstracts, 1999, p 660.
- 08- Engler HD, Preuss J: Laboratory diagnosis of respiratory virus infections in 24 hours by utilizing shell vial cultures. *J Clin Microbiol*, 35: 2165, 1997.
- 09- Agulla A, Fernandez-Quintairos J, Ursua MI, Sesma P: Serodiagnosis of community acquired pneumonia. 8th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Abstracts, Lausanne, Switzerland, 1997, p 313.
- 10- Sierra M, Dominguez J, Gal N, et al: Prospective study on the etiology of community-acquired pneumonia in adults. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Abstracts, 1999, p 701.
- 11- Marrie TJ, Peeling RW, Carolis ED: Community-acquired pneumonia due to *Chlamydia pneumoniae* species results from a multicenter Canadian study. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Abstracts, 1999, p 660.
- 12- Kaklıkkaya İ, Kaklıkkaya N, Aydın F, Özcan F. Koroner arter hastalığı ve *C.pneumoniae*. Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Program ve Özet Kitabı, 1999, s.127.

- 13- Elçi S, Balıkçı E, Atmaca S, Arıkan E: Diyarbakır Bölgesi'nde *M.pneumoniae*'nin etken olduğu primer atipik pnömoni olgularının araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi*,5 (4): 237-239, 1991.
- 14- Aydın MD, Yılmaz G, Türkoğlu S, ve ark: Detection of *M.pneumoniae* by direct and indirect microbiological methods in patients with atypical pneumonia. 8th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Abstracts, Lausanne, Switzerland, 1997, s.126.
- 15- Uzun Ö, Hayran M, Arıkan S, Ünal S, Akalın HE: Hastane dışında gelişen pnömoni tedavisinde günde tek doz roksitromisin'in etkinlik ve güvenilirliği. *ANKEM Dergisi*, 7 (2): 108, 1993.
- 16- Marrie TJ. Yaşlılarda hastaneye yatırılarak tedavisi gereken *M.pneumoniae* pnömonisi. *İç Hastalıkları Arşivi* 1993; 6: 220-226.
- 17- Esposito S, Blasi F, Arosio C, et al: Role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in children with acute respiratory tract infection. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Abstracts, 1999, p 700.
18. Başustaoğlu A, Gün H, Bysallar M, Esin N, Haznedaroğlu T, Özyurt M: Denizaltı personelinde *L.pneumophila*, *C.pneumoniae* ve *M.pneumoniae* antikor pozitifliği 7. Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Program ve Kongre Tutanakları, 1994, s.259.
- 19- Flamaing J, Engelmann I, Van Ranst M, Peetermans WE: Influenza and respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection in the elderly: a prospective study. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Abstracts, 1999, p 421.