

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**YOĞUN BAKIM İHTİYACI OLAN PNÖMONİLİ HASTALARDA
ATİPİK PNÖMONİ VE VİRAL PNÖMONİ ETKENLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahmet DOĞAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Yasemin ERSOY ÇINAR

MALATYA-2018

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

YOĞUN BAKIM İHTİYACI OLAN PNÖMONİLİ HASTALARDA
ATİPİK PNÖMONİ VE VİRAL PNÖMONİ ETKENLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ahmet DOĞAN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yasemin ERSOY ÇINAR

Bu Tez İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Birimi tarafından
2016/39 proje numarası ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR.....**ÖZET.....****ABSTRACT.....****SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....****ŞEKİLLER DİZİNİ.....****TABLolar DİZİNİ.....****1. GİRİŞ VE AMAÇ.....****2. GENEL BİLGİLER.....****A. Genel Pnömoni Tanımı.....****B. Genel Epidemiyoloji.....****C. Pnömoni sınıflaması****D. Patogenezi.....****E. Tanı.....****F. Komorbid Hastalıklar.....****G. Pnömonide Radyolojik Bulgular.....****H. Biyolojik belirteçler.....****2.1.Toplumdan Gelen Pnömoni(TGP).....****2.1.1.Tanımve Epidemiyoloji...****2.1.2.Etiyoloji.....****2.1.3.Klinik.....****2.1.4.Hastalığın Ciddiyetinin Skorlanması****2.1.5.Tedavi.....****2.1.6.Mortalite.....****2.2.Hastanede Gelişen Pnömoni (HGP).....****2.2.1.Tanımlamalar.....****2.2.1.1.Sağlık bakımı ilişkili pnömoni (SBİP).....****2.2.1.2.Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP).....**

2.2.2.Etiyoloji

2.2.3.Klinik

2.2.4.Tedavi

2.2.5. Yoğun Bakım Ünitesinde Mortalite Oranları

2.3.Atipik Pnömoni.....

2.3.1.Etiyoloji.....

2.3.1.1.Lejyoner hastalığı.....

2.3.1.1.1.Genel bilgiler.....

2.3.1.1.2.Bakterinin Özellikleri.....

2.3.1.1.3.Klinik Özellikler.....

2.3.1.1.4.Epidemiyolojik Formları.....

2.3.1.1.5.Risk Faktörleri.....

2.3.1.1.6.Bulaş Yolu.....

2.3.1.1.7.Hastalığın Ön Tanıda Düşünülmesi.....

2.3.1.1.8.Tanıda Kullanılan Laboratuar Yöntemleri.....

2.3.1.1.9.Rutin Kontrol Önlemleri.....

2.3.1.2.*Mycoplasma pneumoniae* Pnömonisi.....

2.3.1.2.1.Klinik Bulgular.....

2.3.1.2.2.Fizik Muayene.....

2.3.1.2.3.Tanı.....

2.3.1.3.*Chlamydia pneumoniae* Pnömonisi.....

2.3.1.3.1.Tanım ve Epidemiyoloji.....

2.3.1.3.2.Patogenez.....

2.3.1.3.3.Tanı.....

2.3.1.3.4.Laboratuar tetkikleri.....

2.3.1.3.5.Klinik.....

2.3.1.3.6.Radyoloji.....

2.4.Viral Pnömoniler.....

2.4.1.Epidemiyoloji.....	
2.4.2.Patogenez	
2.4.3.Tanı ve Etiyoloji	
2.4.4.Viral-Bakteriyel Karışık Enfeksiyon.....	
2.4.5.Klinik	
2.4.6.Tedavi	

3- GEREÇ VE YÖNTEM.....

3.1.Çalışmanın Yer ve Zamanı.....	
3.2.Yoğun Bakım Ünitelerinin Özellikleri.....	
3.3.Çalışmaya Alınma Kriterleri.....	
3.4.Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	
3.5.Çalışmada Kullanılan Parametreler.....	
3.6.Pnömoni Tanısının Konulması.....	
3.7.Çalışmada Kullanılan Mikrobiyolojik ve Moleküler Yöntemler	
3.8.Destek.....	
3.9.Çalışmanın istatistiği.....	

4- BULGULAR

5- TARTIŞMA

6- SONUÇLAR.....

7- KAYNAKLAR.....

8-EKLER.....

8.1.Ek 1:Klinik Ve Laboratuvar Bilgilerini İçeren Hasta Kayıt Formu	
8.2.Ek 2. Projenin Çalışılacağı YBÜ'lerinin Anabilim Dalı Başkanlarından Alınan İzinler.....	
8.3.Ek 3. Araştırmanın Uzmanlık Tezi Olduğuna Dair Belge.....	
8.4.Ek 4. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu.....	

TEŞEKKÜR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, yanlarında çalışmaktan mutluluk duyduğum ve her koşulda sonsuz desteklerini arkamda hissettiğim değerli hocalarım tez danışmanım Prof. Dr. Yasemin ERSOY ÇINAR, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Yaşar BAYINDIR ile Öğretim Üyelerimiz Prof. Dr. Üner KAYABAŞ, Doç. Dr. Funda YETKİN, Dr. Öğretim Üyesi Adem KÖSE ve Dr. Öğretim Üyesi Sibel ALTUNIŞIK TOPLU'ya teşekkürlerimi borç biliyorum. Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım araştırma görevlisi arkadaşlarım Dr. Ayşegül KUŞCU KAÇMAZ, Dr. Özlem YILMAZ, Dr. Esra SAĞLAM, Dr. Mustafa YÜKSEL ve tezimin istatistiğinin yapılmasında bana yardımcı olan Dr. Yakup GEZER'e içten teşekkürlerimi sunarım. Tezimin Mikrobiyoloji ve Moleküler kısmında yardımcı olan Prof. Dr. Barış OTLU, Prof. Dr. Çiğdem KUZUCU ve Canan ATEŞ GÜRSOY'a verdikleri destek ve katkılarından dolayı şükranlarımı sunuyorum.

Mesleki hatyatımın her döneminde yanımda olan eşime ve tüm aileme desteklerinden dolayı teşekkür ediyorum.

Tüm değerli hocalarıma ve hepsi birbirinden değerli tüm asistan arkadaşlarıma bundan sonraki mesleki hayatta başarılar temenni ediyorm.

ÖZET

Yoğun Bakım İhtiyacı Olan Pnömonili Hastalarda Atipik Pnömoni ve Viral Pnömoni Etkenlerinin Araştırılması

Giriş ve Amaç: Pnömoniler hem hastane kaynaklı hemde toplum kaynaklı enfeksiyonlar içerisinde önemli role sahiptir. Yoğun bakım üniteleri (YBÜ) hastanede yatan hastaların %5-10 kadarını oluşturmalarına karşın, hastane enfeksiyonlarının yaklaşık %25'inden sorumludur. Solunum sistemi enfeksiyonları YBÜ'nde en sık görülen hastane kaynaklı enfeksiyonlardır. Yoğun bakım ihtiyacı olan toplum kökenli ve hastane kökenli tüm pnömonili hastalarda ampirik tedavi kritik öneme sahip olup, tedavi muhtemel etkenler kapsamalıdır. Bakteriyel etkenlere yönelik çok sayıda çalışma olmasına karşın viral ve atipik etkenleri saptamaya yönelik ülkemizde az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmada yoğun bakım ihtiyacı olan pnömonili hastalarda atipik pnömoni ve viral pnömoni etkenlerini belirlemeye ve mortaliteye etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya prospektif olarak 1 Kasım 2016-30 Ekim 2017 tarihleri arasında hastanemiz Reanimasyon, Beyin Cerrahi, Nöroloji, Göğüs Hastalıkları ve Dahiliye Yoğun Bakım Ünitelerine yatış esnasında klinik ve laboratuvar bulguları ile toplumda gelişen pnömoni (TGP) tanısı konan veya yattıktan sonraki günlerde hastanede gelişen pnömoni (HGP) tanısı alan 18 yaş üzerindeki hastalar dahil edildi. Hastalara ait klinik özellikler kaydedildi. Hastalardan balgam veya trakeal aspirat örnekleri standart bakteriyel kültür için gönderildi. Atipik pnömoni etkenlerinden olan *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia pneumoniae* ve *Legionella pneumophila* ve viral etkenlerin tespiti için trakeal aspirat veya balgam örnekleri alındı. *Legionella pneumophila*'nın tespiti amacıyla "Buffered Charcoal Yeast Extract (BCYE)" besiyerine ekim yapıldı. Ayrıca, aynı hastalardan viral pnömoni etkenlerinden respiratuvar sinsityal virüs (RSV), İnsan metapnömovirüs (HMPV), rinovirüs (RV), enterovirüs (EV), parainfluenza virüs (PIV), influenza A (InfA), influenza B (InfB), İnsan bokavirus (HBoV), Adenovirus için nazofarinks sürüntü örneğinden *in-house* multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemiyle spesifik DNA/RNA araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 200 hasta dahil edildi. Hastaların 126 (%63)'sı erkek, 74 (%37)'ü kadındı. Hastaların 65 (%32,5)'i TGP, 135 (%67,5)'i HGP idi. Ateş hastaların %32,5'inde, dispne %61'inde, takipne %56'sında, pürülan balgam %95,5'inde, artan öksürük şikayeti %7,5'inde saptandı. Tüm hastaların akciğer radyografisinde infiltrasyon alanları

mevcuttu. Hastaların 83'ünde (%41,5) bakteriyel bir veya daha fazla etken saptanırken, sekizinde (%4) ise *M. pneumoniae* tespit edildi. Otuzbir (%15,5) hastada bir viral etken, 15 vakada ise (%7,5) bakteri-virüs karışık enfeksiyon olduğu görüldü. Hem TGP hemde HGP olgularının %6'sında influenza saptandı. Hiçbir hastada *Lejyonella* üremesi olmadı. *Legionella pneumoniae* ve *C. pneumoniae* PZR tüm hastalarda negatif sonuçlandı. Mortalite oranları TGP vakalarında %17, HGP vakalarında %40, bakteriyel etken saptanan vakalarda %25, viral etken saptanan vakalarda %8, bakteri-virüs karışık etken saptanan vakalarda %4 ve etken saptanmayan vakalarda %20 idi.

Sonuç: HGP ve TGP hastalarında atipik pnömoni etkenlerinden sadece *M. pneumoniae* az sayıda hastada saptanırken, viral etkenlerden amprik tedavide önemi olan Influenza'nın nadirolduğu tespit edildi.

Anahtar kelimeler: Atipik pnömoni, viral pnömoni, yoğun bakım ünitesinde pnömoni.

ABSTRACT

Investigation of Atypical and Viral Pneumonia in Patients Admitted to Intensive Care Units

Introduction and Purpose: Intensive care units (ICU) constitute about 5-10% of hospitalized patients, but account for about 25% of hospital infections. Respiratory system infections are the most common hospital-acquired infections in ICU. The causes of atypical pneumonia are responsible for 15% of the pneumonia (CAP) that develop in the community and are important because of the difficulties in diagnosis and the fact that the beta lactam group does not affect the antibiotics. In this study, we aimed to investigate the effects of atypical pneumonia, viral pneumonia and their mortality in patients with intractable pneumonia.

Materials and Methods: Between 01 November 2016 and 30 October 2017, a total of 200 patients over 18 years of age who were diagnosed as community acquired pneumonia (CAP) or health-care associated pneumoniae and admitted to Reanimation Intensive Care Unit (ICU), Neurology Stroke Unit, Brain Surgeon ICU, Chest Diseases ICU and Internal Medicine ICU (HAP) were included the study. For the detection of *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia pneumoniae* and *Legionella pneumophiliae*, which are the etiological agents of atypical pneumonia, tracheal aspirate and sputum samples were studied in the microbiology laboratory for cultures. In addition, the same samples were sown on BCYE medium for the detection of *L. pneumophiliae*. Specific DNA/RNA was investigated by in-house Multiplex PCR method for respiratory syncytial virus (RSV), human metapneumo virus (HMPV), rhinovirus (RV), enterovirus (EV), parainfluenza virus (PIV), influenza A (Inf A), influenza B (Inf B), human bocavirus in nasopharyngeal swabs.

Findings: Totally two hundred patients were included in the study. One hundred twenty-six (63%) of the patients were male and 74 (37%) were female. Of the patients 65 (32.5%) were CAP and 135 (67.5%) were HAP. Fifty-seven (28.5%) patients from Reanimation ICU, 42 (21%) from Neurology Stroke Unit, 34 (17%) from Brain Surgery ICU, 36 (18%) from Internal Medicine ICU, and 31 (15.5%) from Chest Diseases ICU were taken into the study. In 32.5% of the patients with fever, 61% in dyspnea, 56% in the tachypnea, 95.5% in the purulent sputum and 7.5% in the increased cough complaints. All patients had infiltration on Chest radiograph. PaO_2/FiO_2 was 400 or more in 29 patients. Tracheal aspirate

culture (TAC) was performed in 82.5% of the patients and sputum culture was studied in 17.5% of patients. Eighty-nine of the patients who underwent TAC had no reproduction. In 83 (41.5%) of the patients one or more bacterial agents were detected and *M. pneumoniae* was detected in 8 (4%) indole. Thirty-one (15.5%) patients were found to have a viral cause, while 15 cases (7.5%) had bacterial-virus mixed infection. Both CAP and HAP were detected in only 6% of influenza cases. No patient had a Legionella reproductive disease. *L. pneumoniae* and *C. pneumoniae* PCR were negative in all patients. Mortality rates were observed as 17% in CAP cases, 40% in HAP cases, 25% in bacterial agent cases, 8% in viral agent cases, 4% in case of bacteria-virus mixed agent cases and 20% in case of no causative agent.

Result: More effective use of molecular methods increases the detection rate of atypical bacterial agents and viral agents in patients with pneumonia who are taking care of ICU, which is important in terms of proper empirical antibiotic therapy, reduction of mortality rates and proper patient management.

Keywords: Atypical pneumonia, viral pneumonia, pneumonia in intensive care unit

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADEM	: Akut Dissemine Ensefalopmyelit
APACHE II	: “Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II” (Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II)
ARDS	: Akut Respiratuar Disitres Sendromu
ASYE	: Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu
ATM	: Akut Transvers Myelit
BAL	: Bronkoalveolar Lavaj
BAP	: Bilimsel araştırma proje
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CRP	: C-Reaktif Protein
DM	: Diyabetes Mellitus
DFA	: Direkt Floresan Antikor testi
ETA	: Endotrakeal aspirat
FDA	: “ <i>Food and Drug Administration</i> ” (Gıda ve İlaç İdaresi)
HGP	: Hastanede Gelişen Pnömoni
H1N1	: Hemaglütinin-1, Nöraminidaz-1
IDSA	: “ <i>Infectious Diseases Society of America</i> ” (Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği)
İAV	: İnsan Adenovirüs
İFA	: İmmun Floresan Antikor
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği

KOAH : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LAP : Lenfadenopati

LH : Lejyoner Hastalığı

MIF : Mikro-immünofloresan

M-PZR/RLBH: Multipleks Polimeraz Zincir Reaksiyonu/*Reverse Line Blot* Hibridizasyon

MSSA : Metisilineduyarlı *Staphylococcus aureus*

MRSA : Metisilinedirençli *Staphylococcus aureus*

NFS : Nazofarenks Sürüntü

PZR : “*Polimerase Chain Reaction*” (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)

RSV : Respiratuvar Sinsityal Virüs

RT-PZR : Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu

SARS : “*Severe Acute Respiratory Syndrome*” (Ciddi Akut Serpiratuvar Sendrom)

SBİP : Sağlık Bakımı İlişkili Pnömoni

SJS : Stevens–Johnson Sendromu

SSS : Santral Sinir Sistemi

TAK : Trakeal Aspirat Kültürü

TGP : Toplumdan Gelen Pnömoni

VİD : Ventilatör İlişkili Durum

VİP : Ventilatör İlişkili Pnömoni

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No

Sayfa No

Şekil4. 1.Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Hesaplanan Ortalama APACHE II Skoru

Şekil4. 2. Vakalarda Tespit Edilen Etken Patojenlerin Oranları

Şekil4. 3. Hastanede Gelişen Pnömoni Vakalarında Saptanan Etkenler

Şekil4. 4. Toplumdan Gelen Pnömoni VakalarındaSaptanan Etkenler



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No

Sayfa No

Tablo 2.1. Pnömonilerin Sınıflandırılması

Tablo 2.2. Pnömoniye ve Belirli Patojenlere Yatkınlık Yapan Durumlar

Tablo 2.3. KUSB 65 Göstergesi (“CURB index”)

Tablo2.4. Pnömoni Ağırlık Skoru (PSI: Pneumonia Severity Index)

Tablo 2.5. Türk Toraks Derneği Erişkinde Toplumda Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporuna Göre Gruplara Göre Tedavi Seçenekleri

Tablo 2.6. Hastanede Gelişen Pnömoni Etkenleri

Tablo2.7. Hastanede Gelişen Pnömoni Ampirik Tedavisi

Tablo 2.8. Ventilatörle İlişkili Pnömoni Ampirik Tedavisi

Tablo 2.10. *Legionella* Enfeksiyonları ve Sınıflandırmaları

Tablo 2.16. Erişkinlerde Toplumdan Gelen Pnömoni ile İlişkili Virüsler

Tablo 2.12. Yaygın Solunum Yolu Virüslerinin Klinik Özellikleri

Tablo 2.13. Antiviral Tedavi ve Ağır Viral Pnömoniye Önleme İçin Tedavi Seçenekleri

Tablo 3.1. *In-Housemultiplex* PZR Yöntemiyle Araştırılan Spesifik DNA/RNA Dizileri

Tablo 3.2. Projede Kullanılan Mevcut Makine -Teçizat Listesi

Tablo 4.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Semptom ve Sıklıkları

Tablo 4. 2. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Demografik Özellikleri

Tablo 4. 3. Hastaların Antibiyotik Kullanımı, Radyoloji, APACHE II Skoru, Laboratuar Bulguları ve Entübasyon, Mortalite, PaO₂/FiO₂ Oranları

Tablo 4. 4. Pnömoni Tanısı Alan Hastaların Altta Yatan Hastalıkları

Tablo 4. 5. Çalışmaya Dahil Edilen Yoğun Bakımlar ve Hasta Sayıları

Tablo 4. 6. Trakeal Aspirat Kültürü ve Balgam Kültüründe Üreyen Etkenler, Sıklık ve Mortalite

Tablo 4. 7. Nazofarenks Sürüntü Örneğinde PZR ile Saptanan Etkenler ve Mortalite

Tablo 4. 8. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Prognozu

Tablo 4. 9. Solunum Örneklerinde Bakteri ve Nazofarenks Sürüntü Örneğinde Virüs veya Atipik Etken Saptanan Hastaların Dağılımı

Tablo 5. 1. Ülkemizde TGP Vakalarında Atipik Bakteri ve Viral Etkenlerin Sıklığı



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pnömoni enfeksiyon ilişkili ölüm sebeplerinden en yaygın olanıdır. Hem hastane kaynaklı hemde toplum kaynaklı pnömoni önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Tipik olarak hastalar öksürük, balgam, ateş, solunum sıkıntısı, göğüs ağrısı, halsizlik, baş ağrısı gibi şikayetlerle başvururlar. Daha nadiren ise karın ağrısı ve ishal tabloya eşlik edebilir. Pnömoni etkenleri toplum veya hastane kaynaklı olmalarına göre etkenler yönünden farklılık gösterirler. Toplumda gelişen pnömoni(TGP)'lerde en sık etkenler *Sterptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve atipik etkenler iken, HGP'lerde aerobik Gram negatif bakterilerdir(1). Ancak aşılama ve tanı testlerindeki gelişmeler sonucu son yıllarda etkenlerin sıklık sırasının değiştiği bildirilmektedir (2).

Atipik pnömoni etkenleri TGP'lerin %15'inden sorumlu olup, tanı koymadaki zorluklar ve beta laktam grubu antibiyotiklerin etki etmemesi nedeniyle önem arz etmektedir. Ayrıca *C. pneumoniae*'nin koroner arter hastalığında ve multipl sklerozda potansiyel rolü ve *M. pneumoniae* ve *C. pneumoniae*'nin astıma neden olan veya alevlendirici rolü nedeniyle, atipikTGP'lerin halk sağlığı açısından da önemi vardır. Legionellapnömonisi ise TGP ve HGP etkenleri içerisinde ağır klinik tablolara neden olması sebebiyle önemlidir. Hastaneye yatış gereken pnömoniler içerisinde %8 oranına sahip olduğu ve yoğun bakım yatışı gereken hastalarda 3. veya 4. sıradaki en sık sebep olduğu bildirilmektedir(3). Pnömoni etiyolojisinde virüsler ise %2-35 arasında potansiyel sebep olarak rapor edilmektedir. İnfluenza A ve respiratuvirsinsityalvirus (RSV), viralpnömoninin en sık nedenlerini oluştururken, bunu adenovirus, parainfluenzavirus (PIV) tip 1, 2, ve 3, metapnömovirus, rinovirus, koronavirus ile influenza B izlemektedir (1)

Solunum sistemi enfeksiyonları YBÜ'lerinde en sık görülen hastane kaynaklı enfeksiyonlardır. Hastane kökenli pnömoniler içerisinde atipikbakteri ve viral etkenlerin etiyolojideki rolü son yıllarda gelişen özellikle moleküler tanı yöntemleriyle daha önem kazanmıştır. Yoğun bakım ihtiyacı olan toplum kökenli ve hastane kökenli tüm pnömonili hastalarda amprik tedavi kritik öneme sahip olup, tedavi muhtemel etkenleri kapsamalıdır. Amprik tedavilere yol göstermek açısından prospektif epidemiyolojik çalışmaların önemi

büyüktür. Bakteriyel etkenlere yönelik çok sayıda çalışma olmasına karşın viral ve atipik etkenleri saptamaya yönelik ülkemizde az sayıda çalışma vardır.

Bu çalışmada yoğun bakım ihtiyacı olan toplum kökenli ve hastane kökenli pnömoni hastalarda atipikpnömoni ve viralpnömoni etkenlerini belirlemeyi ve mortaliteye etkisini araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

A. Genel Pnömoni Tanımı

Pnömoni, alt solunum yollarının doğal savunma mekanizmalarından bir veya birkaçında meydana gelen değişiklik sonucu, Akciğerparankiminin enfeksiyöz veya nonenfeksiyöz ajanlarla invazyonu ve pulmoner dokunun eksüdatif konsolidasyonudur. Genellikle bakteri, virüs, mantar, parazit gibi enfeksiyöz etkenlerle ortaya çıkmaktadır. Bazen fiziksel, kimyasal nedenlerle de oluşabilir (5).

B. Genel Epidemiyoloji

Yetişkinlerde TGP'nin genel oranı yılda 1000 kişi başına yaklaşık 5.16 ila 6.11 vakadır; TGP oranı, yaşla birlikte artmaktadır. Kış aylarında daha fazla olmakla birlikte mevsimsel değişiklikler vardır. Pnömoni oranları erkeklerde kadınlardan ve siyah ırkta Kafkasyalılara göre daha yüksektir. TGP etiyolojisi coğrafi bölgeye göre değişirmekle birlikte, *S. pneumoniae*, dünya çapında TGP'nin en sık tanımlanan bakteriyel sebebidir. Virüsler de TGP'nin yaygın nedenleridir (7). Birleşik Krallıkta genç erişkinlerde 1.2/milyon mortalite oranı bildirilmektedir (9). Amerika Birleşik Devletleri'nde TGP nedeniyle her yıl 17 milyon Amerikan doları harcanmaktadır (6).HGP dünya çapında görülen ikinci en sık nozokomiyal enfeksiyondur ve aynı zamanda nozokomiyal enfeksiyonlar içinde mortalitenin en sık nedeni olarak kabul edilmektedir. Hastanede antibiyotik başlanma nedenleri arasında HGP yaklaşık %50 oranındadır. Ventilator ilişkili pnömoni (VİP) endotrakeal entübasyondan 48 ila 72 saat sonra ortaya çıkan pnömoni olarak tanımlanmıştır. VİP yoğun bakım ünitesindeki nozokomiyal enfeksiyonun esas sebebi olarak kabul edilmektedir. YBÜ'de edinilen tüm HGP vakalarının yaklaşık %70 ila %80'ini VİP oluşturmaktadır (32).

C. Pnömoni Sınıflaması

Pnömoniler farklı amaçlar ve bakış açlarına göre birkaç şekilde sınıflandırılmaktadırlar (Tablo 2. 1).

Tablo 2.1. Pnömonilerin Sınıflandırılması*

• Anatomik yerleşimlerine göre • Nonsegmental alveoler (lober) pnömoni • Bronkopnömoni (lobüler pnömoni) • İnterstisyel Pnömoni
• Etyolojilerine göre • Enfeksiyöz • Bakteriyel • Viral • Paraziter • Fungal • Mikobakteriyel • Non-enfeksiyöz • Fiziksel • Kimyasal • İmmünolojik
• Klinik tabloya göre • Tipik pnömoni • Atipik Pnömoni
• Ampirik tedavi yaklaşımına göre • Toplumda gelişmiş pnömoniler (TGP) • Hastanede gelişmiş pnömoniler (Sağlık bakımıyla ilişkili pnömoni (SBİP), Ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP)) • İmmünitesi baskılanmış hastalarda gelişmiş pnömoniler
• Ağırılık durumuna göre • Hafif pnömoniler • Ağır pnömoniler
• Diğerleri • Aspirasyon pnömonisi • Yaşlılarda gelişen pnömoniler

(*)kaynak 10'dan uyarlanmıştır.

D. Patogenez

Pnömoni, solunum sisteminin savunma mekanizmalarında bir bozukluk olması ve/veya akciğerlere bu sistemin baş edemeyeceği kadar çok veya virülan mikroorganizmaların gelmesiyle oluşur. Alt solunum yoluna ulaşan mikroorganizmanın sayısı ve virülansı ile konakçının mekanik, humoral ve hücrel savunma mekanizmaları pnömoni gelişiminde önem arz etmektedir (16). Enfeksiyon ajanları alt solunum yollarına, üst solunum yolu florasının aspirasyonu, enfekte aerosollerin inhalasyonu, hematojen veya daha az sıklıkla da komşuluk yoluyla ulaşmaktadır (11,12). Özellikle nozokomiyal pnömonilerde ağız ve gastrointestinal sistemde kolonize mikroorganizmaların aspirasyonu pnömoni gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Hastanın yatışından 48 saat sonra hastanın normal florası dirençli hastane florası ile yer değiştirmektedir. Gastrik ülser tedavisi, bilinç bozuklukları, solunum sistemine uygulanan invazif girişimler, mekanik ventilasyon, gastrointestinal sistemin invazif

girişimleri ve cerrahi girişimler, entübe hastalarda kaf basıncının düşük olması aspirasyonu artıran başlıca faktörlerdir. Yine özellikle nozokomiyal pnömonilerin gelişiminde kontamine solunum cihazları, entübasyon tüpleri ve nebulizasyon cihazlarından kaynaklanan 5 µm'den küçük ve mikroorganizmalar içeren partiküllerin inhalasyonu, ventilatör devre ve nemlendiricisinde biriken kontamine olmuş sıvının hastaya ulaşması önemli rol oynamaktadır. Nadirinde hematojen yol ile flebit, endokardit gibi başka bir enfeksiyon odağından bakteriyemi ile etkenler alt solunum yollarına ulaşabilir (16, 17).

E. Tanı

Uygun semptomlar ve fizik muayene bulgularının varlığında ve eğer mümkünse alınan akciğerradyogramlarında infiltratların gözlenmesi tanı için yeterlidir. Kavitasyon veya retrokardiyak patolojiden kuşkulanan olgularda, yan grafi de istenebilir. Göğüs grafileri, hem tanıda hem de pnömoniye taklit eden diğer patolojilerden ayırır ve eşlik eden patolojilerle komplikasyonların (ampiyem, apse) saptanmasında yardımcıdır. Bunu, sorumlu mikroorganizmanın belirlenmesi aşaması izler; ancak çoğu zaman etkeni saptamak mümkün olmadığından; ampirik tedaviye esas olmak üzere olası etkenleri doğru tahmin etmek gerekir. Bunun için hastanın klinik tablosunun, akciğer radyogramı bulgularının, hastada var olan risk faktörlerinin ve eğer yapılabiliyorsa balgamın Gram boyamasının sonuçlarının dikkate alınması gereklidir Atektazi, mukus plakları ve tıkanmalar, kalp yetmezliği ya da akut respiratuar distres sendromu (ARDS) gibi ek hastalıkların varlığında grafi bulgularının tanısal değeri azalmaktadır. Tanıdaki bu sorun bilgisayarlı tomografi görüntüleme ile aşılabılır (13, 31).

F. Komorbid Hastalıklar

KOAH, hipertansiyon, kalp yetmezliği, diyabetes mellitus, serebrovasküler hastalık ve malignite pnömoni ile yatan hastalarda en sık saptanan komorbid hastalıklardır. Ülkemizde yapılan çok merkezli çalışmada, yatarak veya ayaktan takip edilen 218 hastanın komorbid hastalık olarak KOAH %42,7'sinde, hipertansiyon (%29,8), kalp yetmezliği (%9,6) ve diyabetes mellitus (%8,7) tespit edilmiştir (20). Tablo 2. 2'de pnömoniye ve belirli patojenlere yatkınlık yapan durumlar verilmiştir (14, 15).

Tablo 2.2. Pnömoniye ve Belirli Patojenlere Yatkınlık Yapan Durumlar*

Penisiline dirençli pnömokok	• Yaş > 65 • Son 3 ayda beta-laktam antibiyotik kullanımı • Alkolizm • Bağışıklığı baskılayan hastalık (kortikosteroid tedavisi dahil) • Birden fazla eşlik eden hastalık • Kreş çocuğu ile temas
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	• Yapısal AC hastalığı (bronşektazi, kistik fibroz, ağır KOAH) • Kortikosteroid tedavisi (prednizon >10 mg /gün) • Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi (son bir ayda 7 günden daha uzun) • Malnütrisyon
Gram-negatif enterik bakteriler	• Huzurevinde yaşama • Eşlik eden kardiyopulmoner hastalık • Birden fazla eşlik eden hastalık • Yakın geçmişte antibiyotik kullanımı
<i>Staphylococcus aureus</i>	• Huzurevinde yaşama • Yakın zamanda grip geçirmiş olma • IV madde bağımlılığı
<i>Legionella pneumophila</i>	• İleri yaş, malignite, KOAH, kortikosteroid tedavisi • Sigara kullanımı öyküsü • Yakın zamanda konaklamalı seyahat, otel, ofis ortamında kalma • Ev su tesisatında değişiklik
Anaerob bakteriler	• Periodontal hastalık, kötü ağız hijyeni • Aspirasyon kuşkusu • IV madde bağımlılığı • Tıkaçıcı bronş patolojileri

(*)kaynak 15'ten uyarlanmıştır.

G. Pnömonide Radyolojik Bulgular

Pnömonide akciğerradyografisi, hem hastalığın tanısı hem de varsa eşlik eden hastalıklar ve komplikasyonların (apse, ampiyem, pnömotoraks, tümör vb.) saptanması için hekime yardımcı olmaktadır. Radyografide; lobar, segmenter konsolidasyon, bronkopnömoni ve interstisyel tutulum gibi farklı görünümlemlerle karşılaşmaktadır (21). Akciğer grafisi ayrıca enfeksiyon dışı diğer nedenlerin saptanmasında da yardımcıdır. Klinik durum düzelmeyen, hatta kötüye giden ya da tümör gibi eşlik eden bir başka patolojiden kuşku edilen hastalarda uzman tarafından birden fazla grafi kontrolü gerekebileceği gibi, toraks bilgisayarlı tomografisine de başvurulabilir.

H. Biyolojik Belirteçler

Pnömonide parankimal enfeksiyon ve enflamasyona yanıt olarak, akut faz reaktanları yükselebilmektedir. Bu nedenle akut faz reaktanları ile biyomarkerler, enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz nedenleri ayırt etmek amacıyla, tedavi yanıtını değerlendirmede ve prognozu tahmin etmede yol gösterici olabilmektedir. Bu amaçla, özellikle de prokalsitonin (PCT) ve C-reaktif protein (CRP) gibi biyolojik markerler halen kullanılmaktadır. Prokalsitonin, özellikle antibiyotik kullanım kararı vermede önemli bir marker olarak görev yapmaktadır. Çalışmalar, prokalsitoninin 0,1 mcg/L altında olması durumunda antibiyotiklerin kullanılmaması, 0.25 mcg/L üzerinde olması durumunda da kullanılması yönünde telkinde bulunmaktadırlar (22).Diğer yandan pnömonide tedavi sonrasında CRP düzeyinin giderek azalması, tedaviye iyi yanıt alındığına işaret ederken, tersi durum tedavi yanıtının iyi olmadığını gösterebilmektedir (23).

2.1.Toplumdan Gelen Pnömoni (TGP)

2.1.1.Tanım ve Epidemiyoloji

Toplumdan gelen pnömoni (TGP) genellikle hastane dışında ve bilinen bir immun yetmezliği olmayan kişilerde günlük yaşam esnasında ortaya çıkan pnömoni olarak tanımlanmaktadır. Geliştirilen yeni tanı yöntemleri, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı ve destekleyici tedavilere rağmen TGP, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (24). Yıllık pnömoni insidansı %0,28-1,16 arasında değişen oranlarda rapor edilmekte ve özellikle ileri yaşlarda insidansı ve mortalitesi artmaktadır (25-27). TGP olgularının yaklaşık 1/3'ü yatarak, 2/3'ü ise ayaktan tedavi edilmektedir (28). Yatarak tedavi gören, özellikle yoğun bakım desteği gerektiren pnömoni hastalarında mortalite %50-55'lere ulaşabilmektedir (29). Ülkemizde Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı ve Başkent Üniversitesi tarafından gerçekleştirilen ulusal hastalık yükü ve maliyet etkinlik projesi sonuçlarını açıklayan raporda; hekim tanıli ilk 20 akut ve kronik hastalık arasında pnömoniler %1.15 görülme sıklığı ile 15. sırada yer almıştır (30). Özlü ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada sağlık ocaklarına başvuran tüm hastalardan %2,8'ini alt solunum yolu, %22,9'unu da üst solunum yolu enfeksiyonuyla başvuran hastaların oluşturduğu saptanmıştır (29).

2.1.2.Etiyoloji

En sık bakteri ve virüs etken olarak karşımıza çıkmaktadır (190). *S. pneumoniae* bilinen en sık bakteriyel etkindir. Pnömonokok aşısının kullanımının artması ile birlikte *S. Pneumoniae*

pnömon sıklığında azalma olması beklenmektedir (189). Türküiyede de *S. pneumoniae* bilinen en sık tipik etken olarak bildirilmektedir (31, 195, 204, 205).

2.1.3.Klinik

Tipik etkenlerin neden olduğu TGP’de hızlı ve progresif klinik tablo ile birlikte sepsis, fizik muayene bulgularında siliklik, akut faz reaktanlarında artış ve lobüle infiltrasyonların görülmesi önemlidir. Atipik etkenlerin neden olduğu TGP’de ise hastalığın daha yavaş seyirli olması, balgam şikayetinin olmaması ve dirençli kuru öksürük, akut faz reaktanlarında hafif yükseklik olması önemli bulgulardır. Virüs etkenli pnömonmlerde ise daha önce hasta olduğu bilinen vakalardan bulaş öyküsü, yama benzeri dansite artışı, akut faz reaktanlarında anlamlı yükselme olmaması, ve bakteri kaynaklı pnömoni etkenlerinde görülen bulguların olmaması önemlidir (189).

2.1.4.Hastalığın Ciddiyetinin Skorlanması

Hastalığın ciddiyeti ve yatış endikasyonu açısından biz yol göstericidir. Pneumonia Severity Index ve CURB 65 skoru (65 yaş ve üzerindeki hastalarda konfüzyon, BUN, solunum sayısı ve kan basıncı ölçümü), kullanılan skorlama yöntemleridir (189). KUSB-65 skorlaması tablo 2. 3’te, Pnömoni Ağırlık Skoru (PSI) ise tablo 2. 4’te belirtilmiştir.

Tablo 2.3. KUSB 65 Göstergesi (“CURB index”)*

Konfüzyon	Kişi, yer, zaman oryantasyonunda bozulma
Üre	>7 mmol/L (20 mg/dL)
Solunum sayısı	≥30 nefes/dakika
Kan basıncı	Sistolik<90 mmHg veya diyastolik<60 mmHg
Yaş	≥65

Her biri 1 puandır. 0-1: hafif, 2: orta, >3: ağır pnömoni
(*)34 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Tablo 2.4. Pnömoni Ağırlık Skoru (PSI: Pneumonia Severity Index)*

Ölçüt	Puan	Ölçüt	Puan
Yaş		Laboratuvar bulguları	
▪ Erkek	Yıl	▪ Kan üre azot ≥ 30 mg/dl	20
▪ Kadın	Yıl-10	▪ Sodyum < 130 mmol/L	20
		▪ Kan şekeri ≥ 250 mg/dl	10
		▪ Hematokrit $< \%30$	10
Huzurevinde kalmak	10		
Komorbidite		Akciğer radyogramı	
▪ Malignite	30	▪ Plevral efüzyon	10
▪ Karaciğer hastalığı	20		
▪ Konjestif Kalp Yetmezliği	10		
▪ Kardiyovask./serorovas.hastalık	10		
▪ Renal hastalığı	10		
Vital bulgular		Oksijenizasyon	
▪ Mental bozukluk	20	▪ Arter pH < 7.35	30
▪ Takipne ≥ 30 /dk	20	▪ PaO ₂ < 60 mmHg	10
▪ Sistolik kan basıncı < 90 mmHg	20	▪ SaO ₂ $< \%90$	10
▪ Ateş $< 35^{\circ}\text{C}$ veya $\geq 40^{\circ}\text{C}$	15		
▪ Taşikardi ≥ 125 /dk.	10		

(*)kaynak 39'dan uyarlanmıştır. Evreleme: Evre I: Yaş < 50 ve kanser, KKY, KVH-SVH, KC ve böbrek hastalığı yok; Evre II: < 70 puan; Evre III: 71- 90 puan; Evre IV: 91- 130 puan; Evre V: > 130 puan

2.1.5.Tedavi

TGP'de tanı konulduktan sonra hızla ampirik tedavi düzenlenmelidir. Türk Toraks Derneği TGP rehberi 2009 uzlaşi raporuna göre tedavi seçenekleri, tablo 2. 5'te belirtilmiştir. (39).

Tablo 2.5. Türk Toraks Derneği Erişkinde Toplumda Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşi Raporuna Göre Gruplara Göre Tedavi Seçenekleri*

Grup I (ayaktan tedavi**)	Grup II (yatış vererek tedavi)	Grup III
CURB-65 < 2 (PSI I-III)	CURB-65 ≥ 2 (PSI IV-V)	YBÜ'ne yatacak hastalar
Grup IA Amoksisilin veya Makrolid	sefalosporin veya beta laktamaz inhibitörlü aminopenisilin + Makrolid ya da tek başına yeni florokinolon	Grup IIIA: sefalosporin veya beta laktamaz inhibitörlü aminopenisilin + Makrolid ya da tek başına yeni florokinolon
Grup IB risk faktörü olanlar Sefalosporin veya amoksisilin+klavunat $\pm$ Makrolid veya doksisisiklin***		Grup IIIB: beta-laktam + siprofloksasin veya aminoglikozid + makrolid****

(*)kaynak 39'dan uyarlanmıştır. (**) Üç günlük antibiyotik tedavisine rağmen ateş düşmezse, hastaneye sevk edilmelidir. (***) 3 gr/gün dozunda (****) Makrolid veya doksisisiklin ilavesi düşünülen olgularda tek başına yeni florokinolon (moksifloksasin/ levofloksasin / gemifloksasin) verilebilir.

2.1.6.Mortalite

Hastalığın ciddiyetine göre mortalite oranları farklılık gösterir. Oral antibiyotikle taburcu edilenlerde oran yaklaşık %1 yatan hastalarda ve YBÜ'de oran %50'lere çıkmaktadır (29). Ülkemizde 2002 senesinde yatatarak tedavi alan 119.330 hastanın %2,2'si kaybedilmiştir (32). ABD'de ise 2013 senesinde 53.282 hasta pnömoni nedeniyle, 3,550 hasta ise grip nedeniyle kaybedildi. Amerikada kadın hastalar erkeklere göre daha fazla popülasyonu teşkil etmesine rağmen pnömoni ve influenzadan kaybedilen erkeklerin sayısı kadınlara göre %25 daha fazladır. Siyah ırkta %8, Amerika yerlileri veya Alaska yerlilerinde %21 daha yüksek, Asya-pasifik bölgesinde %6 daha düşük görülmektedir. Pnömoni ve influenza nedeniyle ölüm oranı 65 yaş ve üstü hastalarda artmaktadır. Ölümün yaklaşık %85'i bu yaş gruplarında görülmektedir ve yine bu yaş grubunda ölümlerin yedinci en sık nedeni pnömonilerdir (211). Beş yaşın altındaki çocuklar arasında dünyanın sık ölüm nedenlerindendir ve 5 yaş altı çocukların ölümlerinin %15'ini oluşturur. Beş yaşın altındaki çocuklarda yılda yaklaşık 14 milyon şiddetli ataklarlagiden pnömoni vakası vardır. İkibinonüç yılında beş yaşın altındaki çocuklarda pnömoniden tahmini 935.000 ölüm olduğu bildirilmektedir. Pnömoni sepsis ve septik şokun en sık nedenidir. Tüm dünyada, viral pnömoniler bebeklerin hastaneye yatışının önde gelen nedenidir (212).

2.2.Hastanede Gelişen Pnömoni (HGP)

2.2.1.Tanımlamalar

HGP genellikle hastaneye yatıştan 48 saat sonra gelişen ve hastanın yatışında inkübasyon döneminde olmadığı bilinen pnömoni olguları ile, hastaneden taburcu olduktan sonraki 48 saat içerisinde ortaya çıkan pnömoni olarak tanımlanır (15, 41, 51). Hastanede gelişen pnömoniler hastane kökenli pnömoni ve ventilatör ilişkili pnömoni olarak ikiye ayrılır. Hastane kökenli olmamasına rağmen dirençli bakterilerle enfeksiyon için artmış riske sahip aşağıdaki hastalar da hastane kökenli gibi tedavi edilmelidir(1,15, 42, 18);

- Son 90 gün içinde iki gün veya daha fazla hastanede yatma
- Sağlık bakımı için uzun süreli bakım evinde kalma
- Evde infüzyon tedavisi (antibiyotik dahil)
- Evde bası yarası bakımı yapılması
- Son 30 gün içinde hemodiyaliz merkezine tedavi amaçlı devam etme
- Aile bireylerinde çok ilaca dirençli bakteri enfeksiyonu varlığı

2.2.1.2.Ventilatör İlişkili Pnömoni

Entübasyon sırasında pnömonisi olmayan, invazif mekanik ventilasyondaki hastada entübasyondan 48 saat sonra gelişen pnömonidir. Ventilatör İlişkili Pnömoni (VİP) yoğun bakımlarda görülen en sık enfeksiyon türüdür (43, 44,46). VİP ile ilgili patojenler dünyada konak faktörlerine, maruz kalınan patojenlere, kullanılan antibiyotiklere, enfeksiyon kontrol yöntemlerine göre değişkenlik gösterir (44, 45,47). Yapılan çalışmalar sonucunda ‘çoklu ilaç direnci-multidrugresistant‘ (MDR) veya ‘yüksek ilaç direnci-extremely drugresistant‘ (XDR) patojenlerin prevalansında artış görülmektedir. Buna ek olarak metisilin-dirençli staphylococcus aureus (MRSA) prevalansında azalma görülmüştür (44, 48, 49). VİP tipik olarak yeni başlamış ya da ilerlemiş akciğer infiltrasyonu ile birlikte, bir veya daha fazla sistemik veya akciğer bulgusu (ateş, hipotermi, pürülan trakeabronşial sekresyon, lökositoz, ronküs, soluk sayısında ve dakika ventilasyon hacminde artma, tidal volümde ve oksijenizasyonda azalma) ile kendini gösterir. Bu bulgu ve semptomlar aniden ortaya çıkabileceği gibi yavaş bir şekilde de ortaya çıkabilir (50).

2.2.2.Etiyoloji

HGP’de genelde endojen flora sorumludur. Bu bakteriler genelde yatış esnasında, sonrasında veya invaziv girişim esnasında kolonize olan dirençli bakterilerdir (43). HGP etkenleri etkenleri tablo 2. 6’da özetlenmiştir.

Tablo 2.6. Hastanede Gelişen Pnömoni Etkenleri*

Çok ilaca dirençli bakteriler Acinetobacter baumannii Pseudomonas aeruginosa Klebsiella pneumoniae Escherichia coli Stenotrophomonas maltophilia Metisiline dirençli Staphylococcus aureus (MRSA) Burkholderia cepacia
Çok ilaca dirençli olmayan bakteriler Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae Enterobacteriaceae üyeleri Metisiline duyarlı Staphylococcus aureus (MSSA) Legionella pneumophila
Virüsler RSV İnfluenza virüs Parainfluenza virüs Adenovirüs Rhinovirüs Human metapneumovirüs Human bocavirus Human coronavirus Enterovirus
Mantarlar Candida türleri(nadir)

(*) kaynak 43'ten uyarlanmıştır.

2.2.3.Klinik

Dispne, takipne, taşikardi, ateş, öksürük, nefes darlığı, pürülan balgam, hemoptizi, solunum seslerinde azalma, bronkospazm, tidal volümde azalma, inspiratuar basınç artışı, hipoksemi, lökositoz hastalarda görülebilen klinik semptom ve bulgulardır (208).

2.2.4.Tedavi

HGP'de hızlı ampirik tedavi önemlidir. Tedavi parenteral düzenlenmelidir. Tedavid ilacın dozu, etikleşimi göz önünde bulundurularak şekillendirilmelidir. Bu hastanın yatış süresi ve mortalite ile doğrudan ilişkilidir (43). HGP ampirik tedavi yaklaşımları tablo 2. 7 ve 2. 8'de özetlenmiştir.

Tablo2.7. Hastanede Gelişen Pnömoni Ampirik Tedavisi*

Çok ilaca direnç için risk faktörleri olmayan olgularda	Çok ilaca direnç riski olan ve/veya yüksek mortalite riski bulunan olgularda		
Seftazidim, Sefepim Piperasilin-Tazobaktam Sefoperazon-Sulbaktam İmipenem, Meropenem	İmipenem Meropenem Piperasilin-Tazobaktam Sefoperazon-Sulbaktam	+	Siprofloksasin Levofloksasin Amikasin

(*) kaynak 43'ten uyarlanmıştır.

Tablo 2.8. Ventilatörle İlişkili Pnömoni Ampirik Tedavisi*

Standart tedavi yaklaşımı		
Piperasilin-Tazobaktam Sefoperazon-Sulbaktam İmipenem Meropenem Sefepim Seftazidim	+	Siprofloksasin veya Levofloksasin Aminoglikozit Kolistin
<i>Acinetobacter baumannii</i> sıklığı yüksek ise önerilen standart tedavi		
Sefaperazon-Sulbaktam İmipenem Meropenem	+	Siprofloksasin veya LevofloksasinAminoglikozit Sulbaktam Kolitsin

(*) kaynak 43'ten uyarlanmıştır.

2.2.5.Yoğun Bakım Ünitesinde (YBÜ) Mortalite

YBÜ’de yatan ve mekanik ventilasyon desteği gerektiren hastalarda mortalite rakamları, çalışmalarda genel olarak %23,9 ile %55 arasında seyretmektedir (17, 38). Hastanın beslenme şekli, yatış pozisyonu, kan ve kan ürünü, komorbid hastalıklar, immünsupresyon varlığı, daha önceden antibiyotik kullanım öyküsü, uygun olmayan antibiyotik tedavisi, pnömoni gelişmeden önce hastanede yattığı süreveya yoğun bakımda kalma,yatış esnasında TGP varlığı, multilober ve/veya bilateral pulmoner infiltratlar, altta yatan hastalığın ciddiliği, APACHE II, ağır sepsis/ septik şok, multiorgan disfonksiyonsendromu (MODS), ileri yaş (> 65), solunum yetersizliğinin ağırlaşması (PaO2/FiO2< 240), üniteye dirençli mikroorganizmaların tipi, hastanın yatış süresi, santral

kateter varlığı, yatış esnasında solunum yetmezliği, hasta başına düşen personel sayısı gibi birçok faktör YBÜ’nde yatan hastalarda mortalite oranını doğrudan etkileyen faktörlerdir (213, 214). Aydoğdu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, mekanik ventilasyon ihtiyacı olan ağır TGP’li 101 hastada yoğun bakım mortalitesi %55 olarak bildirilmiştir (37).

2.3.Atipik Pnömoni

İlk tanımlama 1938 yılında yapılmıştır

2.3.1.Etiyoloji

Bilinen bakteriyel etkenler *Legionella* spp, *M. pneumoniae*, *Chlamydiae* *Coxiella burnettii*’dir. Birçok virüs etken olarak tanımlanmıştır. Bunlardan önemli olan bazı virüsler; Adenovirus, Bokavirus, Rinovirus, Koronavirüs (alt tipleri; HCoV 229E, HCoV OC43, HCoV NL63, HCoV HKU1), Paramyxoviridae ailesinden Parainfluenza virus, Metapnömovirus, RSV, Hantavirus, İnfluenza ve Ciddi Akut Respiratuar Sendrom (SARS) Koronavirüs (33).

2.3.1.1.Lejyoner Hastalığı

2.3.1.1.1.Genel Bilgi

Etken genelde *L. Pneumophila*’dır. Diğer alt türler daha az sıklıkta görülmektedir. Klinik hafif bir pnömoniden mortal seyreden çok ağır tablo ile de karşımıza çıkabilir (21). Hastanın bağışıklık durumu ve alt hastalıklar klinik gidişatı etkileyen önemli unsurlardır (24). TGP hastalarında yapılan bir meta-analizde *M. pneumoniae* ve *C. pneumoniae* oranının %10,1 ve %3,5, *L. pneumophila* oranının ise %2,7 olduğu bildirildi (35).

Bina su tesisatları, klimalar ve su kaynakları etkenin çoğalmasında önemli alanlardır. Tek bir hastada yada salgın şeklinde görülebilen hastalık, ülkemizde bildirimi zorunlu olup insanlar arasında bulaş bildirilmemiştir.

2.3.1.1.2.Bakterinin Özellikleri

Legionella’nın 50’den fazla vardır. Sporsuz, kapsülsüz, hareketli, gram negatif çomaklardır. Gr boyama zordur. *L. pneumophila* insanda en sık patojeniteye neden olan etkindir (23). En sık *L. pneumophila* serogrup 1 (Sg 1), daha az sıklıkta da Sg 2 ve Sg 6 etken olarak görülmektedir (22). Buffered-Charcoal-Yeast Extract (BCYE) agar bakterinin üretilmesi için kullanılan kültür besi yeridir (52,40).

2.3.1.1.3.Klinik Özellikler

İnsanda “lejyonelloz” adıyla bilinen 3 klinik formdan oluşan bir tabloya neden olmaktadır. Bunlar; Pontiac ateşi, LH ve Ekstrapulmoner sendromlar’dır. Pontiac ateşi nezle benzeri hafif bir klinik, LH ise akciğerlerde atipik pnömonilere neden olmaktadır. Pontiac ateşinde 1-2 günlük inkübasyon dönemi görülür. Ateş, halsizlik, kas-eklem ağrıları, baş ağrısı sık görülen belirti ve bulgulardır.

Ateşin 39,4°C’yi geçmesine rağmen uyumlu oranda kalp atım hızı olmaması görülen fizik muayene bulgularından biridir. Balgam olmaması, dirençli öksürük, göğüs ağrısı görülen diğer bulgulardır (106).

Yaklaşık bir haftalık bir inkübasyon döneminden sonra SSS ile ilgili semptomlar, diyare, karın ağrısı hastalarda görülen semptomlardır (55). Sodyum ve fosfor düzeyinde düşüklük, lenfopeni, lökosit miktarında yükselme, sedimentasyon ve CRP düzeylerinde yükselme görülebilir (57). Akciğer grafisinde spesifik bir görüntü yoktur. Genelde tek taraflı infiltrasyon alanları görülen radyolojik bulgudur (58). Plevral efüzyon, kaviter alanlar ve nodüler opasiteler görülen diğer bir bulgudur (59, 60, 61). Hastanın bağışıklık durumu ve alt hastalıklar mortaliteyi etkiler (56). Mikrobiyolojik yöntemler tanıda önemlidir. Myokardit, perikardit, endokardit, sinüzit, sellülit, pankreatit, peritonit, pyelonefrit ensefalomyelit ve meningoensefalit görülebilen ekstrapulmoner komplikasyonlardır (62-64).

2.3.1.1.4.Epidemiyolojik Formları

LH’nın toplum ve hastane-kaynaklı olarak bilinen iki önemli formu mevcuttur. İlkisindede tek vaka veya salgın şeklinde olgular görülebilir. Toplum kaynaklı LH: Seyahat-ilişkili ve diğer yaşam alanlarından kaynaklanan LH şeklinde iki grupta incelenir. Seyahat-ilişkili LH en sık otel, tatil köyleri, kaplıcalar, misafirhaneler ve daha az sıklıkla da yolcu gemileri gibi konaklama birimlerinden edinilen enfeksiyonlardır. Hastane-kaynaklı LH: Sağlık hizmeti veren konaklama birimlerinden edinilen enfeksiyonlardır (106).

Tablo 2.10. *Legionella* Enfeksiyonları ve Sınıflandırmaları*

Lejyonellozis'in İnsandaki Klinik Formları

- Pontiak Ateşi
- LH veya *Legionella* Pnömonisi
- Ekstrapulmoner Enfeksiyonlar

LH Enfeksiyon Etkeninin bulaştığı Düşünülen Kaynağa Göre İki Başlık Altında İncelenmektedir

- Hastane Kaynaklı LH
 - Toplumdan Edinilmiş LH
 - Seyahat İlişkili LH
 - Diğer Yaşam Alanlarından Kaynaklanan LH
-

(*) kaynak 106'dan uyarlanmıştır.

LH çoğunlukla yaşlı ve erkek nüfusta fazladır (66-69). Avrupada 2011 senesinde LH 9.2/100.000 oranında bildirilmiştir (142). En fazla Fransa, İspanya ve İtalya'da görülmektedir (66, 71, 72). ABD'de ise 2000 senesinde lh prevalansı 3.9/100.000'tür (67). Avusturalya ve Yeni Zellanda da LH çok az görülmektedir (69,70).

2.3.1.1.5. LH İçin Risk Faktörleri

Yaşlı hastalarda, Astım, KOAH hastalığı olanlarda, alkol, sigara kullananlar ve immunsupresyon olan hastalarda risk daha fazladır (54).

Ayrıca hastane ve otellerin büyüklüğü, su sisteminin yaşı ve sistemde daha önce de *Legionella* üremesi önemli risk faktörlerinden sayılır (73, 74).

2.3.1.1.6. Bulaş Yolu

Kontamine su, aerosollerin inhalasyonu, *Legionella* içeren suyun aspirasyonu ya da orofarinkse yerleşmiş bakterinin solunum yollarına geçmesi blinen en önemli bulaş yollarıdır (65, 56).

2.3.1.1.7. Hastalığın Ön Tanıda Düşünülmesi

Pnömoni hastasında ateşe rağmen taşikardi olmaması, diyare, SSS bulgularının olması, akciğer grafisinde tek taraflı, progresif dansite artışı olması, sodyum ve/veya fosfat düşüklüğü, karaciğer fonksiyon testlerinde bir-iki kat yükselme, balgam gram boyamada parçalı hakimiyeti olmasına rağmen mikroorganizma tespit edilememesi, penisilin, sefalosporin gibi bazı antibiyotikler verilmesine rağmen hastada düzelme olmaması, LH için önemli ipuçları olarak değerlendirilmektedir (106).

2.3.1.1.8.Tanıda Kullanılan Laboratuvar Yöntemleri

- **BCYE Kültürü**

Kesin tanı için şarttır. Yaklaşık %20-80 civarında sensitiftir. Bakterinin tiplendirilmesinde önemli bir tanı yöntemidir.

- **Üriner antijen testi**

Bakterinin tanısının hızlandırılmasında önemli bir serolojik yöntemdir. Hastanın aldığı antibiyoterapi testin duyarlılığını etkilemez. Kısa sürede sonuç vermesi önemli bir avantajdır. Fakat tüm supgruplar için kullanılmaması önemli bir eksikliğidir. Testin pozitif olmaması tanıyı ekarte ettirmez.

- **Direkt Floresan Antikor (DFA) testi**

Boyanmış solunum yolu örneklerinde bakterinin tespitini sağlar. İki-üç saat gibi kısa bir zaman zarfında sonuç verebilir. Mikroorganizma azlığı durumunda yanlış netice verebilir. Pozitif olması da %100 sensitif değildir. Diğer tanı yöntemleri ile mutlaka desteklenmelidir.

- **Serolojik Tanı**

Bulaş olduktan 1-3 hafta sonra antikor pozitifliği saptanabilir. Vakaların üçte birinde genelde 1. haftada yükseklik görülür. Antikor titre düzeyinde 4 kat artış olması tanı için anlamlıdır.

- **Legionella PZR**

Hastalığı tanısında kültür ve boyama yöntemlerine önemli oranda destek sağlamaktadır. Sensitivitesi ve spesifitesi yüksek bir yeni tanı yöntemidir (106).

2.3.1.1.9. Legionella'da Genel Kontrol Önlemleri

Su şebekesinin düzeni, sağlamlığı, temizliği, ve diğer alt yapı tesisatları genel kontrol önlemlerinde önem arz eden noktalardır (106).

2.3.1.2.Mycoplasma Pneumonia

Mycoplasma hücre duvarına sahip olmayan kültürde ‘’sahanda yumurta’’ görünümü veren koloniler oluşturan bir etkindir. Günümüzde insanda patojenik olarak bilinenler *M. pneumoniae*, *Mycoplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*,

Mycoplasma fermentation, *Mycoplasma penetrans* ve *Mycoplasma pirum*'dur (79, 80). TGP'ye en sık sebep olan *M. pneumoniae*'dir (75-78). *M. pneumoniae* akciğerde pnömoni, kan hastalıkları, kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem ve cilt enfeksiyonları yapabilmektedir (81-83).

2.3.1.2.1.Klinik Bulgular

Hipertansiyon, takipne çoğunlukla yoktur. Ateş 39°C'yi bulabilir (84-86). *Mycoplasma* 'da klinik tipik pnömoni etkenlerinden daha iyidir (87, 88). Kulakta sağırılık, otit, sinüziti görülen diğer klinik bulgulardır (89). *Mycoplasma*ya bağlı genelde geçmeyen kuru öksürük görülmektedir (90). Solunum sistemin muayenesinde normal alveolar ses veya geç inspiratuvar çıtırtı sesi duyulabilmektedir. (91). Balgamın rengi değişebilir (92). Kalp muayenesinde ritim düzenlidir, patolojik ses duyulmaz (169). Anti-kardiyolipin antikorlarına bağlı tromboz nadiren görülebilir (93). Gastrointestinal sistemde hepatit, pankreatit, ishal az da olsa görülebilir (85). Cilt Stevens–Johnson Sendromu (SJS), ateş, döküntü, yarıklar görülebilir (94, 95). Artralji, kas ağrısı, Reyno fenomeni çok az görülen diğer bulgulardır (96). SSS'NDE ensefalit, frontal bölgede ağrı, meninks irritasyon bulguları karşımıza çıkabilir (97-100). Bunlardan başka Akut Transvers Myelit ve immunolojik enfeksiyonlar (Akut Dissemine Ensefalomyelit v.b.) diğer komplikasyonlardır (101).

2.3.1.2.3.Tanı

Tanıda serolojik inceleme için serum, kültür ve PZR için balgam, bronkoalveoler lavaj (BAL), endotrakeal aspirat (ETA), nazofaringeal sürüntü/nazofaringeal aspirat örneği alınması önerilmektedir.

- **Gram boyama:** Hızlı sonuç verir. Yayımda parçalı hakimiyeti olmasına rağmen bakterinin görülmemesi tanı için önemlidir
- **Seroloji:** Yirmidört saat içinde neticelenir. IgM pozitifliği yaşlı nüfus hariç diğer popülasyonda değerlidir. Klinik ve epidemiyolojik bulgularla birlikte değerlendirilmelidir. IgG titreleri bakılmalı ve izlenmelidir. Ayrıca iki serum örneğinde Ig G'de 4 kat artış da tanı için anlamlıdır.
- ***Mycoplasma* PZR:** Yirmidört saat içinde neticelenir. Diğer tanı yöntemlerine destek verir.
- **Kültür:** Sonuç için 20-30 gün beklemek gerekir. Hastalığın tanısında zor uygulanabilen ve sensitivitesi düşük bir yöntemdir (107).

- **Radyolojik Bulgular**

akciğer grafisinde iki taraflı yama benzeri infiltrasyon alanları, plevral efüzyon, görülebilir (102, 103). Kontrastsız çekilen Bilgisayarlı Tomografi (BT)'de bronkovasküler kalınlaşmalar ve sentrilobüler nodüller görülebilir (104, 105).

2.3.1.3.Chlamyidophila (Chlamydia) Pnömonisi

2.3.1.3.1.Tanım ve Epidemiyoloji

Yaygın bir enfeksiyon etkeni olup hastaların çoğu gelmeden önce bir antibiyotik tedavisi almıştır (108). Sıcak ülekerlerde daha sık gözlenmektedir (109). Solunum yolu ile bulaş mümkün olmaktadır (110–112). ASYE ile beraber birçok ÜSYE tablosu ile de karşımıza çıkabilmektedir (113). TGP prevalansı %20 civarındadır (108). Genelde solunum yolunda asemptomatiktir (110).

2.3.1.3.2.Patogenez

Astım ve KOAH alevlenmesine neden olabilir (109, 116, 119, 120). Klamidyal ısı şok proteini “cHSP60”nin bu tabloya neden olduğu düşünülmektedir (120, 121). Bakterinin antijenlerine karşı oluşan Ig E, sigara bu atakları tetiklemektedir (122, 123). Koroner arter hastalığı olan hastaların aterosklerotik plaklarının çoğunda *C. pneumoniae* tespit edildiği bildirilmektedir (124). TNF, IL-6, IL-1 patogeneizde rol oynayan önemli sitokinlerdir (125–127). *C. pneumoniae*'nin akciğer kanseri, reaktif artirit, alzheimer hastalığı, multipl skleroz, sarkoidoz, eritema nodozum gibi hastalıklarla ilişkisi açıklığa kavuşmamıştır(111, 128).

2.3.1.3.3.Tanı

Kan serumu, solunum yolu örnekleri ve NFS örneği tanı için kullanılan örneklerdir.

2.3.1.3.4.Laboratuvar tetkikleri

- **Gram boyama:** Hızlı sonuç verir. Yaymada parçalı hakimiyeti olmasına rağmen bakterinin görülmemesi tanı için önemlidir.
- **Seroloji:** Kırksekiz saat içinde neticelenir. Akut enfeksiyonun tanısında IgM $\geq 1/16$ ve/veya Ig G $\geq 1/512$ şeklinde sonuç vermesi anlamlı kabul edilmektedir. Ayrıca iki serum örneğinde Ig G'de 4 kat artış da tanı için anlamlıdır.
- **Chlamydia PZR:** Kırksekiz saat içinde neticelenir. Diğer tanı yöntemlerine destek verir (107).

2.3.1.3.5.Klinik

Üç klinik formda karşımıza çıkmaktadır. Akut enfeksiyon: genç yaşta hafif, yaşlı nüfusda ise ağır bir tablo görülür. Tekrarlayan enfeksiyon: immunsupresiflerde görülebilir. Kronik Enfeksiyon: kronik bir alt hastalığı olan hasta grubunda görülebilir (112, 114). İleri yaşta risk artmaktadır (115, 116). En sık *C. pneumoniae* etken olarak görülmektedir (125). Alt solunum yollarını daha sık tutar. Virüs birlikteliği sık görülmektedir. TGP prevalansı %2,2-8,1 civarındadır (109, 117). Kronik faranjit, kulak enfeksiyonları diğer klinik tablolarıdır (110). Balgam olmaması, radyolojik bulguların silik olması pnömonide önemli bulgulardır (112). Genelde klinik hafif seyirlidir. İnatçı öksürük üç hafta görülebilir. Akut faz reaktanları genelde normal sınırlardadır (118).

2.3.1.3.6.Radyoloji

Radyolojik görüntülerde genelde irregüler bulgular, segmental inflamatuvar infiltrasyonlar veya intestinal dansite artışı mevcuttur. Genelde orta veya alt loblar etkilenir (120, 128).

2.4.Viral Pnömoni

Ciddi Akut Respiratuvar Sendrom (SARS), influenza A (H5N1) virüs, 2009 pandemik influenza A (H1N1), human metapneumovirüs, koronavirüsler ‘‘NL63, HKU1’’, human bocavirüs pnömoniye neden olan etkenlerdir. PZR tanı koyma oranını artırmakla birlikte hala istenen düzeyde değildir (129).

2.4.1.Epidemiyoloji

İkibindokuz yılındaki pandemik influenza, 2002 ve 2003 SARS salgınları ve Coronavirüs birçok insanda solunum yolu enfeksiyonu ve ölüme neden olmuştur (130). Kasım 2003’ten bugüne influenza A (H5N1) virüs yine birçok insanda ciddi hastalık ve mortaliteye sebep olmuştur (131). Mart 2009’dan beri pandemik influenza A (H1N1) virüs birçok ülkede hastalığa ve ölümlere sebep olmuştur (132). Genelde erişkinlerde sık karşılaşılmaktadır (132–134). Hastaların yaklaşık %50’sinde ARDS veya akut pnömoni tablosu ile karşımıza çıkmaktadır (132, 135). Almanya’da pandemik H1N1 virüsü esnasında 40.729 hastanın 275’inde (%0,7), Birleşik Krallıkta ise 349 hastanın 102’sinde (%29) viral pnömoni görülmüştür (126, 127).

2.4.2.Patogenez

Genelde lenfositik infiltrasyonlu interstisyel pnömoniler şeklinde görülür (169). Genelede bronşial ve alveolar epitelinde ikiside etkilenmektedir. (171). Alveolar makrofajlar ve monositlerdir en sık görülen hücrelerdir (170). İnsan metapnömovirüs, SARS ve H5N1iki taraflı kanamalı bronkopnömoni, diffüz alveolar hasar, alveollara kanama, ödem şeklinde bulgu verebilir (172-176). Hastaların üçte birinde bakteriyel pnömoni eşlik edebilir (177).

2.4.3.Tanı ve Etiyoloji

Tanı solunum yolu örneğinin kültüründe virüsün tespiti, elektron mikroskopta virüsün gösterilmesi veya serumda virüs antikorlarının tespiti ile konulmaktadır. PZR ile tanı oranı artmıştır (128, 129). En az 26 virüs tipi TGP ile ilişkilendirilmektedir (Tablo 2. 18).

Tablo 2.11. Erişkinlerde Toplumdan Gelen Pnömoni ile İlişkili Virüsler*

- Respiratuvar sinsityal virüs
- Rinovirüs
- İnfluenza A,B,C virüs
- Human metapnömovirüs
- Parainfluenza virüs tip 1,2,3,4
- Human bocavirüs*
- Koronavirüs tip 229E, OC43, NL63, HKU1, SARS
- Adenovirüs
- Enterovirüs
- Varisella zoster virüs
- Hantavirüs
- Epstein-Bar virüs
- Parechovirüs
- Human herpes virüs tip 6,7
- Herpes simpleks virüs
- Sitomegalovirüs
- Kızamık
- Mirnivirüs

*genelde gelişmekte olan ülkelerde ve çoğunlukla pediyatrik yaşta

(*) kaynak 128 ve 129'dan uyarlanmıştır.

Etken tespitinde birçok zorluk mevcuttur (130). Kolonizasyon-etken ayrımı ve nazofaringeal sürüntü örneğinin güvenilirliği karşılaşılan önemli sorunlardandır (141,142). Nazal sürüntü çubuğu steril bir pamukla 2-3 cm derinlikten alınmalısı önerilmektedir (143). Transnazal nazofaringeal pamuk örneğinde yüksek duyarlılığa sahiptir (144, 145). Alt solunum yolu örneği daha çok tercih edilmektedir (146). En güvenilir olanı transtorasik ince iğne aspirasyonudur (147, 148). Genelde konvansiyonel yöntemlere göre PZR daha duyarlıdır. (149, 150, 151). Mevsimsel değişiklik görülebilmektedir (158). Gençerken yaşta görölme,

ateşin çok yüksek seyretmemesi, göğsü içe çekme virüs kaynaklı pnömonilerde görülen bulgulardır (129). Fakat yinde bakteriyel pnömoni ile ayırımında kesin bir klinik ayırım yoktur (144, 152–155). Amerikan Toraks Derneğinin pnömoni tanısında önerisi radyoloji bazlıdır (156). İnterstisiel infiltrasyon genelde viral pnömonilerde görülmekteyken alveolar infilltrasyon daha çok bakteriyel pnömonilerde görülmektedir (155, 157).

2.4.4.Viral-Bakteriyel Karma Pnömonisi

Bindokuzyüz ellili yıllardaki influenza pandemilerinde ölümlerin en çok sekonder bakteriyel enfeksiyon nedeniyle olduğunu gösterilmiştir (159). Bu bulgu öncelikle viral enfeksiyon olan H5N1 nedenli pnömonilerde tezat oluşturmaktadır (163). H1N1 enfeksiyonunun 2009 pandemisinde, vakaların %4-24'ünde sekonder bakteriyel enfeksiyon gelişmiştir (160-162). TGP'li çocukların yaklaşık yarısında karma enfeksiyon bildirilmiştir (146, 147). TGP'li yetişkinlerde karma viral-bakteriyel enfeksiyonlar çocuklara göre daha az sıklıkla rapor edilmiştir (144, 145, 165). Bir çalışmada, 242 vakanın 35'inde (%14) hem viral hem bakteriyel enfeksiyon not edilmiştir (164). Çalışmalar karma enfeksiyonda kliniğin daha ağır seyrettiğini bildirmektedir (144, 164, 166). Erişkinlerde, rinovirüs-pnömokok ve influenza-bakteriyel pnömoni birlikte enfeksiyonları ağır pnömoni ve artmış mortaliteyle ilişkilendirilmiştir (144, 164, 167). H1N1 2009 pandemisindeki hastalarda *S. pneumoniae*'nin nazofarinkste saptanması, ağır hastalık oluşmasını tetiklemiştir (168).

2.4.5.Klinik

Solunum yolu virüslerinin klinik özellikleri tablo 2. 12'da özetlenmiştir

Tablo 2.12. Yaygın Solunum Yolu Virüslerinin Klinik Özellikleri *

Virüs	Bulaş	Klinik	Tedavi	Geliştirilen tedaviler
<i>Influenza</i>	Damlacık	Ateş, öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, miyalji, halsizlik, gastrointestinal Şikayetler	Zanamivir oseltamivir Destek tedavisi Aşılama	Peramivir Antiviral kombinasyon Terapisi
<i>Rhinovirus</i>	Damlacık Direk temas	Öksürük, boğaz ağrısı, burun kanaması, miyalji	Destek tedavisi	İntranazal interferon
<i>Coronavirus</i>	Damlacık Direk temas Fekal-oral	Ateş, titreme, öksürük, göğüs ağrı, gastrointestinal semptomları	Destek tedavisi	MERS-CoV için Ribavirin Aşılama
<i>Respiratory syncytial virus</i>	Direk temas Damlacık Enfekte toz	Öksürük, rinore, konjonktivit	Destek tedavisi	Ribavirin IVIG Kortikosteroidler
<i>Metapneumovirus</i>	Direk temas Damlacık Enfekte toz	Öksürük, burun tıkanıklığı, burun kanaması, dispne, ses kısıklığı ve hırıltılı solunum	Destek tedavisi	Ribavirin
<i>Parainfluenza</i>	Damlacık Direk temas	Ateş, rinore, öksürük, boğaz ağrısı ve miyaljiler	Destek tedavisi	Ribavirin IVIG, Hemaglutinin, Nöraminidaz İnhibitör, Rekombinant sialidaz
<i>Adenovirus</i>	Direk temas Fekal-oral kontaminasyon Enfekte toz	ÜSYE, gastroenterit, keratokonjonktivit ve menenjit	Destek tedavisi	Sidofovir Gansiklovir IVIG

(*) kaynak 178-185'den uyarlanmıştır. Kısaltmalar: ARDS, akut solunum sıkıntısı sendromu; IVIG, intravenöz immünoglobülin; ASYE, alt solunum yolu enfeksiyonu; MERS-CoV, Ortadoğu solunum yolu sendromu koronavirüsü; ÜSYE, üst solunum yolu enfeksiyonu.

2.4.6. Tedavi

Solunum yolu virüslerinde antiviral tedavi ve koruyucu önlemler Tablo 2. 13'te özetlenmiştir.

Tablo 2.13. Antiviral Tedavi ve Ağır Viral Pnömoniye Önleme İçin Tedavi Seçenekleri*

Virüs tipi	Tedavi	Önlem
<i>Influenza</i>	Oseltamivir (oral); zanamivir (inhalasyon, iv); peramivir (iv)	Aşı Oseltamivir, zanamivir
<i>Influenza A</i>	Amantadin (oral); Rimantadin (oral)	
<i>Respiratory syncytial virus</i>	Ribavirin (inhalasyon, iv)	Palivizumab (im)
<i>Adenovirus</i>	Sidofovir (iv)	Aşı tip 4 ve 7*
<i>Rhinovirus</i>	Pleconaril†	Alfa interferon (intranazal)
<i>Enterovirus</i>	Pleconaril†	
<i>Metapneumovirus</i>	Ribavirin (iv)	
<i>Hantavirüs</i>	Ribavirin (iv)	
<i>Varicella zoster virus</i>	Asiklovir (iv)	Aşı
*BM ordu askerlerinde uzun süre kullanım başarılı, artık üretimi yok. †Benign vakalarda kullanılmakta. Kısaltmalar; iv:intravenöz, im:intramuskuler,		

(*) kaynak 168'den uyarlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Çalışmanın Yer ve Zamanı

Çalışmaya 1 Kasım 2016-30 Ekim 2017 tarihleri arasında hastanemiz Anestezi ve Reanimasyon, Beyin Cerrahi, Nöroloji İnme, İç Hastalıkları ve Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitelerine yatış esnasında pnömoni tanısı alan veya üniteye pnömoni gelişen hastalar prospektif olarak alındı. Ekim 2017 sonuna kadar vaka alımına devam edildi.

3.2. Hastane ve Yoğun Bakım Ünitelerinin Özellikleri

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezinde toplam 11 erişkin YBÜ ve 7 çocuk YBÜ olmak üzere toplam 18 yoğun bakım ünitesinde 295 yoğun bakım yatağı bulunmaktadır. Çalışmanın gerçekleştirildiği Reanimasyon YBÜ hastanenin B-1 bodrum katında, Beyin Cerrahi YBÜ ve Nöroloji İnme Ünitesi zemin katta, İç Hastalıkları ve Göğüs Hastalıkları YBÜ'leri ise 2 katta bulunan üçüncü düzey özelliğine sahip YBÜ'leridir. Reanimasyon YBÜ iki üniteden oluşmakta ve herbir üniteye 10 yatak ve 3 izole oda bulunmaktadır. İç Hastalıkları YBÜ'sinde 10 yatak ve üç izole oda bulunmaktadır. Göğüs Hastalıkları YBÜ'de ise 10 yatak ve 4 izole oda bulunmaktadır. Nöroloji İnme Ünitesinde toplam 13 yatak ve 3 izole oda, Beyin Cerrahi YBÜ'nde ise toplam 13 yatak ve 2 adet izole oda bulunmaktadır. Her sekiz saatlik periyod için on hastaya üç hemşire hizmet vermekte olup, doluluk oranına göre hasta/hemşire oranı 3/1 ile 4/1 arasındadır. YBÜ'lerinin özellikleri Tablo 24'de belirtilmiştir.

3.3.Çalışmaya Alınma Kriterleri

Yatış esnasında klinik ve laboratuvar bulguları ile TGP tanısı konan veya yattıktan sonraki günlerde HKP tanısı alan, yoğun bakım ihtiyacı olan 18 yaş ve üzerindeki hastalardahil edildi.

3.4.Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya 18 yaş altındaki hastalar, hematolojik maligniteli hastalar, organ nakil hastaları, nötropenik hastalar, HIV tanısı ile takipli olan hastalar dahil edilmedi. Ayrıca pnömoni tanısıyla antibakteriyel tedavisi 72 saati geçen hastalar dahil edilmedi.

3.5.Çalışmada Kullanılan Parametreler

Çalışmada izlenecek hastalarda kullanılacak parametreler belirlendi. Hastaların yatış sırasındaki kimlik bilgileri, alt hastalıkları, klinik ve laboratuvar bilgilerini içeren hasta kayıt formu (Ek-1) ve APACHE II skorunun hesaplanması için APACHE II bilgi formu kullanıldı.

Hasta kayıt formumuzda; kimlik-yatış bilgileri; adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, hastaneye yatış tarihi, şikayeti, şikayetin hikayesi, yatış süresi, yattığı YBÜ, ateş varlığı, kan Beyaz küre, CRP, PCT değerleri, APACHE II skoru, dispne, takipne, pürülen balgam varlığı, artan öksürük, PaO₂/FiO₂ oranı, akciğer grafisinde konsolidasyon varlığı, antibiyotik kullanım öyküsü, trakeal aspirat ve balgam kültürü, virüs PZR ve *Legionella* BCYE kültür sonucu ve aldığı antibakteriyel tedaviler ve hastaların prognozu kaydedildi. APACHE II bilgi formu hastanemiz ENLİL “Hastane Bilgi Yönetim Sistemi” veri tabanında kayıtlı yoğun bakım skorumuz sayfasından hastanın verileri girilerek dolduruldu. Hesaplanan puan kaydedildi. Hastalardan mikrobiyolojik inceleme için alınan kan, balgam materyalleri ve nazofarenks sürüntüsü Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarına gönderildi.

3.6.Pnömoni Tanısının Konulması

Pnömoni tanısı “Türk Toraks Derneği Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoni Tanı Ve Tedavi Uzlaş Raporu 2009” ve “Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults 2007” tanı kriterlerine göre konuldu. Pnömoni tanısında: (a) Göğüs radyografisinde son 48 saat içinde gelişen yeni veya progresif infiltrasyon, konsolidasyon, veya pnömoni ile ilişkili plevral efüzyon varlığı; (b) Ateş veya ateş öyküsü (oral ölçümle >38° C); (c) En az iki tane respiratuar semptom ve bulgu olması (yeni veya artan öksürük, pürülen balgam veya balgam karakterinde değişiklik, akciğerde dinlemekle ral ve/veya pulmoner konsolidasyon bulguları, dispne veya takipne, kanda beyaz küre (WBC)’nin >10.000 hücre/mm³ veya >% 15 band formasyonu veya lökopeni (total WBC <4500 hücre /mm³), spontan solunumu olan hastalarda hipoksemi (arteriyel kanda PaO₂ <60mmHg), gastrointestinal semptomlar, halsizlik, miyalji kriterleri baz alındı (39, 208).

3.7.Çalışmada Kullanılan Mikrobiyolojik ve Moleküler Yöntemler

Atipik pnömoni etkenlerinden olan *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* ve *L. pneumophila*’nin tespiti için trakeal aspirat ve balgam örnekleri kültür amacıyla mikrobiyoloji laboratuvarında çalışıldı. Ayrıca aynı örneklerden *L. pneumophila*’nin tespiti amacıyla BCYE besiyerine ekim yapıldı. Viral pnömoni etkenlerinden RSV, insan

metapnömovirus (HMPV), rinovirus (RV), enterovirus (EV), parainfluenza virus (PIV), influenza A (InfA), influenza B (InfB), insan bokavirus (HBoV), Adenovirus izolasyonu için nazofarinks sürüntü örneğinden in-house multiplex PZR yöntemiyle spesifik DNA/RNA araştırıldı. Tablo 3. 1’de in-house multiplex PZR yöntemiyle kullanılan spesifik DNA/RNA primer dizileri gösterilmektedir. Solunum yolu örneklerinden DNA/RNA ekstraksiyonu için alınan tüm örnekler çalışılncaya kadar -80°C’lik derin dondurucuda saklandı. Örneklerden DNA izolasyonu otomatik nükleik asit izolasyon cihazıyla (Qiasymphony (Qiagen, Almanya) yapıldı. Elli mikrolitrelik amplifikasyon karışımına (25 l 2X SyBr Master Mix, her primerden 2 l (10 pmol/l) 5 l ekstraksiyon ürünü eklenerek termal döngü cihazında (RotorGene Q, Hilden, Germany) amplifikasyon yapıldı. Amplifikasyon koşulları; 94°C’de 10 dakikalık ilk denatürasyonun ardından, 40 siklus olarak 94°C/1 dakika denatürasyon, 57°C/1 dakika bağlanma ve 72°C/1.5 dakika uzama olarak uygulandı. Amplifikasyon ürünlerinin görüntülenmesi için melting curve analizi yapıldı. Pozitif amplifikasyon ürünlerinin doğrulaması ve pozitif kontrol eldesi için jelden DNA saflaştırma kiti ile baz dizi analizi yapıldı. BigDyeterminator 3.1 (Applied Biosystems) kiti ve ABI PRISM 310 (Applied Biosystems) otomatik baz dizi analizi cihazı kullanılarak, PZR ile çoğaltılan gen bölgelerinin dizi analizi yapıldı. Elde edilen baz dizilerinin BLAST analizi yapılarak bakterilerin türü tespit edildi. Projede Kullanılan Mevcut Makine – Teçhizat Listesi Tablo 3. 2’de belirtilmiştir.

Tablo 3.1. İn-Housemltiplex PZR Yöntemiyle Araştırılan Spesifik DNA/RNA Dizileri

Primer Dizisi 5'-3'	Amplikon büyüklüğü (bp)
M. pneumoniae GTTTGCTGCTAACGAGTACGAG GTAATCATCGTCTGACTGCC	360
L. pneumophila CAATGGCTGCAACCGATGC GGGATAACTTGTGAAACCTG	487
C. pneumoniae CGGCTAGAAATCAATTATAAGACTG GGTGTGTTTCTAATACCTGTCC	283
RSV GGAACAAGTTGTTGAGGTTTATGAATATGC TTCTGCTGTCAAGTCTAGTACACTGTAGT	139
HMPV AACCGTGTAAGTGATGCACTC CATTGTTTGACCGGCCCCATAA	212
RV GGTGTGAAGACTCGCATGTGCT CCAAAGTAGTCGGTCCGCTTCTGA	277
EV GGCCCCCTGAATGCGGCTAATCC GCGATTGTCACCATAAGCAGTCA	151
PIV GCTAAATACTGTCTTMAHTGGAGAT GTAAGGATCACCWACATADAWTGA	
InfA RGGCCCCCTCAAAGCCGA ACTGGGCACGGTGAGYGT	160
InfB GGG ATA TAC GTA ATG TGT TGT GCA CTG CCT GCT GTA CAC TT	489
HBoV GACCTCTGTAAGTACTATTAC CTCTGTGTTGACTGAATACAG	354

Tablo 3.2.Projede Kullanılan Mevcut Makine – Teçhizat Listesi

Adı/Modeli	Projede Kullanım Amacı
Qiasymphony (Qiagen, Almanya)	DNA/RNA ekstraksiyonunda kullanıldı
RotorGene Q, Hilden, Germany	PCR reaksiyonu için kullanıldı
BioRad Power Pac 300 Elektroforez cihazı	PCR ürünlerine elektroforez için kullanıldı
MaestroGen Nano DNA/RNA ölçüm cihazı	Dizianalizis reaksiyonlarındaki kullanılan DNA miktarını ölçmek için kullanıldı
ABI 310 Dizianalizis cihazı	Baz dizianalizis için kullanıldı
Nüve -80°C derin dondurucu	Çalışmada kullanılan kültürlerin ve bazı malzemelerin uzun süreli muhafazası.
Otomatik pipetler	Laboratuvar çalışmalarında kullanıldı.
Mini santrifüj	PCR çalışmalarında diğer laboratuvar çalışmalarında kullanıldı

3.8. Çalışma dizaynı (düzeni)

Çalışma için 39/2016 numaralı bilimsel araştırma projeleri (BAP) koordinasyon desteği ile bakteriyel ve viral DNA/RNA izolasyonu amacıyla DNA/RNA ekstraksiyon kiti, PZR’de kullanılmak amacıyla SYBR Green PZR kiti ve Primer Standart, *Legionella* türlerinin kültürde üretilmesi amacıyla L-sistein içermeyen BCYE Growth Supplement, L-sistein ilaveli BCYE Growth Supplement, antibiyotik ilaveli *Legionella* GVPC Supplement ve BCYE *Legionella* besiyeri satın alınarak laboratuvarında hazırlandı. Çalışma için 2016/116 protokol numaralı “Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı” alındı. Pozitif kontroller ile besi yerlerinin ve multiplex PZR yönteminin çalıştığı gösterildikten sonra hasta formu oluşturuldu. Çalışmanın yapılacağı Reanimasyon YBÜ, Beyin Cerrahi YBÜ, Nöroloji İnme Ünitesi, İç Hastalıkları ve Göğüs Hastalıkları YBÜ Anabilim dalı başkanlarından çalışma için izin alındı. İzin dilekçeleri ek 8. 3’te eklenmiştir. İlgili yoğun bakımlara günlük ziyaret yapılarak çalışmaya dahil edilecek hastalar belirlendi. Herbir hasta için hasta kimlik formu dolduruldu. Tüm hastaların akciğer grafileri veya Toraks BT’si incelendi. Hastalardan NFS örneği, TAK, balgam kültürü veya BAL örneği alındı. Kan beyaz küre, CRP, ve PCT değerleri kaydedildi. Hastaların örnekleri *Legionella* için BCYE agarına ekildi. Ayrıca *Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia* ve viral etkenlerin tespiti için moleküler mikrobiyolojiye gönderildi. BCYE agar ve PZR sonuçları hasta formlarına kaydedildi. İstatistik analizi için hasta formundaki bilgiler "SPSS Statistics 17.0" programına girildi.

3.9.Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

Çalışmanın onayı için 08.06.2016 tarihinde “KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARAR FORMU” oluşturulmuştur. Bu forma göre 2016/116 protokol numaralı çalışma için verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Karar Formu 8.5. Ek 5’te dir.

3.10.Destek

Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) birimince sağlanan 39/2016 numaralı desteği ile bakteriyel ve viral DNA/RNA izolasyonu amacıyla DNA/RNA ekstraksiyon kiti, PZR’de kullanılmak amacıyla SYBR Green PZR kiti ve Primer Standart, *Legionella* türlerinin kültürde üretilmesi amacıyla L-sistein içermeyen BCYE Growth Supplement, L-sistein ilaveli

BCYE GrowthSupplement, antibiyotik ilaveli *Legionella* GVPC Supplement ve BCYE *Legionellabesiyesi* gibi gerekli agarlar satın alınarak laboratuvarında hazırlandı.

3.11.Çalışmanın istatistiği

Veride bulunan sürekli ve kesikli nicel değişkenler ortanca (min-maks), nitel değişkenler ise sayı (yüzde) ile özetlendi. Sürekli ve kesikli nicel değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Sürekli ve kesikli nicel değişkenler açısından grup değişkeni kategorileri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık durumu Mann-Whitney U testi ile incelendi. Nitel değişken kategorileri ile grup değişkeni kategorileri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olup olmadığı Pearson ki-kare, Yates düzeltilmeli ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare testleri ile incelendi. $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi. Analizlerde IBM SPSS Statistics 22 paket programı kullanıldı. Yoğun bakımdaki tahmini pnömoni görülme sıklığı 0,10 alternatif görülme sıklığı 0,17, tip 1 hasta (alfa) 0,05 ve tip 2 hasta (beta) 0,10 olduğunda en az 200 birey gerektiği güç analizi ile hesaplandı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 2016 yılında Kasım-Aralık aylarında 17 hasta, 2017 yılından 183 hasta dahil edildi. Hastaların 126(%63)'sı erkek, 74(%37)'ü kadın hastaydı. Tüm hastaların yaş ortalaması $62,8 \pm 18,09$ idi. Erkek hastaların yaş ortalaması $61,7 \pm 17,8$, kadın hastaların yaş ortalaması ise $64,9 \pm 18,4$ ' idi. Hastaların 65(%32,5)'i TGP, 135(%67,5)'i HGP idi. Reanimasyon YBÜ'nden 57(%28,5) hasta, Nöroloji İnme Ünitesinden 42(%21) hasta, Beyin Cerrahi YBÜ'nden 34(%17) hasta, İç Hastalıkları YBÜ'nden 36(%18) hasta, Göğüs YBÜ'nden 31(%15,5) hasta çalışmaya alındı. TGP ile HGP hasta grupları arasında yoğun bakımlar açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$). Çalışmaya dahil edilen yoğun bakımlar ve hasta sayıları tablo 4. 5'te verilmiştir. Ateş hastaların %32,5'inde, dispne %61'inde, takipne %56'sında, pürülan balgam %95,5'inde, artan öksürük şikayeti %7,5'inde gözlemlendi. Hastaların semptomları tablo 4. 1'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Semptom ve Sıklıkları

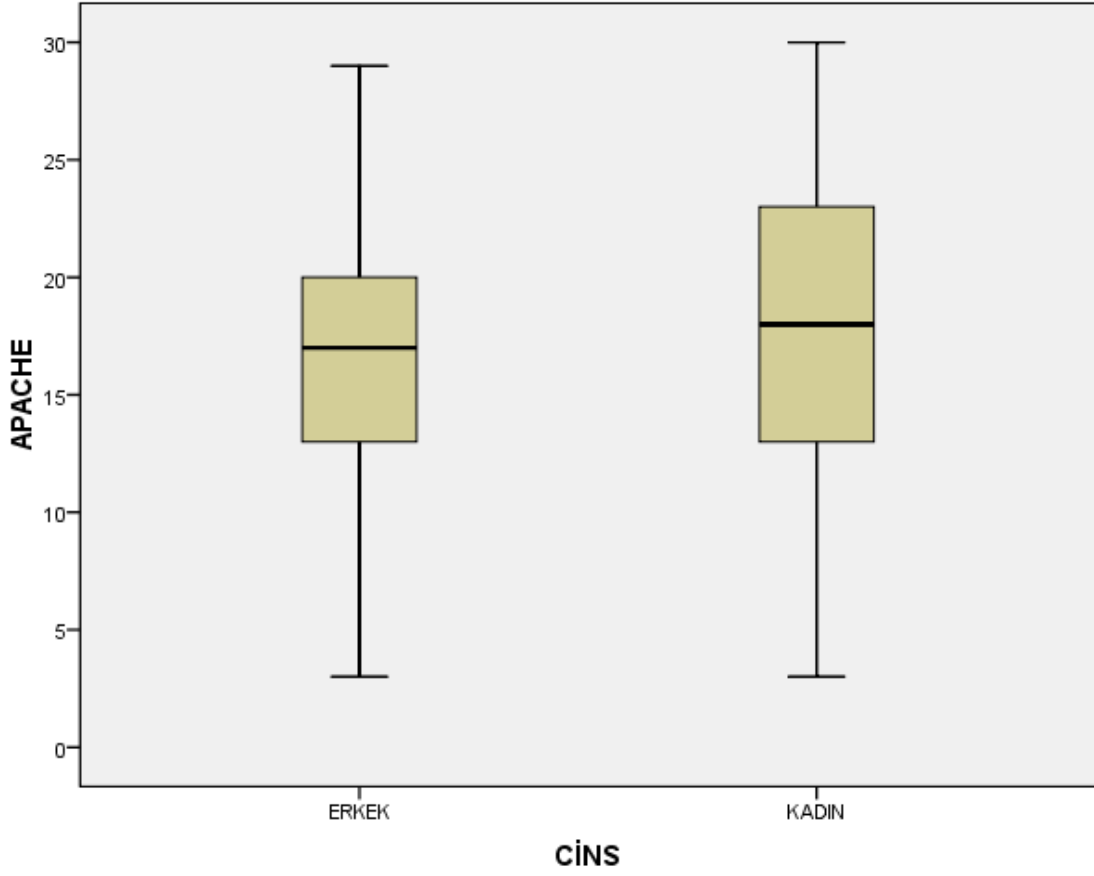
Semptom	Gram pozitif etken n=18 (%)	Gram negatif etken n=77 (%)	Virüs PZR pozitif n=31 (%)	<i>M. pneumoniae</i> pozitif n=7 (%)	Etken saptanmayan n=91 (%)
Ateş	4 (22,2)	25 (32,4)	9 (29)	4 (%57,1)	29 (31,8)
Dispne	10 (55,5)	42 (54,5)	23 (74)	6 (%85,7)	50 (55)
Takipne	10 (55,5)	43 (55,8)	22 (70)	6 (%85,7)	41 (45)
Pürülan balgam	14 (77,7)	62 (80,5)	31 (100)	7 (%100)	90 (99)

Takipne ve dispne yine *M. pneumoniae* PZR pozitifliği olan hastaların çoğunda mevcuttu. Hastaların demografik özellikleri tablo 4. 2'de belirtilmiştir.

Tablo 4. 2.Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Demografik Özellikleri

Değişken	Toplumdan Gelen Pnömoni n=65 (%)	Hastanede Gelişen Pnömoni n=135 (%)	P değeri
Cins			
• Erkek	50 (76,9)	76 (56,2)	p<0.008
• Kadın	15 (23,1)	59 (43,8)	
Yaş (ortalama±SD)	(65,68±16,9)	(61,42±18,53)	p>0.05
Kaynak	65 (32,5)	135 (57,5)	—
Semptom			
• Ateş	19 (29,2)	46 (34)	p>0.05
• Dispne	39(60)	83 (61,4)	p>0.05
• Takipne	33(50,7)	79 (58,5)	p>0.05
• Pürülan balgam	61(93,8)	130 (96,2)	p>0.05
• Artan öksürük	3(4,6)	12 (8,8)	p>0.05

Tüm hastaların akciğer radrografisinde infiltrasyon alanları mevcuttu. Hastaların 65'i (%32,5) ekstübe, 135'i (%67,5) entübe takipli idi. Yirmiyüç (%20) hastada PaO₂/FiO₂ 400 veya üzerinde, 28 (%14) hastada 399-300, 74(%37) hastada 299-150, 58(%29) hastada ise <150 idi. Hastaların laboratuvar değerlerinde çalışılan kan Beyaz küre sayısı 159 (%79,5) hastada normal değer üst sınırının üzerindeydi. Dört (%2) hastada ise normal değer alt sınırı veya altın idi. Kan Beyaz küre değişkeni açısından kaynak kategorileri (toplum kaynaklı-hastane kaynaklı) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p<0.049). Toplam 192 hastada çalışılan CRP değeri 189 (%98,4) hastada normal sınırın üzerinde gözlendi. PCT çalışılan 58 hastanın ise 55'inde (%94,8) değer >0.5 idi. CRP ve PCT değişkenleri açısından TGP ve HGP hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05). Öyküde hastaların 32 (%16)'sinde son 3 gün içinde kinolon veya makrolid grubu bir antibiyotik kullanım öyküsü mevcuttu. Tüm hastalarda APACHE II Skoru hesaplandı. TGP ve HGP hasta grupları arasında APACHE II Skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05). Ayrıca PaO₂/FiO₂ açısından TGP ve HGP hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05). Hastaların ortalama APACHE II Skoru şekil 4. 1'de belirtilmiştir.



Şekil4. 1.Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Hesaplanan Ortalama APACHE II Skoru

Hastaların Antibiyotik Kullanımı, Radyoloji, APACHE II Skoru, Laboratuar Bulguları ve Entübasyon, Mortalite, PaO₂/FiO₂ oranları tablo 4. 3'te belirtilmiştir.

Tablo 4. 3. Hastaların Antibiyotik Kullanımı, Radyoloji, APACHE II Skoru, Laboratuvar Bulguları ve Entübasyon, Mortalite, PaO₂/FiO₂ Oranları

Değişken	Toplumdan Gelen Pnömoni n=65 (%)	Hastanede Gelişen Pnömoni n=135 (%)	Pdeğeri
Antibiyotik Son 3 gün içindekinolon veya makrolid grubu ab kullanımı	16 (24,6)	16 (11,8)	p<0.036
AC grafisinde Konsolidasyon	65 (100)	135 (100)	—
PaO ₂ /FiO ₂ >400 399-300 299-150 <150	9(13,8) 9 (13,8) 29 (44,6) 18 (27,8)	20 (14,8) 20 (14,8) 45 (40,8) 40 (29,6)	p>0.05
Ventilasyon - Eksübe takipli - Entübe takipli	21 (32,3) 44(67,7)	46 (34) 89 (66)	—
APACHE II Skoru	17,38±6,28	16,69±5,53	p>0.05
WBC >10.000 ≤4.500	47(72,3) 1 (1,5)	99 (73,3) 3 (2,2)	p<0.049
C-Reaktif Protein >0.5 ≤0.5	60 (92,3) 5 (7,7)	125 (92,5) 2 (1,5)	p>0.05
Prokalsitonin >0.5 ≤0.5	24 (94,8) —	31 (23) 3 (2,2)	p>0.05
Prognoz - Eksitus - Taburcu	11 (17) 54 (83)	40 (29,6) 91 (70,4)	p>0.05

Tüm hastaların alt hastalıkları kaydedildi. Toplam 189 hastada pnömoniye başka hastalıkların eşlik ettiği tespit edildi. Serebrovasküler olay, KOAH, Travma, Kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı en sık eşlik eden alt hastalılardı. tablo 4. 4'te altta yatan hastalıklar belirtilmiştir.

Tablo 4. 4. Pnömoni Tanısı Alan Hastaların Altta Yatan Hastalıkları

Alt Hastalıklar ve Geliş Patolojileri	Toplumdan Gelen Pnömoni n=79 (%)	Hastanede Gelişen Pnömonin n=161 (%)
Kardiyovasküler Patolojiler n=52 • Koroner arter hastalığı • Kalp yetmezliği • Atrial fibrilasyon • Hipertansiyon • Kardiyak arrest	6 (7,5) 7 (8,8) – 5 (6,3) 4 (5)	3 (1,8) 11 (6,8) 7 (4,3) 6 (3,7) 3 (1,8)
Santral Sinir Sistemi Patolojileri n=90 • Serebrovasküler olay • Alzheimer hastalığı • Kranial cerrahi • Epileptik nöbet • Ensefalit	15 (19) 7 (8,8) 2 (2,5) – –	42 (26) 6 (3,7) 11 (6,8) 3 (1,8) 4 (2,5)
Maligniteler n=14	2 (2,5)	12 (7,4)
Akciğer Patolojileri n=33 • KOAH • Akciğer ödemi • Solunum sıkıntısı	13 (16,4) – 2 (2,5)	15 (9,3) 2 (1,2) 1 (0,6)
Metabolik ve Endokrin Patolojileri n=13 • Diyabetes mellitus	7 (8,8)	6 (3,7)
Böbrek Patolojileri n=13 • Kronik böbrek yetmezliği • Akut böbrek yetmezliği	4 (5) 3 (3,8)	6 (3,7) –
Diğer n=25 • Travma • Batın cerrahisi • İlaç intoksikasyonu • Elektrik çarpması	1 (1,2) – 1 (1,2) –	19 (12) 3 (1,8) – 1 (0,6)

Hastaların %82,5'inde trakeal aspirat kültürü (TAK), %17,5'inde ise balgam kültürü çalışıldı. TAK çalışılan hastaların 89'unda üreme olmadı. 76 hastada tipik pnömoni etkeni üredi. Balgam kültürü çalışılan hastaların 8'inde tipik pnömoni etkeni üremesi mevcuttu. TAK'da üreme görülen etken mikroorganizmalar (m.o), sıklık ve mortalite sayıları tablo 4. 6'de belirtilmiştir. TAK ve balgam kültüründe herhangi bir üreme tespit edilmeyen 115 hastanın 28'inin kaybedilgi gözlendi.

Tablo 4. 5. Çalışmaya Dahil Edilen Yoğun Bakımlar ve Hasta Sayıları

Yoğun Bakım Ünitesi	Sıklık n (%)	YBÜ Yatak/İzole Oda Sayısı
Reanimasyon YBÜ	57 (28,5)	20/6
Nöroloji İnme Ünitesi	42 (21)	13/3
Beyin Cerrahi YBÜ	34 (17)	13/2
İç Hastalıkları YBÜ	36 (18)	10/3
Göğüs Hastalıkları YBÜ	31 (15,5)	10/4
Toplam	200 (100)	66/18

Tablo 4. 6. Trakeal Aspirat Kültürü ve Balgam Kültüründe Üreyen Etkenler, Sıklık ve Mortalite

Etken Mikroorganizma	Toplumdaki Gelen Pnömoni n (%)	Hastanede Gelişen Pnömoni n (%)	Pdeğeri	Mortalite n (%)
Üreme Yok	44 (66,66)	73 (54,48)	p>0.05	28 (14)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2 (3,04)	22 (16,41)	p>0.05	7 (3,5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (4,54)	6 (4,47)	p>0.05	1 (0,5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (1,51)	8 (5,97)	p>0.05	3 (1,5)
<i>Staphylococcus aureus</i>	5 (7,59)	8 (5,97)	p>0.05	4 (2)
<i>Escherichia coli</i>	3 (4,54)	5 (3,73)	p>0.05	2 (1)
<i>Enterobakter</i>	2 (3,04)	3 (2,23)	p>0.05	1 (0,5)
<i>Acinetobacter</i> ve <i>Pseudomonas</i>	–	1 (0,75)	p>0.05	–
<i>Acinetobacter</i> ve <i>Klebsiella pneumoniae</i>	–	2 (1,49)	p>0.05	–
<i>Escherichia coli</i> ve <i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (3,04)	–	p>0.05	1 (0,5)
<i>Acinetobacter</i> ve <i>Escherichia coli</i>	–	1 (0,75)	p>0.05	1 (0,5)
<i>Haemophilus influenza</i>	–	1 (0,75)	p>0.05	1 (0,59)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 (1,51)	–	p>0.05	–
<i>Escherichia coli</i> ve <i>Morganella morganii</i>	–	1 (0,75)	p>0.05	1 (0,5)
<i>Staphylococcus aureus</i> ve <i>Haemophilus influenza</i>	1 (1,51)	–	p>0.05	–
<i>Acinetobacter</i> ve <i>Serratia marcescens</i>	–	1 (0,75)	p>0.05	–
<i>Stafilococcus intermedius</i>	1 (1,51)	–	p>0.05	1 (0,5)
<i>Citrobacter spp.</i>	1 (1,51)	–	p>0.05	–
<i>Acinetobacter</i> , <i>Klebsiella</i> ve <i>Haemophilus influenza</i>	–	1 (0,75)	p>0.05	–
<i>Escherichia coli</i> ve <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	–	1 (0,75)	p>0.05	–
Toplam (n/%)	66 (100)	134 (100)		51 (25,5)

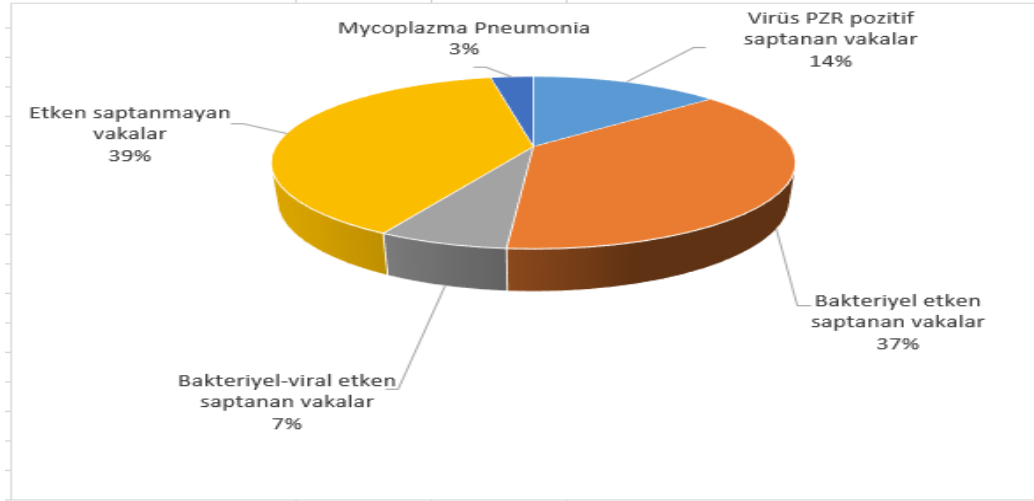
NFSörneğinden virüs, *M. pneumoniae*, *L. pneumoniae*, *C. pneumoniae* PZR çalışılan hastaların 39’unda PZR pozitifliği görüldü. Bu hastaların 31’inde bir viral etken için PZR

pozitifliği, 1’inde hem virüs PZR hemde *M. pneumoniae* PZR pozitifliği görüldü. Diğer 7 vakada ise *M. pneumoniae* PZR pozitif sonuçlandı. NFS örneğinde PZR pozitif olan mikroorganizmalar, sıklık ve mortalite sayıları tablo 4. 7’de belirtilmiştir. BCYE agara balgam örneği ekilen tüm hastaların hiçbirinde lejyonella üremesi olmadı. *L. pneumoniae* ve *C. pneumoniae* PZR tüm hastalarda negatif sonuçlandı. Virüs PZR pozitifliği tespit edilen hastalar irdelendiğinde en sık rinovirus ikinci sıklıkta ise influenza A virüsü’nün saptandığı görüldü.

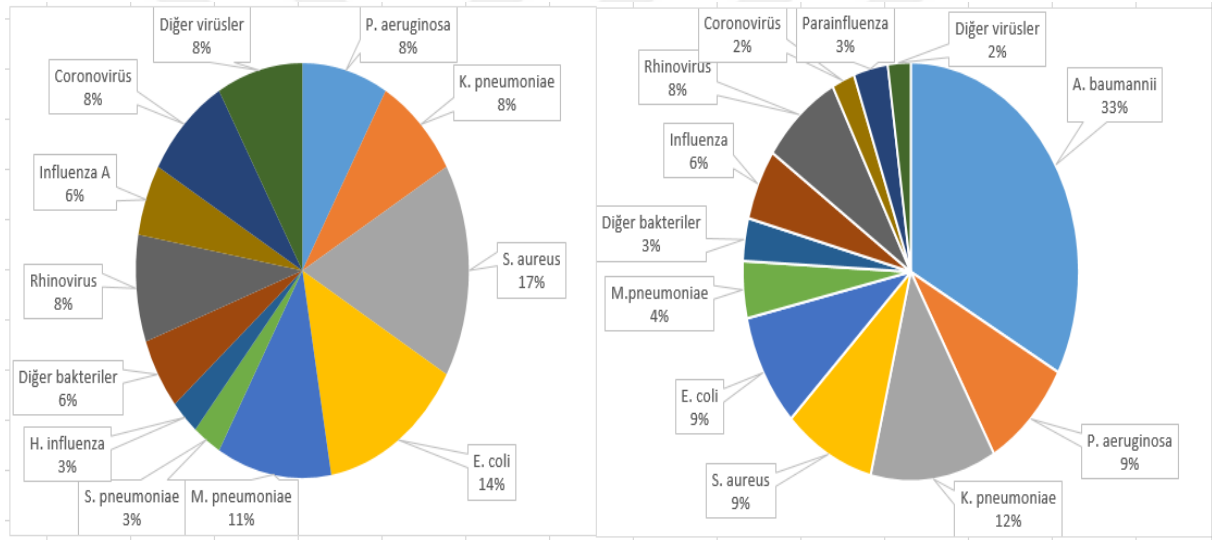
Tablo 4. 7. Naofarenks Sürüntü Örneğinde PZR ile Saptanan Etkenler ve Mortalite

Virüs	Toplumdan Gelen Pnömoni n (%)	Hastanede Gelişen Pnömoni n (%)	P değeri	Mortalite n (%)
Virüs PZR Negatif	49 (74,2)	112 (83,59)	p>0.05	43 (21,5)
Influenza A	2 (3,04)	3 (2,24)	p>0.05	2 (1)
Rhinovirus	3 (4,56)	7 (5,23)	p>0.05	3 (1,5)
Influenza B	–	2 (1,50)	p>0.05	–
Coronavirüs HKU	2 (3,04)	2 (1,50)	p>0.05	–
Coronavirüs 43	1 (1,51)	–	p>0.05	–
Parainfluenza 2	–	1 (0,74)	p>0.05	–
Parainfluenza 1	–	1 (0,74)	p>0.05	–
Metapneumovirus A/B	1 (1,51)	–	p>0.05	1 (0,5)
Bocavirus	1 (1,51)	–	p>0.05	–
RSV A/B	2 (3,04)	–	p>0.05	–
Enterovirus	–	1 (0,74)	p>0.05	–
Adenovirus	1 (1,51)	1 (0,74)	p>0.05	–
<i>M. pneumoniae</i>	4 (6,08)	3 (2,24)	p>0.05	2 (1)
Parainfluenza 1 ve <i>M. pneumoniae</i>	–	1 (0,74)	p>0.05	–
Toplam n (%)	66 (100)	134 (100)		51 (25,5)

Bakteriyolojik kültür veya moleküler yöntemlerle tipik veya atipik bakteriyel etkentespit edilen hastaların 15’inde (%7,5) bakteri-virüs karma enfeksiyon olduğu görüldü. Pnömoni tanısı alan hastalarda tespit edilen bakteri ve virüs birlikteliği tablo 4. 9’da belirtilmiştir. Onbeş hastada ise sadece virüs PZR pozitifliği mevcuttu. Bu hastalarda herhangi bir bakteriyel etken tespit edilmedi. Vakalarda tespit edilen ve edilemeyen etken patojenlerin oranları şekil 4. 2’de belirtilmiştir. Ayrıca HGP ve TGP vakalarında tespit edilen etkenlerin oranları sırasıyla şekil 4. 3 ve 4. 4’te belirtildi.



Şekil 4. 2. Vakalarda Tespit Edilen Patojenlerin dağılımı



Şekil 4. 3. Hastane Kaynaklı Pnömoni Vakalarında Saptanan Etkenler

Şekil 4. 4. Toplum Kaynaklı Pnömoni Vakalarında Saptanan Etkenler

Çalışmaya dahil edilen 200 pnömonili hastadan 51 (%25,5)'nin kaybedildiği tespit edildi. Kaybedilen hastaların 27 (%52,9)'sinin 65 yaş ve üzeri olduğu görüldü. Ayrıca ölen hastaların 40 (%78,4)'ü HGP, 11 (%21,5)'i TGP olarak gözlendi. TGP ve HGP hasta grupları arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Ölen hastalarda tespit edilen etkenler incelendiğinde 23 (%45) hastada bakteriyel etken, 8 (%15,6) hastada viral etken saptanırken 20 (%39,2) hastada herhangi bir patojenin tespit edilemediği gözlendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların prognozu tablo 4. 8'de gösterildi.

Tablo 4. 8. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Prognozu

Değişken	Toplumdan Gelen Pnömoni	Hastanede Gelişen Pnömoni	Viral etken	Bakteriyel etken	Karışık Etken	Etken olmayan
Eksitus (%)	11 (17)	40 (29,6)	8 (25,8)	25 (27,5)	4 (26,6)	20 (23,2)
Taburcu (%)	54 (83)	95 (70,4)	25 (74,2)	66 (72,5)	11(73,4)	66 (76,8)
Toplam (%)	65 (100)	135 (100)	31 (100)	91 (100)	15 (100)	86 (100)

Tablo4. 9. Solunum Örneklerinde Bakteri ve Nazofarenks Sürüntü Örneğinde Virüsveya Atipik Etken Saptanan Hastaların Dağılımı

Etken mikroorganizma	Influenza A	Rhino-virus	Influenza B	Coronavirus HKU	Metapneumo-virus A/B	RSV A/B	Para-influenza 1
<i>A. baumannii</i>	1	—	—	1	—	—	—
<i>K. pneumoniae</i>	—	1	—	—	—	—	—
<i>S. aureus</i>	1	2	—	1	—	—	—
<i>Enterobakter</i>	—	—	—	1	—	—	—
<i>A. baumannii</i> ve <i>P. aeruginosa</i>	1	—	—	—	—	—	—
<i>E.coli</i> ve <i>K. pneumoniae</i>	1	—	—	—	—	—	—
<i>A. baumannii</i> ve <i>E.coli</i>	—	—	1	—	—	—	—
<i>S. pneumoniae</i>	—	—	—	—	—	1	—
<i>E. coli</i>	—	—	—	—	—	1	—
<i>S. intermedius</i>	—	—	—	—	1	—	—
<i>M.pneumoniae</i> ve <i>E. aerogenes</i>	—	—	—	—	—	—	1
Toplam n=15	4	3	1	3	1	2	1

5. TARTIŞMA

Pnömoni, tüm dünyada hekim başvurularının, tedavi giderlerinin, iş-okul günü kayıplarının ve ölümlerin önemli bir kısmından sorumludur ve yüksek mortalite ve morbiditeye sahiptir (187). İleri yaş grubunda; KOAH, DM, KBY, KKY, kronik karaciğer hastalığı gibi altta yatan başka bir hastalığı olanlarda pnömoni daha sık görülmekte ve ağır seyredebilmektedir (188). Albay ve ark. (36)pnömoni tanısı ile yatırılan 65 yaş ve üzerindeki ardışık 305 hastayı dahil ettikleri retrospektif bir çalışmada hastalarda komorbid hastalıklar irdelendi ve kardiyovasküler hastalık (%67), pulmoner hastalık (%36) ve diyabetin (%36) ilk sıralarda yer aldığı bildirildi. Yine ülkemizde yapılan başka bir çalışmada ise pnömoniye eşlik eden alt hastalıklar incelenmiş ve sıklık sırasına göre KOAH (%23,7), DM (%17,2) ve KKY (%15,1) olmak üzere 41(%44,1) olguda alt hastalık tespit edildiğibelirtildi (189). Bizim çalışmamızda ise hastaların alt hastalıkları irdelendiğinde serebrovasküler olay (%28,5), KOAH (%14), travma (%10), kalp yetmezliği (%9), koroner arter hastalığı (%4,5) en sık eşlik eden alt hastalıklardı. Çalışmamızda serebrovasküler hastalık oranının yüksek olmasının çalışmaya dahil edilen vakaların %38'inin Beyin Cerrahi YBÜ ve Nöroloji İnme Ünitesinde yatan hastalar olmasına bağlanabileceği düşünüldü.

Ülkemizde geriatrik yaş gurubundan TGP vakalarını dahil ettikleri bir çalışmada, mortalite oranını %4,2 oranında bildirdi (187). Yine ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada Albay ve ark. hastaneye yatırılarak takip edilen 65 yaş üstü pnömoni vakalarında mortalite oranının %5,2 olarak hesaplandığını ve kaybedilen vakalarda komorbid durumların daha fazla olduğu bildirdi (36). Çalışmamızda tüm hastalarda mortalite oranının %25,5, toplum kaynaklılarda ise %17 olduğu saptandı. Bizim çalışmamızda mortalite oranının daha yüksek çıkmasının HGP oranın TGP'ye göre daha yüksek oranda olması, hastalarımızda literatüre göre SVO öyküsünün daha fazla olmasından ve yoğun bakım ihtiyacı olan hastaların seçilmiş olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Pnömoni ön tanısı ile öykü alınan hastalarda ateş, üşüme, titreme, plöritik göğüs ağrısı ve mukopürülan balgamin eşlik ettiği öksürük yaygın semptomlar olarak karşımıza çıkmaktadır (191). Hastaların bir kısmında (özellikle yaşlılarda) öksürük, balgam artışı ya da lökositöz görülmeyebilir ve hastaların yaklaşık %30'unda ateşsiz seyredebilir (190). Çörtük ve ark. (196) çok merkezli epidemik viral pnömoni vakalarını influenza açısından izledikleriretrospektif bir çalışmada 92 hastada en yaygın semptomları sırasıyla öksürük

(%87), ateş (%63) olarak saptadılar. Radyolojik görüntülemelerde ise toraks BT’de yama tarzı infiltrasyon alanlarının %41,3 oranında görüldüğünü bildirdiler. Sever ve ark.(204) TGP etiyoloji ve epidemiyolojisi açısından değerlendirdikleri 72 vakalık diğer bir çalışmada ise öksürük, balgam ve halsizliği en sık saptanan üç yakınma olarak bildirdiler. Ateş tanı kriteriolarak alındığı için tüm vakalarda mevcuttu. Semptomlar ortalama 6.67 (1-30) gündür mevcut olup solunum sistem muayenesinde %94,4 oranında patolojik bulgu saptadıklarını bildirdiler. Ral, ronküs, tubersufl ve matite en sık saptanan oskültasyon bulguları olarak belirtilmekte. Bizim çalışmamızda vakalarda pürülan balgam %95,5, dispne %61, takipne %56, ateş %32,5 oranında tespit edildi. Artan öksürük ekstübe takipli sadece 15 vakada tespit edilmiş olup hastaların %67,5’i ventilasyona ihtiyaç duyduğu için yapılan çalışmalara göre daha az sıklıkta tespit edilmiş olabileceği düşünülmüştür. Pürülan balgam oranının çalışmamızda yüksek oranda gözlenmesinin hastaların öykü alımındaki farklılıklar ve entübasyon sıklığından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Diğer semptomlar ise yapılan çalışmalara bezer oranlarada bulundu.

Titiz çalışmalara rağmen vakaların yarısında etken mikroorganizma saptamada zorluklarla karşılaşmaktadır. Etkenlerin ne kadarının tipik ya da atipik bakteriyel patojenler, oral flora, virüsler ya da diğer patojenlere bağlı olduğu net değildir. Fakat son yıllarda PZR kullanımının artması, viral patojenlerin yanı sıra lejyonella, klamidy ve mikoplazmatürlerinin tanınmasında büyük yarar sağlamaktadır (191). Fakat PZR ile saptanan respiratuar virüslerin direkt pnömonietkenimi yoksa bakteriyel pnömoniye predispoze mi olduğunu yorumlamak mümkün değildir. Dolayısıyla PZR pozitifliği bakteriyel pnömoniyi ekarte ettirmez. Aynı zamanda solunum örneklerinde bakterilerin PZR ile saptanması her zaman hastalık tanısını koydurmaz. Çoğu kez pnömoniye neden olan bakteri üst solunum yollarında kolonize olduktan sonra akciğerlere ulaşır bu yüzden pozitif PZR hem kolonizasyonu hem de enfeksiyonu yansıtabilir (190). Yakın zamanda yapılan araştırmalarda, şiddetli solunum sıkıntısı ile YBÜ’ne kabul edilen hastalarda virüs kaynaklı pnömoniler %20-50 oranında tespit edildiği bildirilmektedir (199-203). YBÜ’nde ciddi TGP’li, çoğunluğunda kültür çalışılan 100 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, entübe hastalardan TAK ve entübe edilmemiş hastalardan ise nazofarinks sürüntüörneği alınarak, solunum yolu virüsleri için PZR amplifikasyonu çalışılmış. Bakterileri için ise entübasyon yapılmış hastalardan kan, TAK ve entübasyon yapılmayan hastalardan balgam örneği alınarak multipleks PZR analizi yapılmış. Hastaların 42’sinde kültür yöntemiyle bakteri tespit edilmiş; PZR yöntemiyle bu sayı 55 hastaya yükselmiş. PZR ile 32 hastada virüs tespit edilmiş. Toplam 37 hastada sadece

bakteri, 14 hastada sadece virüs ve 18 hastada bakteri-virüs birlikteliği gözlenmiş. En yaygın virüsler *Influenza A H1N1/2009* ve *Rhinovirus*, en yaygın bakteri *S. pneumoniae* olarak gözlenmiş (192). Çalışmamızda vakaların 83 (%41,5)'ünde kültür, 39 (%19,5)'unda PZR yöntemiyle *Mycoplasma* ve/veya viral bir patojen tespit edilirken, 15 (%7,5)'inde bakteri-virüs karışık enfeksiyon olduğu gözlemlendi. Bu veriler benzerlik göstermesine rağmen TGP vakalarında en sık izole edilen etken *S. aureus* (%17) ve *E. Coli* (%14) olduğu, *S. pneumoniae*'nin sadece %3 hastada gösterildiği saptandı. Bu farklılığın hasta gruplarımızda alt hastalıkların fazlalığı ile açıklanabileceği görüşündeyiz. Viral etkenlerde ise TGP vakalarında öne çıkan bir viral etken olmadan *Coronavirus*, *Rhinovirus* ve *Influenza* en sık saptan viral etkenler olarak tespit edildi. Çoğu çalışmada daha yüksek oranlarda bildirilen *Influenza*, çalışmamızda %6 oranı ile diğer virüslere benzer sıklıktaydı.

Luchsinger ve ark, (193) Sanatiago'da (Şili) Şubat 2005-Eylül 2007 yılları arasında toplam 356 erişkin TGP vakalarını irdeledikleri diğer bir çalışmada ise *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumoniae* ve solunum yolu virüslerinden adenovirüs, RSV, insan metapnömovirüs, influenza virüs, parainfluenzavirüs, rinovirus ve koronavirüs etkenlerinin tespiti için balgam kültürü, kan kültürü, serolojik tetkikler ve PZR çalışıldı. Vakaların 92 (%26)'sinde sadece bakteriyel patojen, 80 (%22)'inde sadece viral patojen, 60 (%17)'inde ise karma bakteriyel ve viral patojen tespit edildi. Yüzyirmidört (%35) vakada ise herhangi bir patojen tespit edilemedi. Tespit edilen en yaygın bakteriyel ve viral patojenler *S. pneumoniae* ve RSV olarak raporlandı. Onüç vakada *M. pneumoniae*, 7 vakada *C. pneumoniae* ve 13 vakada da *L. pneumoniae* varlığı bildirildi. Çalışmamızda 117 (%58,5) vakada TAK ve balgam kültürü ile herhangi bir bakteriyel patojen, PZR ile de 161 (%80,5) vakada herhangi bir viral ve/veya atipik bakteriyel etken saptanmadı. Ayrıca hiçbir vakada da *C. pneumoniae* ve *L. pneumoniae* tespit edilmedi. Çalışmamız sadece pnömoni sebebiyle yoğun bakıma ihtiyacı olan erişkin hastaları dahil etmemiz sebebiyle, diğer çalışmalardan hasta popülasyonu yönüyle ayrıldığı görüşündeyiz.

Ülkemizde TGP vakalarında atipik bakteriyel etken ve viral etkenlerle ilgili yapılan belirli sayıda çalışma olup bazı çalışmalar tablo 5. 1'de belirtildi.

Tablo 5. 1.Ülkemizde TGP Vakalarında Atipik Bakteri ve Viral Etkenlerin Sıklığı

Yazarlar	Yayın yılı Hasta sayısı (n)	Etken m.o (%)	Merkez
Sever F ve ark. (204)	2013 N=72	<i>C. pneumoniae</i> (%28,6) <i>M. pneumoniae</i> (%25) <i>Influenza A</i> (%6,9)	İzmir
Köksal I ve ark. (20)	2010 N=218	<i>M. pneumoniae</i> (%13,8) RSV (%10,1)	Trabzon
Kurutepe S ve ark. (194)	2012 N=128	<i>M. pneumoniae</i> (%7) <i>C. pneumoniae</i> (%3,2) <i>L. pneumophila</i> (%1,6)	İzmir, Manisa
Bozkurt ve ark. (210)	2007 N=50	<i>L. pneumophila</i> (%12) <i>M. pneumoniae</i> (% 12) <i>Influenza A</i> (% 10)	Van
Aydoğdu ve ark. (37)	2010 N=101	<i>L. pneumophila</i> (%2),	Ankara
Kaygusuz S ve ark. (205)*	2000 N=135	<i>C. pneumoniae</i> (%13,3), <i>M. pneumoniae</i> (%9,6) <i>Influenza A</i> (%16,3) <i>Adenovirus</i> (%14,8) <i>Parainfluenza tip 1</i> (%7,4)	Kırıkkale Trabzon
Göktaş Ş ve ark. (195)*	2016 N=845	<i>C. pneumoniae</i> (%5,8), <i>M. pneumoniae</i> (%1,3) <i>L. pneumophila</i> (%0,7) <i>Influenza A</i> (%31,5) <i>Influenza B</i> (%22,6) <i>Rhinovirus/Enterovirus</i> (%11,5), <i>Bocavirus</i> (%11,1)	İstanbul İzmir
Çörtük M ve ark. (196)**	2016 N=92	H1N1 (%59,4) <i>Influenza B</i> (%12,5)	Karabük, Aydın, Bolu Antalya, İzmir, Samsun, istanbul
Çağlayan Serin D ve ark. (197)	2014 N=55	<i>M. pneumoniae</i> (%6) <i>Rhinovirus</i> (%20) RSV A/B (%8/%2) <i>Parainfluenza 4</i> (%4) <i>Metapneumonvirus</i> (%2)	İzmir

Kısaltmalar:* Sadece erişkin hastaların verileri dahil edilmiştir.**İnfluenza epidemi araştırması.

Genç ve ark. (211) yoğun bakım hastalarında hastane kaynaklı pnömoni olgularını ve sık görülen bakteriyel etkenlerin antimikrobiyallere dirençlerini araştırdıkları retrospektif bir çalışmada üreme saptanan 96 balgam ve 1023 ETA olmak üzere 1119 alt solunum yolu örneğini inceledi. Toplam 678 hastadan alınan 1119 örnekten 1309 mikroorganizma izole edildiği bildirildi. En sık görülen etken mikroorganizmalar; ETA örneklerinde *A. baumannii* 208 (%61,5), *Pseudomonas* spp. 53 (%15,6), *K. pneumoniae* 20 (%5,9), *S. aureus* 18 (%5,3), *E. coli* 9 (%2,6); balgam örneklerinde *A. baumannii* 6 (%66,6), *Pseudomonas* spp. 2 (%22,2), *K. pneumoniae* 1 (%11,1) vakada saptandı. Yine Özer ve ark. (212) hastane kaynaklı pnömoni tanısı alan vakaları dahil ettikleri başka bir çalışmada ise 1516 alt solunum yolu örneğini incelediler. Etkenlerden en sık (%18,5) *A. baumannii*, ikinci sıklıkla (%14,2) *P. aeruginosa*,

üçüncü sıklıkla (%5,2) *K. pneumoniae*, dördüncü sıklıkla (%5,1) *E. coli*, beşinci sıklıkla (%2,4) ise *S. aureus* izole edildiği bildirildi. Bizim çalışmamızda da TAK ve balgam kültüründe HGP vakalarının irdelemesinde ülkemizde yapılan çalışmalara benzer şekilde *A. baumannii* (%33), *Pseudomonas* spp. (%9), *K. pneumoniae* (%12), *S. aureus* (%9), *E. coli* (%9) oranında izole edildi.

Ülkemizde Göğüs Hastalıkları YBÜ’de atipik pnömoni tanısı ile takip edilen 56 vakanın dahil edildiği ve etkenlerinin saptanmasına yönelik yapılan bir çalışmada, tüm vakaların solunum örneklerinden PZR yöntemi ile lejyonella araştırıldı. Vakaların 32’sinden ETA, 24’ünden de BAL örneği alınarak PZR çalışıldı. Sadece bir vakada *Legionella* spp. tesbit edildiği bildirildi (213). Choi ve ark. (214) Korede 198 YBÜ’nde yatan hastayı dahil ettikleri çalışmada 198 vakanın 134’ünde HGP, 64’üne ise TGP tanısı koydular. HGP tanısı alan bu hastaların 4 (%3)’ünde *Legionella* spp tespit ettiler. Hiçbir HGP vakasında mikoplazma ve klamidya izole edilemedi. Bizim çalışmamızda hiçbir vakada lejyonella ve klamidya tespit edilememesinin, vakaların 32 (%16)’sinde son 3 gün içinde bir kinolon veya makrolid grubu antibiyotik kullanım öyküsü olması, solunum örneklerinin kalitesi, BAL örneğinin eksik olması ve merkezimize entübe gelen hasta yakınlarından alınan anamnezlerdeki eksikliklerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Ancak bu sebeplerin mikoplazma tespitini engellememesi aslında bölgemizde ve hastanemizde *Legionella* ve *C. pneumoniae*’nın sık bir etken olmadığı anlamını da taşıyabilir.

Sağlık Bakanlığı’nın tüm ülkede yürüttüğü lejyonella tarama çalışmalarında hastanemizde su sistemlerimizde lejyonella saptanmamış olması da HGP etkenleri arasında bu etkenin saptanmamasını açıklayabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca hastanemiz organ nakli yapılan bir hastane olduğundan su sistemlerinde lejyonella bakterisinin yerleşmesini önleyici olarak organ nakli ünitelerinde musluk aeratörlerinin aylık dezenfeksiyonu ve merkezi su ısısının periyodik olarak 80 derece çıkarılması uygulamalarının yapıyor olmasının bu sonuçları açıklayıcı olabileceği kanaatindeyiz. Ülkemizde YBÜ’nde HGP nedeniyle yatırılarak takip edilen hastalarda atipik pnömoni etkenlerinin tanısı ve sürveyansına yönelik kısıtlı veri mevcut olup bu konuda geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Viral pnömoni etkenlerinden olan influenza virüsü özellikle immunsupresif hastalar, 65 yaş üstü hastalar ve gebe hastalarda yüksek mortalite riskinesahiptir. H1N1 virüsü ilk defa eylül 2009’da rapor edildi ve hızla dünya geneline yayıldı. Ülkemizde 2009 yılında özellikle YBÜ’lerinde H1N1 pandemisi yaşandı. Adıgüzel ve ark.(206) tarafından 10 Kasım - 31 Aralık 2009 tarihleri arasında ciddi solunum yetmezliği ile üçüncü basamak 20 yataklı bir YBÜ’ne yatırılan 19 hastanın dahil edildiği bir çalışmada tüm hastalara ampirik olarak

oseltamivir tedavisi başlandığı bildirilmekte. Yedi hastada PZR pozitiflendiği yüksek klinik şüphesi olan 12 hastanın 3'ünde PZR negatif saptandı. Dokuz vakada ise testin çalışılmadığı bildirildi. Choi ve ark. (214) çalışmasında ise 1 mart 2010- 28 şubat 2011 süresince vaka alımı yapıldığı bildirildi. HGP vakalarında en sık tespit edilen viral etkenler sırasıyla *Rhinovirus* 13 (%9,7), *Parainfluenza virus* 12 (%12), *Influenza virus* 6 (%4,5) olduğu rapor edildi. Çalışmamızda hem yaz hemde kış döneminde vakalar çalışmaya dahil edilmesine rağmen HGP nedeniyle YBÜ'nde yatan hastalarda influenza pnömoni sıklığı 4 vakada (%6) tespit edilmiş olup, ülkemizde yapılan çalışmalara göre daha az bulunmuştur. Bizim çalışmamızda influenza virüsünün düşük oranda tespit edilmesi herhangi bir pandemi dönemi olmaması yanı sıra yaz döneminin de dahil edilmesiyle açıklanabileceği görüşündeyiz.

Yakın zamandaki çalışmalar, PCT ile ilgili kılavuzların, solunum yolu enfeksiyonlarında antibiyotik kullanımını azaltabileceğini önermektedir. Ancak, viral ve bakteriyel pnömoni ayrımında PCT değeri daha fazla önem arz etmektedir. TKP ile hastaneye yatırılmış yetişkin hastaların dahil edildiği çok merkezli prospektif bir surveyans çalışmasında bakteriyel ve viral pnömoni tanısı alan hastalarda PCT değerleri araştırılmış. Binyediyüz otuzbeş hastanın dahil edildiği çalışmada hastaların 645'inde (%37) etken identifikasyonu sağlanmış ve bu hastaların 169'unda (%10) tipik bakteri, 67'sinde (%4) atipik bakteri ve 409'unda da (%24) sadece virüs tespit edilmiş. Ortalama PCT konsantrasyonunun, viral patojenlerde (0.09 ng /mL) atipik bakterilere (0.20 ng / mL; P=.05) ve tipik bakterilere göre (2,5 ng/mL; P <.01) daha düşük olduğu gözlenmiş. Viral ve bakteriyel pnömoninin kesin olarak ayrımında hiçbir PCT değerinin olmadığı, ancak yüksek PCT değerinin özellikle tipik pnömoni hastalarında anlamlı olduğu sonucuna varılmış (198). İntepe ve ark.(209) Ekim 2011-Şubat 2013 tarihleri arasında göğüs hastalıkları kliniğine enfeksiyon bulgularıyla başvuran 258 vakayı retrospektif inceledikleri bir çalışmada vakaların 39'una pnömoni tanısı konulmuş. Bu hastalarda CRP ve kan beyaz küre değerleri incelendiğinde CRP ortalamasının 12.69 ± 5.6 , kan beyaz küre ortalamasının 15.50 ± 3.99 olduğu tespit edilmiş. Choi ve ark. (214) yaptıkları çalışmada ise ciddi pnömoni ve viral enfeksiyonla takipli vakaları dahil ettiler. Toplam 72 vakada CRP, PCT ve kan Beyaz küre değerlerini irdediler. Vakaların tamamında viral enfeksiyon, 18'inde ise bakteri-virüs karma enfeksiyon mevcuttu. Vakaların tamamında ortalama CRP değeri 12,8 (10.3-34.2), PCT değeri 0,64 (1.17-22.4) ve kan beyaz küre sayısı 8000/mm³ (1125-9725), karma enfeksiyonu olan 18 vakada ise CRP değeri 20,6 (5.8-22.1), PCT değeri 11.78 (0.15-16.5) ve kan beyaz küre sayısı 4500/mm³ (5300-13400) olarak belirtildi. Bizim çalışmamızda PCT çalışılan 58 (%29) hastanın %94,8'inde ve CRP

Çalışılan 192 (%96) hastanın %98,4'ünde değerlerin sırasıyla >0,5'in üzerinde olduğu gözlendi. TGP ve HGP vakaları arasında CRP ve PCT açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmezken, Kan lökosit sayısı açısından anlamlı farklılık olduğu tespit edildi. Yapılan çalışmalara göre çalışmamızda laboratuvar değerlerinin normal sınıra göre yüksek olma oranının daha fazla olması, tespit edilen etken patojen oranının daha fazla olmasına ve alt hastalıkların laboratuvar değerlerini farklı oranlarda etkilemesinden kaynaklanabileceği düşünüldü.



6. SONUÇLAR

1- Çalışmada hiçbir hastada *Legionella* ve *Chlamydia* tespit edilmemesi, çok az vakada *Mycoplasma* tespit edilmesi bölgemizde TGP ve HGP’de atipik pnömoni etkenlerinin ilk sıralarda olmadığını göstermektedir.

2- Pnömonili hastalarda en sık görülen bulgunun pürülan balgam olduğu, ateşin çoğu vakada olmadığı saptandı. Bunun özellikle alt hastalığı olan yaşlı hastalarda ateş yanıtının bozulmasıyla ilişkili olduğu düşünüldü. Bu hasta gurubunda ateşin olmaması pnömoni tanısından uzaklaştırmamalıdır.

3- Toplum kökenli yoğun bakım yatışı gereken hastalarda en sık saptanan bakteriyel etkenin *S. aureus* olduğu, pnömokokların daha nadir görüldüğü saptandı. Yoğun bakım ihtiyacı olan toplum kökenli pnömonilerde *S. aureus* amprik tedavide kapatılmalıdır.

4- HGP’lerde ülkemiz verilerine benzer şekilde *Acinetobacter* başta olmak üzere Gram negatiflerin en sık etkenler olduğu tespit edildi.

5- TGP ve HGP ile takipli hastalarda radyolojik ve laboratuvar yöntemlerine ek olarak PZR’ın etkin biçimde kullanımı özellikle viral ve atipik bakteriyel etkenlerin tespit oranını önemli ölçüde artırmaktadır.

6- TGP hastalarında en sık saptanan viral etkenlerin *Rhinovirus* (%8) ve *Coronavirus* (%8) olduğu, influenza’nın üçüncü sırada (%6) viral etken olduğu saptandı. Bir pandemi döneminde olunmadığı dönemlerde influenza sıklığının fazla olmadığı görüldü.

7- HGP’lerde en sık viral etkenin *Rhinovirus* (%8) ve influenza (%6) olduğu tespit edildi. Hastane kökenli pnömonilerde saptanan etkenlerden %21’ini viral etkenlerin oluşturması, viral ve atipik etkenlerin ise toplamda %25 olması moleküler yöntemlerin HGP tanısında katkı sağladığını gösterdi. Rutin kullanımları hastaların tedavisinde fayda sağlayabileceği kanaatindeyiz.

8. Özellikle ileri yaş hasta grubu ve YBÜ ihtiyacı olan hastalarda rinovirüs ve influenza virüs pnömonileri düşünülmeli.

9. HGP hastalarında TGP’ye mortalite oranının daha yüksek olmasının HGP hastalarında *Acinetobacter* gibi çoklu ilaca dirençli bakterilerin fazla olmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Bakteriyel etken, viral etken, karma etken tespit edilen ve etken tespit edilmeyen hastalar arasında mortalite açısından istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi. Etken tespit

edilmeyen grupta mortalite oranının yüksek olması, bu grupta tespit edilemeyen viral etken ve atipik etkenlerin olabileceği ve mortalitenin bu nedenle yüksek oranda görüldüğü düşünüldü.

10. Moleküler yöntemlerin gün geçtikçe daha etkin kullanımı; MERS Korona, SARS gibi pnömoni yapabildiği yakın zamanda gözlenen virüslerle beraber tüm viral etkenlerin YBÜ’nde pnömoni etkeni olarak daha sık izole edilmesine imkan sağlayacaktır. Neticede viral pnömonili hastaların yönetimi, prognozu, karma enfeksiyonların sıklığı, hastane mortalite oranının düşürülmesi ve maliyet-etkinlik yönüyle bilgi birikimi artacaktır.

11. Her ne kadar bizim merkezimizde atipik pnömoni ve viral pnömoni önemli bir problem olarak gözükmese de ülke verisi açısından bu konuda çok merkezi, prospektif, geniş vaka kitlesinin dahil edileceği çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

1. Ellison RT, Donowitz GR. Acute Pneumonia. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. New York: Churchill Livingstone 2015; 823-46.
2. Wunderink RG, Waterer G. Advances in the causes and management of community-acquired pneumonia in adults. *BMJ*. 2017 Jul 10;358:j2471
3. Cunha BA. The atypical pneumonias: clinical diagnosis and importance. *Clin Microbiol Infect*. 2006 May;12 Suppl 3:12-24.
4. Kurtaran B. Mers-Co Virüs Ve Diğer Ciddi Seyirli Viral Pnömoniler. *ANKEM Derg* 2014;28(Ek 2):134-140.
5. Mackenzie G. The definition and classification of pneumonia. *Mackenzie Pneumonia* (2016) 8:14
6. File TM, Marrie TJ. Burden of community acquired pneumonia in North American adults. *Postgrad Med* 2010; 122: 130–41.
7. Marrie TJ, Huang JQ. Epidemiology of community-acquired pneumonia in Edmonton, Alberta: an emergency department-based study. *Can Respir J*. 2005;12(3):139.
8. Gadsby NJ, Russell CD, McHugh MP, et al. Comprehensive Molecular Testing for Respiratory Pathogens in Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis* 2016; 62:817.
9. Simpson JCG, Macfarlane JT, Watson J, Woodhead MA. A national confidential enquiry into community acquired pneumonia deaths in young adults in England and Wales. *Thorax* 2000; 55: 1040–45.

10. Özlü T. Pnömoniler, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A(editörler). Solunum sistemi ve hastalıkları: Cilt 1, İstanbul Tıp Kitabevi 2010; 813.
11. Küçükusta AR. Toplum kökenli pnömoniler. İç: Erk M. editör, Göğüs hastalıkları. İstanbul: Çantay Kitabevi 2001; 281-309.
12. Donowitz GR, Mandell GL. Acute Pneumonia. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. New York: Churchill Livingstone 2005; 819-45.
13. Arseven O ve Özlü T. Erişkinlerde toplum kökenli pnömoni tanı ve tedavi rehberi 2002. *Toraks Dergisi* 2002; 3(3): 1-35.
14. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Barlett JG. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 27-72.
15. Özlü T, Bülbül Y, Alataş F. Türk toraks derneği erişkinlerde toplumda gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2009; 10.
16. Scheld WM. Developments in the pathogenesis, diagnosis and treatment of nosocomial pneumonia. *Surg Gynecol Obstet* 1991;172 Suppl: 42-53.
17. Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respir Care* 2005;50:739-41.
18. Taşbakan MS, Bacakoğlu F, Başoğlu ÖK, Gürgün A, Başarık B. Sağlık bakımı ile ilişkili pnömoni ve toplumkökenli pnömoni tanılarını ile hastanede yatan olguların karşılaştırılması. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2011; 59: 348-54.
19. Dr. Yılmaz BÜLBÜL. Türkiye’de toplumda gelişen pnömoni verileri. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2014; 2 (1): 1-10.

20. Köksal I, Özlü T, Bayraktar O, Yılmaz G, Bülbül Y, Öztuna F, et al. Etiological agents of community-acquired pneumonia in adult patients in Turkey; a multicentric, cross-sectional study. *Tuberk Toraks* 2010; 58: 119-27.
21. Özlü T, Bülbül Y, Taşbakan S, Kılıç H, Kuyucu T, Yıldız T, Özdemir T, Duru S, Öztuna F, Adıgüzel N, Sağlam L, Coşkun AŞ, Örnek T, Gündüz G, Filiz A, Özdemir L, Okumuş G. General characteristics and prognostic factors of pneumonia cases developed during pandemic (H1N1) Influenza-A virus infection in Turkey. *Balkan Med J* 2013; 30: 68-73.
22. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, Müller B. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004; 363: 600.
23. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, Napolitano LM, O'Grady NP, Bartlett JG, Carratalà J, El Solh AA, Ewig S, Fey PD, File TM Jr, Restrepo MI, Roberts JA, Waterer GW, Cruse P, Knight SL, Brozek JL. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america and the american thoracic society. *Clin Infect Dis* 2016; 63: e61-e111.
24. Granados A, Podzamczak D, Gudiol F, Manresa F. Pneumonia due to *Legionella pneumophila* and pneumococcal pneumonia: similarities and differences on presentation. *Eur Respir J* 1989; 2: 130–34.
25. Marrie TJ, Huang QJ. Epidemiology of community-acquired pneumonia in Edmonton, Alberta: An emergency department-based study. *Can Respir J* 2005; 12: 139-42.
26. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, Kallinen S, Karkola K, Korppi M. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 977-88. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2014; 2 (1): 1-109.

27. Almirall J, Bolívar I, Vidal J, Sauca G, Coll P, Niklasson B, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J* 2000; 15: 757-63.
28. Guest JF, Morris A. Community-acquired pneumonia: the annual cost to the National Health Service in the UK. *Eur Respir J* 1997; 10: 1530-4.
29. Özlü T, Bülbül Y, Ozsu S. Community-acquired pneumonia based on the Turkish national data. *Tuberk Toraks* 2007;55(2):191-212.
30. TC Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü, Başkent Üniversitesi Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyeti Etkinlik Projesi, 2004
31. Lionel A. Mandell, Richard G. Wunderink, Antonio Anzueto, John G. Bartlett, G. Douglas Campbell, Nathan C. Dean, Scott F. Dowell, Thomas M. File, Daniel M. Musher, Michael S. Niederman, Antonio Torres, and Cynthia G. Whitney. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia an Adults. *IDSA/ATS Guidelines for CAP in Adults* • CID 2007:44.
32. Cilloniz C, Martin-Loeches I, Garcia-Vida C, San Jose A and Torres A. Microbial etiology of pneumonia: epidemiology, diagnosis and resistance patterns. World Health Organization.
33. Bircan A, Sutcu R, Gokırmak M. Total antioxidant capacity and c-reactive protein levels in patients with community-acquired pneumonia. *Turk J Med Sci* 2008; 38: 537-44.
34. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, JeuneI Le, MacfarlaneJ T, ReadR C, RobertsH J, LevyM L, WaniM, WoodheadM A. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* 2009; 64 Suppl 3:iii1.

35. Pişkin N, Aydemir H, Oztoprak N, Akduman D, Celebi G, Seremet Keskin A. Factors effecting the duration of hospitalization and mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Mikrobiyol Bul* 2009; 43: 597-606.
36. Ayşegül Albay, Bengü Şaylan, Hacer Sali Çakır, Sema Basat, Şeyma Başlılar, Nesrin Sarıman. Pnömoni tanısı ile hastanede yatarak tedavi gören yaşlı hastaların prognozunun yaş gruplarına göre incelenmesi. *Türk Aile Hek Derg* 2017; 21 (3): 109-117.
37. Aydoğdu M, Ozyılmaz E, Aksoy H, Gürsel G, Ekim N. Mortality prediction in community-acquired pneumonia requiring mechanical ventilation; values of pneumonia and intensive care unit severity scores. *Tuberk Toraks* 2010; 58: 25-34.
38. Doruk S, Bulaç S, Sevinç C, Bodur HA, Yılmaz A, Erkorkmaz U, Ocal S. Severity scores and factors related with mortality in cases with community-acquired pneumonia patients in intensive care unit. *Tuberk Toraks* 2009; 57: 393-400.
39. Özlü T, Bülbül Y, Alataş F, Arseven O, Coşkun AŞ, Çilli A, Ekim N, Erdem H, Gürsel G, Hatipoğlu ON, Leblebicioğlu H, Mülazımoğlu L, Özden H, Özinel MA, Şahinöz S, Tabakoğlu E, Uçku R, Ünal S. Türk Toraks Derneği erişkinlerde toplumda gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. 2009; Edi. *Türk Toraks Dergisi*, 2009; 10 (Ek 9): 1-18.
40. Spagnolo, A.M, Cristina, M.L, Casini, B, Perdelli, F, 2013. Legionella pneumophila in healthcare facilities. *Rev. Med. Microbiol.* 24,70–80.
41. Mardganieva EA, Mironov PI, Rudnov VA. Diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia in children. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 01 Jan 2006(1): 34-38.
42. American Thoracic Society Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416.

43. Akalın H, Edis E.Ç, Çiçek C, Ergan B, Eryüksel E, Gencer S, Gülay Z, Gür D, İskit A.T, Kılınç O, Metin D.Y, Öncül O, Özyılmaz E, Pullukçu H, Sayiner A, Taşbakan M, Uçan E.S, Yılmaz A. Türk toraks derneği erişkinlerde hastanede gelişen pnömoni tanı ve tedavisi uzlaşısı raporu 2018.
44. Chastre J, Fagon J-Y. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:867 – 903.
45. Magret M, Amaya-Villar R, Garnacho J, et al. Ventilator-associated pneumonia in trauma patients is associated with lower mortality: results from EU-VAP study. *J Trauma* 2010; 69:849 – 854.
46. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995; 274:639–644
47. Cernada M, Brugada M, Golombek S, Vento M. Ventilator-associated pneumonia in neonatal patients: an update. *Neonatology* 2014; 105:98 –107
48. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 18:268 – 281.
49. Sandiumenge A, Lisboa T, Gomez F, Hernandez P, Canadell L, Rello J. Effect of antibiotic diversity on ventilator-associated pneumonia caused by ESKAPE Organisms. *Chest*. 2011 Sep;140(3):643-651.

50. Meduri GU. Diagnosis and differential diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Clin Chest Med* 1995; 16:61.
51. Kalil A.C, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney D.A, Palmer L.B, Napolitano L.M, O'Grady NP, Bartlett JG, Carratalà J, El Solh A.A, Ewig S, Fey P.D, File Jr T.M, Restrepo M.I, Roberts J.A, Waterer G.W, Cruse P, Knight S.L and Brozek J.L. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical Infectious Diseases* 2016;63(5):e61–111.
52. Napoli, C, Fasano, F. Iatta, R. Barbuti, G. Cuna, T. Montagna, M.T. 2010. Legionella spp. and legionellosis in South eastern Italy: disease epidemiology and environmental surveillance in community and healthcare facilities. *BMJ Public Health* 10,660.
53. Kirby BD, Snyder KM, Meyer RD, Finegold SM. Legionnaires disease: report of sixty-five nosocomially acquired cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1980; 59: 188–205.
54. Phin N, Parry-Ford F, Harrison T, Stagg HR, Zhang N, Kumar K, Lortholary O, Zumla A, Abubakar I. Epidemiology and clinical management of Legionnaires disease. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(10): 1011-1021.
55. Lettinga KD, Verbon A, Nieuwkerk PT, Jonkers RE, Gersons BP, Prins JM, Speelman P. Health-related quality of life and posttraumatic stress disorder among survivors of an outbreak of Legionnaires disease. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 11–17.
56. Edelstein PH, Cianciotto NP. Legionella. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 7th edn. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2010: 2969–84.
57. Tan MJ, Tan JS, Hamor RH, File TM Jr, Breiman RF. The radiologic manifestations of Legionnaire's disease. The Ohio community-based pneumonia incidence study group. *Chest* 2000; 117: 398–403.

58. Cunha BA, Pherez FM, Nouri Y. Legionella community-acquired pneumonia (CAP) presenting with spontaneous bilateral pneumothoraces. *Heart Lung* 2008; 37: 238–41.
59. Viasus D, Di Yacovo S, Garcia-Vidal C, Verdaguer R, Manresa F, Dorca J, Gudiol F, Carratalà J. Community-acquired Legionella pneumophila pneumonia: a single-center experience with 214 hospitalized sporadic cases over 15 years. *Medicine (Baltimore)* 2013; 92: 51–60.
60. Yu H, Higa F, Koide M, Haranaga S, Yara S, Tateyama M, Li H, Fujita J. Lung abscess caused by Legionella species: implication of the immune status of hosts. *Intern Med* 2009; 48: 1997–2002.
61. Bouza Santiago E, Rodríguez Creixems M. Legionnaires' disease. Review. *Med Clin (Barc)* 1981; 77: 298–310 (in Spanish).
62. Saura P, Vallés J, Jubert P, Ormaza J, Segura F. Spontaneous rupture of the spleen in a patient with legionellosis. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 298.
63. Mayock R, Skale B, Kohler RB. Legionella pneumophila pericarditis proved by culture of pericardial fluid. *Am J Med* 1983; 75: 534–36.
64. Armengol S, Domingo C, Mesalles E. Myocarditis: a rare complication during Legionella infection. *Int J Cardiol* 1992; 37: 418–20.
65. Marrie TJ, Haldane D, MacDonald S, Clarke K, Fanning C, Le Fort-Jost S, Bezanson G, Joly J. Control of endemic nosocomial legionnaires' disease by using sterile potable water for high risk patients. *Epidemiol Infect* 1991; 107: 591–605.
66. Stockholm, April 2013, European Centre for Disease Prevention and Control. Legionnaires' disease in Europe, 2011. [eu/en/publications/Publications/legionnaires-disease-in-europe-2011.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/legionnaires-disease-in-europe-2011.pdf) (accessed July 24, 2013).

67. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Infl uenza vaccination coverage among health-care personnel—United States, 2010–11 infl uenza season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 60: 1073–77.
68. Ng V, Tang P, Jamieson F, Guyard C, Low DE, Fisman DN. Laboratory-based evaluation of legionellosis epidemiology in Ontario, Canada, 1978 to 2006. *BMC Infect Dis* 2009; 9: 68.
69. Graham FF, White PS, Harte DJG, Kingham SP. Changing epidemiological trends of legionellosis in New Zealand, 1979–2009. *Epidemiol Infect* 2012; 140: 1481–96.
70. Milton A, Stirzaker S, Trungove M, Knuckey D, Martin N, Hastie C, Pennington K, Sloan-Gardner T, Fitzsimmons G, Knope K, Martinek S, Mills L, Barry C, Wright P, Power M. Australia’s notifi able disease status, 2010: annual report of the national notifi able diseases surveillance system. *Commun Dis Intell Q Rep* 2012; 36: 1–69.
71. Stockholm, September 2011, European Centre for Disease Prevention and Control. Legionnaires’ disease in Europe, 2009. Legionnaires’%20 disease_Europe_2009.pdf (accessed July 24, 2013).
72. Stockholm, July 2012, European Centre for Disease Prevention and Control. Legionnaires’ disease in Europe, 2010. [u/en/publications/Publications/SUR-Legionnaires disease surveillance-2010.pdf](#) (accessed July 24, 2013).
73. Maiwald M, Helbig JH, Luck PC. Laboratory methods for the diagnosis of Legionella infections. *J Microbiol Methods* 1998;33:59e79.
74. Benson RF, Fields BS. Classification of the genus Legionella. *Semin Respir Infect* 1998;13:90e9.
75. Bartlett JG, Mundy LM. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* (1995) 333:1618–24.

76. Hammerschlag MR. *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Curr Opin Infect Dis* (2001) 14:181–6.
77. Dumke R, Schnee C, Pletz MW, Rupp J, Jacobs E, Sachse K, Rohde G; Capnetz Study Group. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia* spp. infection in community-acquired pneumonia, Germany, 2011–2012. *Emerg Infect Dis* (2015) 21:426–34.
78. Pereyre S, Touati A, Petitjean-Lecherbonnier J, Charron A, Vabret A, Bébéar C. The increased incidence of *Mycoplasma pneumoniae* in France in 2011 was polyclonal, mainly involving *M. pneumoniae* type 1 strains. *Clin Microbiol Infect* (2013) 19:E212–7.
79. Roca B: *Mycoplasma* infections. *Rev Clin Esp* 206: 239242, 2006 (In Spanish).
80. Ubukata K: *Mycoplasma pneumoniae*. *Nihon Yakurigaku Zasshi* 141: 287289, 2013 (In Japanese).
81. Özel C, Dafotakis M, Nikoubashman O, Litmathe J, Matz O and Schöne U: *Mycoplasma pneumoniae* induced meningoencephalitis. *Fortschr Neurol Psychiatr* 83: 392396, 2015 (In German).
82. Atkinson TP and Waites KB: *Mycoplasma pneumoniae* infections in childhood. *Pediatr Infect Dis J* 33: 9294, 2014.
83. Jun He, Mihua Liu, Zhufeng Ye, Tianping Tan, Xinghui Liu, Xiaoxing You, Yanhua Zeng And Yimou Wu. Insights into the pathogenesis of *Mycoplasma pneumoniae* (Review). *Molecular Medicine Reports* 14: 4030–4036, 2016.
84. Puljiz I, Kuzman I, Dakovic-Rode O, Schönwald N, Mise B. *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: comparison of clinical, epidemiological characteristics and laboratory profiles. *Epidemiol Infect* (2006) 134:548–55.
85. Luby JP. Pneumonia caused by *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Chest Med* (1991) 12:237–44.

86. Clyde WA Jr. Clinical overview of typical *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Clin Infect Dis* (1993) 17:S32–6.
87. Lieberman D, Schlaeffer F, Lieberman D, Horowitz S, Horovitz O, Porath A. *Mycoplasma pneumoniae* community-acquired pneumonia: a review of 101 hospitalized adult patients. *Respiration* (1996) 63:261–6.
88. Rifkind D, Chanock R, Kravetz H, Johnson K, Knight V. Ear involvement (myringitis) and primary atypical pneumonia following inoculation of volunteers with Eaton agent. *Am Rev Respir Dis* (1962) 85:479.
89. Roberts DB. The etiology of bullous myringitis and the role of mycoplasmas in ear disease: a review. *Pediatrics* (1980) 65:761–6.
90. Mansel JK, Rosenow EC III, Smith TF, Martin JW Jr. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Chest* (1989) 95:639–46.
91. Norisue Y, Tokuda Y, Koizumi M, Kishaba T, Miyagi S. Phasic characteristics of inspiratory crackles of bacterial and atypical pneumonia. *Postgrad Med J* (2008) 84:432–6.
92. Isles AF, Masel J, O'Duffy J. Obliterative bronchiolitis due to *Mycoplasma pneumoniae* infection in a child. *Pediatr Radiol* (1987) 17:109–11.
93. Nagashima M, Higaki T, Satoh H, Nakano T. Cardiac thrombus associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* (2010) 11:849.
94. Tay YK, Huff JC, Weston WL. *Mycoplasma pneumoniae* infection is associated with Stevens-Johnson syndrome, not erythema multiforme (von Hebra). *J Am Acad Dermatol* (1996) 35:757–60.
95. Parris RS, Cohen GM, Leahey PA, Gold HS, McSparron JI. More than meets the eye. 23-year-old woman with rapidly progressive respiratory failure, mucositis, and rash. *Ann Am Thorac Soc* (2015) 12:1876–80.

96. Baum SG. *Mycoplasma pneumoniae* and atypical pneumonia. 7th ed. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone (2010). 2481 p.
97. Koskiniemi M. CNS manifestations associated with *Mycoplasma pneumoniae* infections: summary of cases at the University of Helsinki and review. *Clin Infect Dis* (1993) 17:S52–7.
98. Daxboeck F. *Mycoplasma pneumonia* central nervous system infections. *Curr Opin Neuron* (2006) 19:374–8.
99. Bitnun A, Ford-Jones E, Blaser S, Richardson S. *Mycoplasma pneumoniae* ecephalitis. *Semin Pediatr Infect Dis* (2003) 14:96–107.
100. Smith R, Eviatar L. Neurologic manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infections: diverse spectrum of diseases. A report of six cases and review of the literature. *Clin Pediatr (Phila)* (2000) 39:195–201.
101. Tsiodras S, Kelesidis T, Kelesidis I, Voumbourakis K, Giamarellou H. *Mycoplasma pneumoniae*-associated myelitis: a comprehensive review. *Eur J Neurol* (2006) 13:112–24.
102. Ding XF, Zhong LL, Zhang B, Lin L, Huang H, Liang M. Clinical features and pathogens of plastic bronchitis in children: an analysis of 9 cases. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* (2014) 16:729–33.
103. Guo Q, Li HY, Zhou YP, Li M, Chen XK, Peng HL, Yu HQ, Liang LH, Zhao QZ, Jiang M. Associations of radiological features in *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Arch Med Sci* (2014) 10:725–32.
104. Muller NL, Franquet T, Lee KS, Silva CIS. Viruses, *Mycoplasma*, and *Chlamydia*: Imaging of Pulmonary Infections. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins (2007). 94 p.

105. Sakai F1, Tokuda H, Goto H, Tateda K, Johkoh T, Nakamura H, Matsuoka T, Fujita A, Nakamori Y, Aoki S, Ohdama S. Computed tomographic features of *Legionella pneumophila* pneumonia in 38 cases. *J Comput Assist Tomogr* (2007) 31:125–31.
106. LH kontrol programı rehberi. ANKARA 2016.
107. *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae* enfeksiyonu. Bulaşıcı Hastalıkların Laboratuvar Tanısı için Saha Rehberi. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu.
108. Woźniakowska-Gęsicka T, Wiśniewska-Ligier M, Kiciński P, Gęsicki T: Niedoceniany problem zakażeń chlamydowych. *Przegl Epidemiol* 2008, 2, 133–141.
109. Krenke R: *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae*, jako czynnik zakażeń układu oddechowego. *Terapia* 2006, 14, 45–52.
110. Jurkiewicz D: Zakażenia górnych dróg oddechowych u dorosłych wywołane przez bakterie atypowe. *Pol Merk Lek* 2008, 5, 423–425.
111. Podsiadły E, Tylewska-Wierzbanowska T: Czy *Chlamydophila pneumoniae* może być czynnikiem etiologicznym chorób nieinfekcyjnych? *Post Mikrobiol* 2005, 44, 127–136.
112. Skibińska A, Kruszewski J: Chlamydiozy. *Alergia* 2002, 21–24.
113. Pawlikowska M, Deptuła W: Chlamydie i chlamydyphile u ludzi i zwierząt. Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Szczecińskiego, Szczecin 2012.
114. Virella G: Mikrobiologia i choroby zakaźne. Wydawnictwo Medyczne Urban& Partner, Wrocław 2000.
115. Kuo CC, Jackson LA, Campbell LA, Graystonn JT: *Chlamydia pneumoniae* (TWAR). *Clin Microb Rev* 1995, 8, 451–461.
116. Tyl J: Chlamydowe zakażenia dróg oddechowych u dzieci. *Przegl Pediatr* 2003, 33, 41–45.

117. Ewig S, Torres A: Is Chlamydia pneumoniae an important pathogen in patients with community acquired pneumonia? *Eur Respir J* 2003, 21, 741–742.
118. Nitsch-Osuch A, Choroszy-Król I, Wardyn AK: Zakażenia wywołane przez Chlamydia pneumoniae. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2001.
119. Hahn DL, McDonald R: Can acute Chlamydia pneumoniae respiratory tract infection initiate chronic asthma? *Ann. Allergy Astma Immunol* 1998, 81, 339–344.
120. Hansbro PM, Beagley KW, Horvat JC, Gibson PG: Role of atypical bacterial infection of the lung in predisposition/protection of asthma. *Pharmacol Ther* 2004, 101, 193–210.
121. Jama-Kmiecik A, Choroszy-Król I: Rola Chlamydophila pneumoniae w astmie oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc – mechanizmy odpowiedzi immunologicznej. *Adv Clin Exp Med* 2007, 16, 113–121.
122. Guilbert TW, Denlinger LC: Role of infection in the development and exacerbation of asthma. *Expert Rev Respir Med* 2010, 4, 71–83.
123. von Hertzen L, Alakarppa H, Koskinen R: Chlamydia pneumoniae infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Epidemiol Infect* 1997, 118, 155–164.
124. Pawlikowska M, Deptuła W: Choroby u ludzi spowodowane chlamydiami i chlamydiofilami. *Postępy Hig Med Dosw (online)*, 2007, 61, 708–717.
125. Fazio G, Giovino M, Gullotti A, Bacarella D, Novo G, Novo S: Atherosclerosis, inflammation and Chlamydia pneumoniae. *World J Cardiol* 2009, 1, 31–40.
126. Mussa FF, Chai H, Wang X, Yao Q, Lumsden AB, Chen C: Chlamydia pneumoniae and vascular disease: An update. *Journal of Vascular Surgery* 2006, 43, 1301–1307.
127. Watson C, Alp NJ: Role of Chlamydia pneumoniae in atherosclerosis. *Clin Sci* 2008, 114, 509–531.
128. Littman AJ, Jackson LA, Vaughan TL: Chlamydia pneumoniae and Lung Cancer: Epidemiologic Evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, 14, 773–778.

129. Levy MM, Baylor MS, Bernard GR, Fowler R, Franks TJ, Hayden FG, Helfand R, Lapinsky SE, Martin TR, Niederman MS, Rubenfeld GD, Slutsky AS, Stewart TE, Styrt BA, Thompson BT, Harabin AL. Clinical issues and research in respiratory failure from severe acute respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 518–26.
130. The Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on human influenza A/H5. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 2005; 353: 1374–85.
131. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010; 362: 1708–19.
132. Bishop JF, Murnane MP, Owen R. Australia's winter with the 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus. *N Engl J Med* 2009; 361: 2591–94.
133. Kotsimbos T, Waterer G, Jenkins C, Kelly PM, Cheng A, Hancox RJ, Holmes M, Wood-Baker R, Bowler S, Irving L, Thompson P. Influenza A/H1N1_09: Australia and New Zealand's winter of discontent. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 300–06.
134. Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, Schechter R, Vugia D, Harriman K, Matyas B, Glaser CA, Samuel MC, Rosenberg J, Talarico J, Hatch D for the California Pandemic (H1N1) Working Group. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A (H1N1) infection in California. *JAMA* 2009; 302: 1896–902.
135. Poggensee G, Gilsdorf A, Buda S, Eckmanns T, Claus H, Altmann D; RKI Working Group Pandemic Influenza, Krause G, Haas W. The first wave of pandemic influenza (H1N1) 2009 in Germany: from initiation to acceleration. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 155.
136. Nguyen-Van-Tam JS, Openshaw PJ, Hashim A, Gadd EM, Lim WS, Semple MG, Read RC, Taylor BL, Brett SJ, McMenamin J, Enstone JE, Armstrong C, Nicholson KG. Risk factors for hospitalisation and poor outcome with pandemic A/H1N1 influenza: United Kingdom first wave (May–September 2009). *Thorax* 2010; 65: 645–51.

137. Simpson JCG, Macfarlane JT, Watson J, Woodhead MA. A national confidential enquiry into community acquired pneumonia deaths in young adults in England and Wales. *Thorax* 2000; 55: 1040–45.
138. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Infl uenza. Clinical aspects of pandemic 2009 infl uenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010; 362: 1708–19.
139. Murdoch DR, O'Brien KL, Scott JA, Karron RA, Bhat N, Driscoll AJ, Knoll MD, Levine OS. Breathing new life into pneumonia diagnostics. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 3405–08.
140. Lieberman D, Lieberman D, Shimoni A, Keren-Naus A, Steinberg R, Shemer-Avni Y. Identification of respiratory viruses in adults: nasopharyngeal versus oropharyngeal sampling. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 3439–43.
141. Loens K, Van Heirstraeten L, Malhotra-Kumar S, Goossens H, Ieven M. Optimal sampling sites and methods for detection of pathogens possibly causing community-acquired lower respiratory tract infections. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 21–31.
142. Heikkinen T, Marttila J, Salmi AA, Ruuskanen O. Nasal swab versus nasopharyngeal aspirate for isolation of respiratory viruses. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 4337–39.
143. Jennings LC, Anderson TP, Beynon KA, Chua A, Laing RT, Werno AM, Young SA, Chambers ST, Murdoch DR. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2008; 63: 42–48.
144. Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, Giske C, Hedlund J. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 202–09.

145. Lahti E, Peltola V, Waris M, Virkki R, Rantakokko-Jalava K, Jalava J, Eerola E, Ruuskanen O. Induced sputum in the diagnosis of childhood community-acquired pneumonia. *Thorax* 2009; 64: 252–57.
146. Adegbola RA, Falade AG, Sam BE, Aidoo M, Baldeh I, Hazlett D, Whittle H, Greenwood BM, Mulholland EK. The etiology of pneumonia in malnourished and well-nourished Gambian children. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 975–82.
147. Vuori-Holopainen E, Peltola H. Reappraisal of lung tap: review of an old methods for better etiologic diagnosis of childhood pneumonia. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 715–26.
148. Tiveljung-Lindell A, Rotzén-Ostlund M, Gupta S, Ullstrand R, Grillner L, Zweyberg-Wirgart B, Allander T. Development and implementation of a molecular diagnostic platform for daily rapid detection of 15 respiratory viruses. *J Med Virol* 2009; 81: 167–75.
149. Arens MQ, Buller RS, Rankin A, Mason S, Whetsell A, Agapov E, Lee WM, Storch GA. Comparison of the Eragen multi-code respiratory virus panel with conventional viral testing and real-time multiplex PZR assays for detection of respiratory viruses. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 2387–95.
150. Van der Poll T, Opal SM. Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia. *Lancet* 2009; 374: 1543–56.
151. Flood R, Badik J, Aronoff S. The utility of serum C-reactive protein in differentiating bacterial from nonbacterial pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 95–99.
152. Virkki R, Juven T, Rikalainen H, Svedström E, Mertsola J, Ruuskanen O. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax* 2002; 57: 438–41.

153. Schuetz P, Albrich W, Christ-Crain M, Chastre J, Mueller B. Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8: 575–87.
154. Gilbert DN. Use of plasma procalcitonin levels as an adjunct to clinical microbiology. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 2325–29.
155. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (suppl 2): S27–72.
156. Shiley KT, van Deerlin VM, Miller WT Jr. Chest CT features of community-acquired respiratory viral infections in adult inpatients with lower respiratory tract infections. *J Thorac Imaging* 2010; 25: 68–75.
157. Mäkelä MJ, Puhakka T, Ruuskanen O, Leinonen M, Saikku P, Kimpimäki M, Blomqvist S, Hyypiä T, Arstila P. Viruses and bacteria in the etiology of the common cold. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 539–42.
158. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis* 2008; 198: 962–70.
159. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010; 362: 1708–19.
160. Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, Schechter R, Vugia D, Harriman K, Matyas B, Glaser CA, Samuel MC, Rosenberg J, Talarico J, Hatch D, for the California Pandemic (H1N1) Working Group. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A (H1N1) infection in California. *JAMA* 2009; 302: 1896–902.
161. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, Stelfox T, Bagshaw S, Choong K, Lamontagne F, Turgeon AF, Lapinsky S, Ahern SP, Smith O,

Siddiqui F, Jouvett P, Khwaja K, McIntyre L, Menon K, Hutchison J, Hornstein D, Joffe A, Lauzier F, Singh J, Karachi T, Wiebe K, Olafson K, Ramsey C, Sharma S, Dodek P, Meade M, Hall R, Fowler RA. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009; 302: 1872–79.

162. The Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on human influenza A/H5. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 2005; 353: 1374–85.

163. Diederens BMW, Van Der Eerden MM, Vlaspoolder F, Boersma WG, Kluytmans JAJW, Peeters MF. Detection of respiratory viruses and *Legionella* spp by real-time polymerase chain reaction in patients with community acquired pneumonia. *Scand J Infect Dis* 2009; 41: 45–50.

164. Lieberman D, Shimoni A, Shemer-Avni Y, Keren-Naos A, Shtainberg R, Lieberman D. Respiratory viruses in adults with community-acquired pneumonia. *Chest* 2010; 138: 811–16.

165. McCullers JA. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 571–82.

166. Seki M1, Kosai K, Yanagihara K, Higashiyama Y, Kurihara S, Izumikawa K, Miyazaki Y, Hirakata Y, Tashiro T, Kohno S. Disease severity in patients with simultaneous influenza and bacterial pneumonia. *Intern Med* 2007; 46: 953–58.

167. Palacios G, Hornig M, Cisterna D, Savji N, Bussetti AV, Kapoor V, Hui J, Tokarz R, Briese T, Baumeister E, Lipkin WI. *Streptococcus pneumoniae* coinfection is correlated with the severity of H1N1 pandemic influenza. *PloS One* 2009; 4: e8540–44.

168. do Carmo Debur M1, Raboni SM, Flizikowski FB, Chong DC, Persicote AP, Nogueira MB, Rosele LV, de Almeida SM, de Noronha L. Immunohistochemical assessment of respiratory viruses in necropsy samples from lethal and non-pandemic seasonal respiratory infections. *J Clin Pathol* 2010; 63: 930–34.

169. Imakita M, Shiraki K, Yutani C, Ishibashi-Ueda H. Pneumonia caused by rhinovirus. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 611–12.
170. Johnson JE, Gonzales RA, Olson SJ, Wright PF, Graham BS. The histopathology of fatal untreated human respiratory syncytial virus infection. *Mod Pathol* 2007; 20: 108–19.
171. Donoso AF, León JA, Camacho JF, Cruces PI, Ferrés M. Fatal hemorrhagic pneumonia caused by human metapneumovirus in an immunocompetent child. *Pediatr Intern* 2008; 50: 589–91.
172. Nicholls JM, Poon LL, Lee KC, Ng WF, Lai ST, Leung CY, Chu CM, Hui PK, Mak KL, Lim W, Yan KW, Chan KH, Tsang NC, Guan Y, Yuen KY, Peiris JS. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 361: 1773–78.
173. Korteweg C, Jiang G. Pathology, molecular biology, and pathogenesis of avian influenza A (H5N1) infection in humans. *Am J Pathol* 2008; 172: 1155–70.
174. Soto-Abraham MV, Soriano-Rosas J, Diaz-Quinonez A, Silva-Pereyra J, Vazquez-Hernandez P, Torres-Lopez O, Roldan A, Cruz-Gordillo A, Alonso-Viveros P, Navarro-Reynoso F. Pathological changes associated with the 2009 H1N1 virus. *N Engl J Med* 2009; 361: 2001–03.
175. Mauad T, Hajjar LA, Callegari GD, da Silva LF, Schout D, Galas FR, Alves VA, Malheiros DM, Auler JO Jr, Ferreira AF, Borsato MR, Bezerra SM, Gutierrez PS, Caldini ET, Pasqualucci CA, Dolhnikoff M, Saldiva PH. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 72–79.
176. Shieh WJ, Blau DM, Denison AM, DeLeon-Carnes M, Adem P, Bhatnagar J, Sumner J, Liu L, Patel M, Batten B, Greer P, Jones T, Smith C, Bartlett J, Montague J, White E, Rollin D, Gao R, Seales C, Jost H, Metcalfe M, Goldsmith CS, Humphrey C, Schmitz A, Drew C, Paddock C, Uyeki TM, Zaki SR. 2009 pandemic influenza A (H1N1): pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States. *Am J Pathol* 2010; 177: 166–75.

177. Schnell D, Gits-Muselli M, Canet E, Lemiale V, Schlemmer B, Simon F, Azoulay E, Legoff J. Burden of respiratory viruses in patients with acute respiratory failure. *J Med Virol*. 2014;86(7):1198-1202.
178. Daubin C, Parienti JJ, Vincent S, Vabret A, du Cheyron D, Ramakers M, Freymuth F, Charbonneau P. Epidemiology and clinical outcome of virus-positive respiratory samples in ventilated patients: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2006;10(5):R142.
179. Daubin C, Vincent S, Vabret A, Cheyron D, Parienti JJ, Ramakers M, Freymuth F, Charbonneau P. Nosocomial viral ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Int Care Med*. 2005;31(8):1116-1122.
180. Legoff J, Guérot E, Ndjoyi-Mbiguino A, Matta M, Si-Mohamed A, Gutmann L, Fagon JY, Bélec L. High prevalence of respiratory viral infections in patients hospitalized in an intensive care unit for acute respiratory infections as detected by nucleic acid-based assays. *J Clin Microbiol*. 2005;43(1):455-457.
181. Wiemken T, Peyrani P, Bryant K, Kelley RR, Summersgill J, Arnold F, Carrico R, McKinney WP, Jonsson C, Carrico K, Ramirez J. Incidence of respiratory viruses in patients with community-acquired pneumonia admitted to the intensive care unit: results from the Severe Influenza Pneumonia Surveillance (SIPS) project. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32(5):705-710.
182. Choi SH, Hong SB, Ko GB, Lee Y, Park HJ, Park SY, Moon SM, Cho OH, Park KH, Chong YP, Kim SH, Huh JW, Sung H, Do KH, Lee SO, Kim MN, Jeong JY, Lim CM, Kim YS, Woo JH, Koh Y. Viral infection in patients with severe pneumonia requiring intensive care unit admission. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(4):325-332.
183. Luyt CE, Combes A, Nieszkowska A, Trouillet JL, Chastre J. Viral infections in the ICU. *Current Opin Crit Care*. 2008;14(5):605-608.
184. Cameron RJ, de Wit D, Welsh TN, Ferguson J, Grissell TV, Rye PJ. Virus infection in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring ventilation. *Int Care Med*. 2006;32(7):1022-1029.

185. Güzel Ö, Aktaş F. Yaşlılıkta sık görülen enfeksiyonlar. Kutsal YG, Selekler K. Yaşlılık, Sık Rastlanan Sorunlar. Ankara, *Güneş Tıp Kitabevleri*, 2007; 43-62.

186. Özlü T, Bülbül Y, Alataş F, Arseven O, Coşkun AŞ, Çilli A, Ekim N, Erdem H, Gürsel G, Hatipoğlu ON, Leblebicioğlu H, Mülazımoğlu L, Özden H, Özinel MA, Şahinöz S, Tabakoğlu E, Uçku R, Ünal S. Erişkinlerde toplumda gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. *Türk Toraks Derneği* 2009;10(9): 1-16.

187. Küçükardalı Y, Öncül O, Nalbant S, Çankır Z, Top C, Ağdaş Ş, Şilt E, Danacı M. Yaşlı popülasyonda toplum kökenli pnömoni olguları. *Geriatri* 2001; 4(2): 59-62.

188. Morimoto K, Suzuki J, Ishifuji T, Yaegashi M, Asoh N, Hamashige N. The burden and etiology of community onset pneumonia in the aging Japanese population: a multicenter prospective study. *PloS One* 2015;10: e0122247.

189. Longo DL. Community acquired pneumonia. *N Eng J Med* 2014; 371: 1619-28.

190. Choby BA, Hunter P. Respiratuar Infections:Community-Acquired pneumonia. *FP Essent* 2015; 429: 11-21.

191. Öztürk R, Kınıklı S, CesurS.Toplum kökenli pnömonilerde tanı ve tedavi. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory* 2015; 6: 63-72.

192. Lever A, Mackenzie I: Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis. *BMJ* 2007; 335: 879–883.

193. Luchsinger V1, Ruiz M, Zunino E, Martínez MA, Machado C, Piedra PA, Fasce R, Ulloa MT, Fink MC, Lara P, Gebauer M, Chávez F, Avendaño LF.Community-acquired pneumonia in Chile: the clinical relevance in the detection of viruses and atypical bacteria. *Thorax* 2013;68:1000–1006.

194. Kurutepe S, Ecemiş T, Ozgen A, Biçmen C, Celik P, Aktoğu Özkan S, Sürücüoğlu S. Investigation of bacterial etiology with conventional and multiplex PCR methods in adult patients with community-acquired pneumonia. *Mikrobiyol Bul.* 2012 Oct;46(4):523-31.
195. Goktaş Ş, Sirin M.C. Prevalence and seasonal distribution of respiratory viruses during the 2014-2015 season in Istanbul. *Jundishapur J Microbiol.* 2016 September;9(9):e39132.
196. Çörtük M, Acat M, Yazici O, Yasar Z, Kiraz K, Ataman SY, Tanriverdi E, Zitouni B, Kirakli C, Ediboglu O, Tuksavul F, Dirican A, Celik HK, Ozkaya S, Cetinkaya E. Retrospective review of epidemic viral pneumonia cases in Turkey: A multicenter study. *Exp Ther Med.* 2017 Apr;13(4):1431-1437.
197. Serin Ç.D, Pullukçu H, Çiçek C, Sipahi O.R, Taşbakan S, Atalay S, Yamazhan T, Taşbakan M.I, Arda B, Aydemir Ş, Ulusoy S. Bacterial and viral etiology in hospitalized community acquired pneumonia with molecular methods and clinical evaluation. *J Infect Dev Ctries* 2014; 8(6):510-518.
198. Wesley H. Self, Robert A. Balk, Carlos G. Grijalva, Derek J. Williams, Yuwei Zhu, et al. Procalcitonin and CAP Etiology. *CID* 2017;65 (15 July).
199. Choi SH, Hong SB, Ko GB, Lee Y, Park HJ, Park SY, Moon SM, Cho OH, Park KH, Chong YP, Kim SH, Huh JW, Sung H, Do KH, Lee SO, Kim MN, Jeong JY, Lim CM, Kim YS, Woo JH, Koh Y. Viral infection in patients with severe pneumonia requiring intensive care unit admission. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 186(4):325±32.
200. Wiemken T, Peyrani P, Bryant K, Kelley RR, Summersgill J, Arnold F, Carrico R, McKinney WP, Jonsson C, Carrico K, Ramirez J. Incidence of respiratory viruses in patients with community-acquired pneumonia admitted to the intensive care unit: results from the Severe Influenza Pneumonia Surveillance (SIPS) project. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013; 32 (5):705±10.
201. Hajjar SA, Memish ZA, McIntosh K. East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV): A Perpetual Challenge. *Ann Saudi Med* 2013;33(5):427-36.

202. Hong HL, Hong SB2, Ko GB1, Huh JW2, Sung H3, Do KH4, Kim SH1, Lee SO1, Kim MN3, Jeong JY5, Lim CM2, Kim YS1, Woo JH1, Koh Y2, Choi SH1. Viral infection is not uncommon in adult patients with severe hospital-acquired pneumonia. *PLoS One*. 2014; 9(4):e95865.

203. Wansaula Z, Olsen SJ, Casal MG, Golenko C, Erhart LM, Kammerer P, Whitfield N, McCotter OZ. Surveillance for severe acute respiratory infections in Southern Arizona, 2010±2014. *Influenza Other Respir Viruses*. 2016;10(3):161±9.

204. Sever F, Kömüs N, Esen N, Gündüz AT, Öktem MA, Çımrın AH. Türkiye’de toplum kökenli pnömoni etyoloji ve epidemiyolojisi. *Turk Toraks Derg* 2013; 14: 5-10.

205. Kaygusuz S, Koksall I, Aydın K, Caylan R. Investigation of atypical bacteria and virus antigens in respiratory tract infections by use of an immunofluorescence method. *Jpn J Infect Dis*. 2004 Apr;57(2):33-6.

206. Adıgüzel N, Karakurt Z, Kalamanoğlu Balcı M, Acartürk E, Güngör G, Yazıcıoğlu Moçin O, Batı Kutlu S, Yılmaz A. Influenza A (H1N1) virus pneumonia in intensive care unit. *Tuberk Toraks*. 2010;58(3):278-85.

207. Nermin KG, Remzi I, Zeynep A, Ilker C, Meltem OT, Guven O, Ferda K, Halis A. A retrospective evaluation of critically ill patients infected with H1N1 influenza A virus in Bursa, Turkey, during the 2009-2010 pandemic. *Afr Health Sci*. 2015 Jun;15(2):352-9.

208. Mandell L. A, Wunderink R. G, Anzueto A, Bartlett J. G, Campbell G. D, Dean N. C, Dowell S. F, File T. M, Musher Jr. M. S, Niederman M. S, Torres A, Whitney J. G. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44:S27–72.

209. İntepe Y, Balcı M, Göçmen A, Erkoç F, Erkan B. Göğüs Hastalıkları Kliniğine Enfeksiyon Bulgularıyla Başvuran Hastaların C-Reaktif Protein, Sedimentasyon, Fibrinojen, Lökosit Düzeylerinin, Muayene Bulgularının Ve Radyolojinin Hastaneye Yatırmada Korelasyonu. *Bozok Tıp Derg* 2015;5(1):25-31.

210. Bozkurt H, Çiftçi İH, Güdücüoğlu H, Özbay B, Andiç Ş, Berktaş M. Pnömoni tanılı erişkin hastalarda kültür ve floresan antikor yöntemleriyle etkenlerin araştırılması. *Van Tıp Dergisi* 2007; 14 (2):41-5.

211. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. CDC WONDER On-Line Database, Compiled from Compressed Mortality File 1999-2013 Series 20 No. 2S, 2015.

212. American Thoracic Society. Top 20 Pneumonia Facts-2015.<https://www.thoracic.org/patients/patient-resources/resources/top-pneumonia-facts.pdf>.

213. Uslu M, Öztürk D.B, Kuşçu F, Aslan V, Gürbüz Y, Tütüncü E.E, Şencan İ. Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastalarda Ventilatörle İlişkili Pnömoni Gelişmesine Etki Eden Risk Faktörleri. *Klimik Dergisi* 2010; 23(3): 83-8.

214. Kılınç O, Ece T, Arman D, Bacakoğlu F, Çakar N, Çakır N, Günerli A, Uçan E.S, Ulusoy S, Vahapoğlu H, Ellidokuz H, Özkan M, Yarkın T. Erişkinlerde Hastanede Gelişen Pnömoni (HGP) Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2009; 10 (Ek 6): 06-09.

8. EKLER

8.1.Ek 1. Klinik ve Laboratuar Bilgilerini İçeren Hasta Kayıt Formu

HASTANIN ADI-SOYADI: YATTIĞI YOĞUN BAKIM:

Dosya no:

Yatış süresi:

Yaş-cinsiyet:

Toplum kaynaklı:

Hastane kaynaklı:

ÖYKÜ VE LABORATUAR

Ateş:

Dispne/Takipne:..../....

Wbc:

Pürülan balgam:

Crp:

Artan öküsürük:

Pct:

PaO₂/FiO₂:

APACHE_{IV}:

RADYOLOJİ

PA-AC'dekonsolidasyon:

AB:

Virüs pcr:

Legionella kültür:

Tak:

Bal:

Balgam kültürü:

8.2.Ek 2.Projenin Çalışılacağı YBÜ'lerinin Anabilim Dalı Başkanlarından Alınan İzinler

İLGİLİ BÖLÜMÜN BİLGİSİNE

Sayın Prof. Dr. Yasemin ERSOY ÇINAR'ın yürütücüsü olduğu 2016/39 bilimsel araştırma proje numaralı ve 'Yoğun Bakımlarda Pnömoni Nedeniyle Yatan Hastalarda Atipik Pnömoni ve Viral Pnömoni Etkenlerinin Araştırılması' başlıklı tez çalışmasına yoğun bakım hastalarımızın dahil edilmesi uygundur.

Tarih:31.05.2016

Prof. Dr. Emin Tamer ELKIRAN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

İLGİLİ BÖLÜMÜN BİLGİSİNE

Sayın Prof. Dr. Yasemin ERSOY ÇINAR'ın yürütücüsü olduğu 2016/39 bilimsel araştırma proje numaralı ve 'Yoğun Bakımlarda Pnömoni Nedeniyle Yatan Hastalarda Atipik Pnömoni ve Viral Pnömoni Etkenlerinin Araştırılması' başlıklı tez çalışmasına yoğun bakım hastalarımızın dahil edilmesi uygundur.

Tarih:31.05.2016

Prof. Dr. Arif ÖNDER

Beyin Cerrahi Anabilim Dalı

İLGİLİ BÖLÜMÜN BİLGİSİNE

Sayın Prof. Dr. Yasemin ERSOY ÇINAR'ın yürütücüsü olduğu 2016/39 bilimsel araştırma proje numaralı ve 'Yoğun Bakımlarda Pnömoni Nedeniyle Yatan Hastalarda Atipik Pnömoni ve Viral Pnömoni Etkenlerinin Araştırılması' başlıklı tez çalışmasına yoğun bakım hastalarımızın dahil edilmesi uygundur.

Tarih:31.05.2016

Prof. Dr. Türkan TOĞAL

Anesteziyoloji ve Reanimasyon

İLGİLİ BÖLÜMÜN BİLGİSİNE

Sayın Prof. Dr. Yasemin ERSOY ÇINAR'ın yürütücüsü olduğu 2016/39 bilimsel araştırma proje numaralı ve 'Yoğun Bakımlarda Pnömoni Nedeniyle Yatan Hastalarda Atipik Pnömoni ve Viral Pnömoni Etkenlerinin Araştırılması' başlıklı tez çalışmasına yoğun bakım hastalarımızın dahil edilmesi uygundur.

Tarih:31.05.2016

Prof. Dr. Zeynep Ayfer AYTEMUR

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

İLGİLİ BÖLÜMÜN BİLGİSİNE

Sayın Prof. Dr. Yasemin ERSOY ÇINAR'ın yürütücüsü olduğu 2016/39 bilimsel araştırma proje numaralı ve 'Yoğun Bakımlarda Pnömoni Nedeniyle Yatan Hastalarda Atipik Pnömoni ve Viral Pnömoni Etkenlerinin Araştırılması' başlıklı tez çalışmasına yoğun bakım hastalarımızın dahil edilmesi uygundur.

Tarih:31.05.2016

Prof. Dr. Cemal ÖZCAN

Nöroloji Anabilim Dalı

8.3.Ek 3.Araştırmanın Uzmanlık Tezi Olduğuna Dair Belge

Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığına

Sorumlu araştırmacısı olduğum "Yoğun Bakımlarda Pnömoni Nedeniyle Yatan Hastalarda Atipik Pnömoni ve Viral Pnömoni Etkenlerinin Araştırılması" isimli ilaç-dışı klinik araştırma çalışmasını İnönü Üniversitesi Tıp Fakóltesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak alışan Dr. Ahmet DOĞAN tarafından uzmanlık tezi olarak çalışılacaktır.

Prof. Dr. Yasemin ERSOY ÇINAR
İnönü Üniversitesi Tıp Fakóltesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

8.4.Ek 4.Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

12.5. EK 5. KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Yoğun Bakımlarda <u>Pnömoni</u> Nedeniyle Yatan hastalarda <u>Atipik Pnömoni</u> ve <u>Viral Pnömoni</u> Etkenlerinin Araştırılması
<u>VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU</u>	2016/116

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GONULLU OLUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞURU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SIGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BUTÇESİ	☐				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	ILAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GUVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
	DİĞER:	☐				
KARAR BELGELERİ	Karar No:2016/116	Tarih:08.06.2016				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
BAŞKANIN UNVANI /ADI /SOYADI:		Prof. Dr. Rifat KARLIDAĞ				

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Rifat KARLIDAĞ	Psikiyatri	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Metin GENÇ	Halk Sağlığı	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Saim YOLOĞLU	Biyoistatistik	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Türkan TOĞAL	Anesteziyoloji ve Rea.	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. İbrahim ŞAHİN	İç Hastalıkları	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Sedat YILDIZ	Fizyoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Seda TAŞDEMİR	Tıbbi Farmakoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Rifat KARLIDAĞ

İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.