

Bölüm 15: Akciğer Enfeksiyonları

Bölüm Editörü: Dursun Tatar

Enfeksiyöz Ajanların Pulmoner Klirensi <i>Onur Yazıcı</i>	L1-L9
Mikrobiyal Virülans Faktörleri <i>Melek Demir</i>	L10-L71
Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları <i>M. Sinan Başoğlu</i>	L72-L87
Akut Bronşit <i>Berna Akıncı Özyürek</i>	L88-L90
Toplumda Gelişen Pnömoni <i>Dursun Tatar, Tuba Nihal Ursavaş</i>	L91-L117
Hastanede Gelişen Pnömoni <i>Hatice Eylül Bozkurt Yılmaz, Nazan Şen</i>	L118-L132
İmmun Yetmezlikli Hastalarda Pnömoniler <i>Berna Eren Kömürcüoğlu</i>	L133-L143
Aspirasyon Pnömonisi, Akciğer Absesi ve Anaerobik Enfeksiyonlar <i>M. Sezai Taşbakan</i>	L144-L150
Viral Pnömoniler <i>Yusuf Aydemir</i>	L151-L168
Tüberküloz Epidemiyoloji <i>Gülru Polat, Aysu Ayrancı</i>	L169-L183

Tüberküloz Mikrobiyolojisi ve İmmünpatogenezi	
<i>Can Biçmen</i>	L184-L211
Tüberkülozda Klinik Bulgular ve Tanı	
<i>Gülistan Karadeniz</i>	L212-L231
Akciğer Tüberkülozu Tedavisi	
<i>Onur Fevzi Erer</i>	L232-L244
Latent Tüberküloz İnfeksiyonu Tedavisi	
<i>Pınar Çimen</i>	L245-L250
Tüberküloz İlaç Direnci Olan Hastaya Yaklaşım	
<i>Şeref Özkara</i>	L251-L261
Latent Tüberküloz İnfeksiyonu	
<i>Ali Fidan</i>	L262-L271
Tüberküloz Dışı Mikobakteriyel Enfeksiyonlar	
<i>Serir Özkan</i>	L272-L283
Akciğerin Fungal Enfeksiyonları	
<i>Güneş Şenol</i>	L284-L300
Helmint Enfeksiyonları	
<i>Güneş Şenol</i>	L301-L308
Zoonotik Akciğer Enfeksiyonları	
<i>Güneş Şenol</i>	L309-L323
Paraziter Akciğer Hastalıkları	
<i>Kenan Can Ceylan, Onur Akçay</i>	L324-L338
Obstruktif Pnömoni	
<i>Ahmet Emin Erbaycu</i>	L339-L342
Postoperatif Pnömoni	
<i>Şule Taş Gülen</i>	L343-L348

Enfeksiyöz Ajanların Pulmoner Klirensi

Onur Yazıcı

Giriş

Akciğerlerin asıl görevi doku metabolizması için gerekli olan gaz değişimini sağlamaktır. Gaz değişimi sırasında inspire edilen havayla birlikte solunum yollarına enfeksiyöz ajanları da içeren yabancı partiküller girmektedir. Solunum sistemi ayrıca genellikle uyku sırasında nazofarengeal bölgeden sekresyonların aspirasyonu ile da mikroorganizmalara maruz kalır.

Solunum sistemine gelen çok sayıda mikroorganizma etkin bir savunma mekanizmayla havayollarından ve akciğer parenkiminden temizlenir ve böylece solunum sistemi normal fizyolojik fonksiyonlarına devam eder. Solunum sisteminin savunma mekanizmaları içerisinde üst solunum yolları ve trakeobronşiyal sistemde; anatomik bariyerler, öksürük refleksi, mukosilyer klirens, havayolu epiteli, dendritik hücreler ve lenfoid doku, alveollerde ise alveoler makrofajlar, immunglobulinler ve opsoninler, lenfosit aracılı savunma ve nötrofiller ile eozinofiller yer almaktadır (**Tablo 1**) (1,2).

Üst Solunum Yolları ve Trakeobronşiyal Sistem Savunma Mekanizmaları

Anatomik Bariyerler

Savunma mekanizması ilk olarak solunum yoluna giren havanın filtrasyonu ile başlar. Bunun için burundan başlayarak krikoid kırırdağa kadar olan üst havayollarında 10 μ 'dan daha büyük partiküller tutulur. 10 μ 'dan küçük olan partiküller alt solu-

Tablo 1: Solunum sistemi savunma mekanizmaları

Üst Solunum Yolları ve Trakeobronşiyal Sistem Savunma Mekanizmaları	Alveoler Savunma Mekanizmaları
Anatomik bariyerler	Alveoler makrofajlar
Öksürük refleksi	İmmunglobulinler ve opsoninler
Mukosilyer klirens	Lenfosit aracılı savunma
Epitel hücreler	Nötrofiller ve eozinofiller
Dendritik hücreler	
Lenfoid dokular	

num yollarına 5μ 'dan küçük olanlar ise küçük havayolları ve alveollere kadar ulaşabilirler (3). Havayollarında filtrelenen partiküller öksürük veya aksırık refleksi veya mukosilyer klirensle proksimal havayollarına iletilir ve uzaklaştırılır.

Öksürük Refleksi

Öksürüğün 2 ana fonksiyonu vardır. Bunlardan birisi alt solunum yollarına yabancı maddelerin girmesini önlemek diğeri ise alt solunum yollarından yoğun sekresyon ve yabancı maddeleri temizlemektir. Öksürük, solunum yollarının fiziksel, kimyasal veya mekanik uyarılması sonucu meydana gelir. Öksürük eylemi sırasında karın içi basınç, göğüs içi basınçtan daha yüksek seviyeye ulaşır ve diyaframı yukarıya iterek hava akımının proksimal havayollarına doğru hızlanmasına neden olur. Bunun sonucunda yabancı partiküller patlayıcı bir ekspirasyonla dışarıya atılır (3–6). Öksürük merkezi medulla oblongatada bulunur. Santral sinir sistemi hastalıklarında veya anestezi ajanları gibi santral sinir sistemini baskılayıcı ajanların kullanımı sonrasında öksürük refleksi bozulabilir. Bunun sonucunda sekresyonlar alt solunum yollarında birikerek atelettazi veya enfeksiyon gelişimine neden olabilir.

Mukosilyer Klirens

Solunum yolları orofarenks ve larenks dışında yabancı çok katlı siliyalı epitelle döşelidir. İnhalasyonla solunum yollarına giren $2-3 \mu$ 'dan daha büyük partiküllerin çoğu epitel hücrelerinin üzerini örten mukus tarafınca tutulur ve mukusla örtülü siliyalı epitel sayesinde proksimal havayollarına doğru taşınır. Mukus; submukozal bezler, goblet hücreleri ve clara hücreleri tarafınca salınan bir salgıdır. İçeriğinde %95 su, %2 glikoproteinler, %1 lipidler, %1 inorganik tuzlar ve %1 immunglobulin, laktoferrin ve lizozim gibi proteinler vardır. Mukus tabakası; havanın ısıtılıp nemlen-

dirilmesinde, partiküllerin tutulmasında, kayganlığın sağlanmasında, sıvı kaybının önlenmesinde ve dış çevreyle epitelin ilişkisinin kesilmesinde görev alır. 2 tabakadan oluşmaktadır. Sol tabakası siliyalı epitel ve clara hücrelerinden salınan 5μ kalınlığında bir tabaka olup siliyer aktivite için gereklidir. Siliyalar sol tabaka içerisinde öne ve arkaya doğru hareket ederek dakikada yaklaşık 1000–3000 kez vuru yaparlar. Jel tabaka ise sol tabakasının üzerinde bulunan 2μ kalınlığında bir tabakadır. Siliyaların vurusu sırasında yürüyen merdiven gibi distalden proksimale doğru hareket ederek yabancı maddelerin uzaklaştırılmasını sağlar (2–9). Mukus; mekanik bariyer olarak görevi dışında içerisinde antimikrobiyal etkinliği de olan pek çok komponent içerir. Mukusun içerdiği komponenter arasında musin, albümin, proteaz inhibitörleri, immunglobulinler, lizozim, laktoferrin, transferrin, lipopolisakkarit bağlayıcı protein, defensin, katelisin, kollektin, kompleman ve fibronektin bulunmaktadır (6,9,10).

Musin: Mukus tabakasının jel kısmını oluşturan musin solunum yolu epitel hücreleri tarafınca sentezlenir. Solunum yollarında fiziksel ve kimyasal bir bariyer olarak görev alır, partikülleri yakalar, havayı nemlendirir ve su geçirgenliğini önler (6,11).

Albumin: Mukusun majör proteini olan albümin, kan veya epitel hücrelerinden transudasyon yoluyla oluşarak mukus yapısına katılır. Solunum yollarında biyoaktif molekülleri bağlayarak taşır ve antioksidan özellik gösterir (9,12).

Proteaz İnhibitörleri: Solunum sisteminde başlıca 2 önemli proteaz inhibitörü bulunmaktadır. Bunlar alfa-1 antitripsin ve serin proteaz inhibitörüdür. Proteaz inhibitörleri havayollarında lökositlerin ve bakterilerin salgıladığı proteazların zarar verici etkilerini engeller (12).

Sekretuar İmmunglobulin A (slgA): Mukozal dokuların en önemli immunglobulini olan slgA bronşiyal sistemde lenfoid dokularca ve epitel hücrelerince salınır. IgA 1 ve IgA 2 olmak üzere 2 alt grubu vardır. Solunum sisteminde her iki altgrub bulunsa da IgA 2 mukozal savunma için daha önemlidir. slgA bakterilerin mukus mebranlara adsorpsiyonunu ve penetresyonunu engeller ve kompleman sistemini aktive ederek bakterilerin opsonizasyonunu kolaylaştırır. slgA ayrıca virüslerin solunum epitel hücrelerine bağlanmasını önler ve toksinlerin nötralizasyonunda görev alır. Bunların dışında solunum sisteminde IgG, IgM ve IgE de bulunmaktadır. IgG, immunglobulinler içerisinde en güçlü opsonik aktiviteye sahiptir. IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4 olmak üzere 4 alt grubu vardır. Ig G1 ve IgG2 alt grupları en yüksek konsantrasyonda bulunur ve IgG2 alt tipi S. pneumoniae ve H. Influenzae gibi patojenlere karşı spesifiktir. IgG; slgA ile birlikte bakterilerin agglütinasyonuna neden olur, kompleman aktivasyonunu sağlar, virüslerin ve toksinlerin nötralizasyonunda görev alır. IgM bakterilerin agglütinasyonunda ve komplemanın aktivasyonunda görev alır. IgE ise parazitik enfeksiyonlarda rol alır (2,10,12–14).

Lizozim: Bakteri hücre duvarındaki petidoglikanları parçalayarak antimikrobiyal etki gösterir. Gram pozitif bakterilere karşı oldukça etkin olmasına karşın gram negatif bakterilere karşın daha az etkilidir. Bunun dışında antioksidan ve antiinflamatuar etkileri de vardır (15).

Laktoferrin: Demir bağlayıcı özelliği olan bir glikoproteindir. Mukozal yüzeylerde serbest demir oranının azaltarak patojen mikroorganizmaların demir kullanmasını engeller. Direkt mikrobisidal özellikleri de vardır (16,17).

Transferrin: Laktoferrin gibi demir bağlayıcı özelliğinden dolayı bakterilerin replikasyonunu engelleyerek antibakteriyel etki gösterir ayrıca oksidanlarla ilişkili lipid peroksidasyonunu inhibe ederek antioksidan özellik gösterir (18,19).

Lipopolisakkarit Bağlayıcı Protein: Gram negatif bakterilere karşı immün yanıtta önemli rol oynamaktadır. Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)'da kan düzeylerinin belirgin arttığı gösterilmiştir (20).

Defensin Alfa ve Beta: Havayolu epitel hücrelerinden salınan peptidlerdir. Etkilerini mikroorganizmaların membran geçirgenliğini bozarak yapan defensinler gram pozitif ve negatif bakteriler, mantarlar ve inaktif virüslere karşı antimikrobiyal aktivite gösterir (21,22).

Katelisidinler: Defensin gibi katelisidinler de epitel hücrelerinden salınır. Bakterilere, virüslere ve mantarlara karşı mikrobisidal etkileri vardır. Bunun dışında konakta spesifik savunma mekanizmalarını da uyarır (23).

Kollektin (Sürfaktan Protein A ve D): Kollektinler; alveoler tip 2 epitel hücrelerin yanısıra epitelyal hücreler ve submukozal bezler tarafınca da üretilir. Bakteri, virüs veya mantar gibi mikroorganizmaları karbonhidrat tanıma bölgesiyle bağlayarak konak savunmasında opsonin olarak rol oynar. Bunun dışında patojenin hücre membran permeabilitesini arttırarak direkt mikrobisidal etki de gösterir (24–27).

Kompleman: Alveoler makrofajlar ve epitel hücrelerince sentez edilen veya plazmadan transüstasyonla solunum sistemine ulaşan kompleman proteinleri özellikle kapsüllü mikroorganizmaların savunmasında önemli rol oynar. Spesifik antikorların yokluğunda mikrobiyal ürünler alternatif yoldan komplemanı aktive ederek mikrobisidal etkili membran atak kompleksi oluşmasına yol açarken spesifik antikorların varlığında kompleman proteinleri mikroorganizmaların nötrofil ve makroflar tarafından öldürülmesini kolaylaştırır (8).

Fibronektin: Bakteri, mantar ve protozoon gibi çeşitli organizmaların konak epitel ve fagositik hücrelere adheransını arttırarak etki gösterir (28).

Epitel Hücreler

Solunum yollarının büyük çoğunluğu yalancı çok katlı silyalı epitel dökülmüştür. Lü-

minal yüzeydeki epitel hücreler birbirine sıkı bağlantılar (tight junctions), oluklu bağlantılar (gap junctions) ve desmozomlarla bağlıdır. Sıkı bağlantılar; epitel yüzey boyunca hücreler arası madde geçişini engelleyen bir bariyer oluşturur. Oluklu bağlantılar komşu hücreler arasında elektriksel ve metabolik iletişimi sağlar. Desmozomlar ise hücrelerin mekanik olarak birbirine bağlanmasına aracılık ederek destek görevi görür. Mekanik bariyer görevleri dışında epitel hücreleri konak savunmasında oluşan inflamasyonda da aktif rol alır. Bu hücreler çeşitli eikozanoidler, sitokinler ve büyüme faktörleri üreterek inflamatuvar yanıtın düzenlenmesine yardımcı olur (2).

Dendritik Hücreler

Dendritik hücreler subepitelyal alanda bulunan savunma sistemi hücreleridir. Mikroorganizmalar yukarıda anlatılan savunma mekanizmalarından kurtularak subepitelyal alana geçerse dendritik hücreler tarafınca fagosite edilir. Dendritik hücreler daha sonra makrofajlar ve epitel hücrelerince salınan tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve GM-CSF ile olgunlaşarak antijeni işler ve lenfatikler aracılığıyla sunmak üzere bölgesel lenf nodlarına götürür. Dendritik hücreler yüzeylerinde bulunan majör doku uygunluk kompleksi (MHC) II molekülü ile antijeni lenfositlere sunar ve lenfositleri aktifleştirir (2,29).

Lenfoid Dokular

Solunum yollarında bulunan lenfoid dokular içinde; paratrakeal, mediastinel ve hiler lenf nodları, mukozal lenfoid doku, intraepitelyal lenfositler ve bronş ilişkili lenfoid yapı (BALT) vardır. BALT havayollarında bulunan subepitelyal lenfoid kümeleridir. İçerisindeki dendritik hücreler ve makrofajlar tarafınca antijen fagosite edildikten sonra antikor yanıtı başlatılır (7,8).

Alveoler Savunma Mekanizmaları

Alveoler Makrofajlar

Alveoler makrofajlar akciğerlerde yerleşmiş fagositlerdir. Alveollere ulaşan mikroorganizmalara karşı ilk savunma basamağını oluştururlar. Alveoler makrofajlar alveollere ulaşan mikroorganizmaları IgG, kompleman proteinleri, fibronektin ve sürfaktan gibi opsoninler aracılığıyla fagosite eder. Mikroorganizmalar fagosite edildikten sonra makrofaj içerisinde fagozomlarda tutulur. Fagozomlar daha sonra lizozimlerle birleşerek fagolizozom halini alır. Mikroorganizmalar fagolizozomlar içerisinde proteazlar, lizozimler ve asit hidrolazlar gibi hidrolitik enzimlerle ve serbest oksijen radikalleri ile öldürülmeye çalışılır. Mikroorganizma sayısının fazla olması veya virü-

lan mikroorganizmayla karşılaşması durumunda alveoler makrofajlar; IL1, IL6, IL8, TNF- α ve araziidonik asit metabolitlerini sentezleyerek ortama salar ve bunun sonucunda inflamatuvar yanıtı başlatarak ortama aktif nötrofillerin toplanmasını sağlar. Mycobacterium tuberculosis gibi bazı hücre içi mikroorganizmalar makrofaj içerisinde öldürülemeyebilir. Bu durumda makrofajlar mikroorganizmanın antijenini işleyerek bölgesel lenf bezlerine taşır ve burada MHC I ve II molekülleri aracılığıyla lenfositlere sunar. Bunun sonucunda lenfositler aktive olarak proliferer olur ve faklılaşır. CD4+ TH1 lenfositlerce salgılanan sitokinler gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşturur. Bu reaksiyon özellikle hücre içi mikroorganizmalara karşı olan majör savunma mekanizmasıdır (7,8,30).

İmmunglobulinler ve Oponinler

IgG, IgA, IgM ve IgE hücre dışı mikroorganizmalara karşı savunmada önemli rol oynar. IgA üst solunum yolları ve iletilci havayollarında etkin rol alırken IgG ise distal havayollarında daha etkindir. sIgA mikroorganizmaların mukozaya penetre olmasını engeller ve toksinlerin nötralizasyonunda rol alır. Bunun dışında opsonin gibi davranarak mikroorganizmaların fagositozunu kolaylaştırır. İzole IgA eksikliği primer immün yetmezliklerden birisidir. Çoğu olgu genellikle asemptomatik olmakla birlikte bazen sinopulmoner enfeksiyonlar görülebilir. IgG bronkoalveoler lavajda en fazla bulunan ve opsonin etkisi en fazla olan immunglobulindir. Direkt bakterisidal etkileri vardır. Bunun dışında antiviral enfeksiyonlara karşı savunmada rol alır. IgM ise bronkoalveoler lavaj (BAL)'da eser miktarda bulunur ve antiviral etkinliği vardır. IgG ve IgM mikroorganizmaları bağlayarak klasik kompleman yolunu aktifleştirir. IgE ise infekte hücrelerin eksprese ettiği viral antijenlere bağlanarak, Fc reseptör taşıyan doğal katil (NK) hücreler tarafınca infekte hücrelerin yıkımını artırır. Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae ve gram negatif basillere karşı asil savunma mekanizması humoral immünedir. Bu nedenle multiple myelom, kronik lenfositik lösemi, primer immün yetmezlikler ve splenektomi gibi humoral immünetenin bozulduğu durumlarda bu tür mikroorganizmalarla ciddi enfeksiyonlar gelişebilir. İmmün opsonin olarak immunglobulinler dışında alternatif kompleman yolağında görevli c3b'nin de güçlü opsonin özelliği vardır. Surfaktan ve fibronektin ise alveollerde non immün opsoninler olarak görev alırlar (2,8).

Lenfosit Aracılı Savunma

Lenfositler hücresel aracılı immünetede önemli rol alırlar. Makrofaj veya dendritik hücreler gibi antijen sunan hücreler (APC) mikroorganizmayı fagosit ettikten sonra antijenik kısmını MHC aracılığıyla T lenfositlere sunar. Bunun sonunda T lenfositler

birtakım yüzey antijeni kazanarak farklılaşır ve prolifer olur. Eğer APC lenfositlere MHC I aracılığıyla antijeni sunarsa T lenfositler CD8+ lenfositlere, MHC II aracılığıyla sunarsa CD4+ lenfositlere farklılaşır. CD4+ lenfositler ise makrofajlardan ve NK hücrelerinden salınan IL 12 ve interferon gamma (IFN- γ) gibi mediatörlerle Th1 lenfositlere farklılaşırken mast hücrelerinden salınan IL 4 ile Th2 lenfositlere farklılaşır. Th1 lenfositler hücre içi mikroorganizmalara karşı fagosit aracılı savunmada rol alır ve salgıladıkları TNF α ve IFN- γ ile makrofajları, NK hücreleri ve CD8 lenfositleri aktifleştirerek hücre içi patojenlerle savaşır. Th2 lenfositler ise hücre dışı parazitlere karşı immün yanıtta rol alır. Th2; IL 4 ve IL13 salgılayarak IgE salınımını artırır ve mast hücrelerinin degranülasyonuna neden olur. Yine salgıladıkları IL5 ile eozinofil aktivasyonunu sağlar. CD8+ lenfositler hücre içi mikroorganizmalarla enfekte hücreleri doğrudan lize ederler (31–33).

Nötrofiller ve Eozinofiller

Kan dolaşımındaki lökositlerin en büyük kısmını oluşturan nötrofiller BAL hücrelerinin %2'den azını oluşturur. Alveol içerisindeki mikroorganizmalar makrofajlar tarafınca kontrol edilemezse dolaşım sisteminden bu bölgeye büyük bir nötrofil akışı olur ve sayıları artar. Deneysel bir çalışmada akciğerlere 4×10^4 Staphylococcus aureus inokule edildikten sonra makrofajların bu mikroorganizmaları nötralize ettiği, inokule edilen mikroorganizma sayısı 107 olunca bölgeye büyük miktarda nötrofil geçişi olduğu, mikroorganizma sayısı 108 olduğunda ise farenin öldüğü bildirilmiştir (34). Nötrofillerin asıl görevi fagositozdur. Alveollerde mikroorganizma varlığında nötrofiller; C3a, C5a, lökotrien, kallikrein ve aktif fibrinolitik ürünleri gibi kemoatraktan maddelerin etkisi ile kan dolaşımından mikroorganizmanın olduğu bölgeye doğru hareket ederler. İnflamasyon bölgesinde immunglobulinler ve kompleman komponentleri ile kaplanan mikroorganizmalar nötrofillerce tanınır ve membranları vasıtasıyla onu çevreleyerek hücre içine alır. Hücre içine alınan mikroorganizma sitoplazmada fagozom adı verilen vakuol içine alınır. Sitoplazmik granüller fagozomlarla birleşerek fagolizozom olur ve burda asit hidrolaz, miyeloperoksidaz, lizozim, katepsin G ve elastaz gibi enzimlerin litik etkisiyle mikroorganizma öldürülür. Ayrıca fagolizozomda pH değişikliği ve enzimlerin etkisiyle hidrojen peroksid ve süperoksitler meydana gelir (35). Eozinofiller özellikle parazitlere karşı savunmada önemli rol oynayan ve zayıf fagositik özelliği olan hücrelerdir. T lenfositlerce salınan IL3, IL5 ve GM-CSF aracılığıyla çoğalır ve farklılaşırlar. Eozinofillerin sitoplazmalarında spesifik ve primer olmak üzere 2 tip granül ve lipid cisimcikleri vardır. Spesifik granüller eozinofillere tipik boyanma özelliğini veren katyonik proteinleri içerir. Katyonik proteinler içerisinde majör temel protein, eozinofilik katyonik protein, eozinofil peroksidaz ve eozinofil kökenli nörotosin vardır. Majör temel protein, parazitleri tahrip eden,

bakteri ve memeli hücreleri öldürebilen, histamin salınımını uyaran, nötrofilleri ve trombositleri aktive eden bir toksindir. Bu proteinler etkiledikleri diğer hücrelerde destrüksiyon ve disfonksiyona neden olur (36). Eozinofiller MHC II ve kostimülatör moleküller içerdikleri için APC olarak da görev yaparlar. İnflamasyon bölgesinden lenfatik yolla lenf bezlerine giderek CD4+ T hücrelerini aktive eder ve Th2 yönünde hücre yanıtı oluşmasını sağlar (37).

KAYNAKLAR

1. Standiford TJ, Toews GB, Huffnagle GB. Pulmonary Clearance of Infectious Agents. In: Gripp MA, Elias JA, Fishman JA, Kotloff RM, Pack AI, Senior RM, editors. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 5th ed. Mc Graw Hill Education; 2015. p. 1840-53.
2. Nicod LP. Pulmonary defence mechanisms. *Respiration* 1999; 66: 2-11.
3. Haslet C. Lung defences and immunology. In: Seaton A, Seaton D, Leitch AD, editors. *Crofton and Douglas's Respiratory Diseases*. 4th ed. Oxford: Blackwell Scirentific Publications; 1989. p. 95-104.
4. Steward WC, Donsuan BY. Deposition and clearance. In: Murray JF, Nadel JA, editors. *Textbook of Respiratory Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1994. p. 345-70.
5. Clarke WS, Pavie D. Mucociliary clearance. In: Crystal RG, West JB, editors. *The Lung Scientific Foundations*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1991. p. 1845-59.
6. Öcal N, Bilgiç H, Uçar E. Defence System of Respiratory Tract and Clearance of Inhalation Agents. *J Clin Anal Med* 2015; 6: 246-9.
7. Uçar N, Saka D, Coşkun O, Sarı A. Akciğerin Savunma Mekanizmaları. *Solunum Hastalıkları* 2002; 13: 153-60.
8. Özlü T, Özsu S. Savunma sisteminin savunma mekanizmaları ve immünolojisi. In: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A, editors. *Solunum sistemi ve hastalıkları*. 1st ed. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti; 2010. p. 49-56.
9. Davis BV, Pacht ER. Extracellular antioxidant defenses. In: Crystal RG, West JB, editors. *The Lung Scientific Foundations*. New York: Raven Press; 1991. p. 1821-7.
10. Kaltreider HB. Phagocytic, antibody and cell-mediated immune mechanisms. In: Murray JF, Nadel JA, editors. *Textbook of Respiratory Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1988. p. 332-57.
11. Ganz T. Antimicrobial polypeptides in host defense of the respiratory tract. *J Clin Invest* 2002; 109: 693-7.
12. Basbaum C, Welsh JM. Defense mechanisms and immunology, mucus secretion and ion transport in airways. In: Murray JF, Nadel JA, editors. *Textbook of Respiratory Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1994. p. 323-37.
13. Michel FB, Bousquet J, Dussourd d'Hinterland L. Secretory IgA and the antibacterial defenses of the respiratory tract. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1977; 13: 27-46.
14. Merrill W. Lung defence mechanisms against infection. *Eur Respir J* 1990; 3: 372-3.
15. Ellison RT, Giehl TJ. Killing of gram-negative bacteria by lactoferrin and lysozyme. *J Clin Invest* 1991; 88: 1080-91.
16. Arnold RR, Cole MF, McGhee JR. A bactericidal effect for human lactoferrin. *Science* 1977; 197: 263-5.

17. Arnold RR, Russell JE, Champion WJ, Brewer M, Gauthier JJ. Bactericidal activity of human lactoferrin: differentiation from the stasis of iron deprivation. *Infect. Immun* 1982; 35: 792-9.
18. Pacht ER, Davis WB. Role of transferrin and ceruloplasmin in antioxidant activity of lung epithelial lining fluid. *J Appl Physiol* 1988; 64: 2092-9.
19. Gutteridge JME, Quinlan GJ. Antioxidant protection against organic and inorganic oxygen radicals by normal human plasma: the important primary role for iron-binding and ironoxidizing proteins. *Biochem Biophys Acta* 1992; 1159: 248-54.
20. Martin TR, Rubenfeld GD, Ruzinski JT, Goodman RB, Steinberg KP, Leturcq DJ, et al. Relationship between soluble CD14, lipopolysaccharide binding protein, and the alveolar inflammatory response in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 937-44.
21. Ganz T, Lehrer RI. Defensins. *Curr Opin Immunol* 1994; 6: 584-9.
22. van Wetering S, Sterk PJ, Rabe KF, Heimstra PS. Defensins. Key players or bystanders in infection, injury, and repair in the lung? *J. Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1131-8.
23. Bals R, Wang X, Zasloff M, Wilson JM. The peptide antibiotic LL-37/hCAP-18 is expressed in epithelia of the human lung where it has broad antimicrobial activity at the airway surface. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 9541-6.
24. Silveyra P, Floros J. Air pollution and epigenetics: effects on SP-A and innate host defense in the lung. *Swiss Med Wkly* 2012; 142: w13579.
25. Brummer E, Stevens DA. Collectins and fungal pathogens: roles of surfactant proteins and mannose binding lectin in host resistance. *Med Mycol* 2010; 48: 16-28.
26. Sano H, Kuronuma K, Kudo K, Mitsuzawa H, Sato M, Murakami S, et al. Regulation of inflammation and bacterial clearance by lung collectins. *Respirology* 2006; 11: 46-50.
27. Nayak A, Dodagatta-Marri E, Tsolaki AG, Kishore U. An insight into the diverse roles of surfactant proteins, SP-A and SP-D in innate and adaptive immunity. *Front Immunol* 2012; 3: 131.
28. Hynes RO. *Fibronectins*. New York: Springer-Verlag; 1990.
29. Cook PC, MacDonald AS. Dendritic cells in lung immunopathology. *Semin Immunopathol* 2016; 38: 449-60.
30. Haslett C. Granulocyte apoptosis and its role in the resolution and control of lung inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 5-11.
31. Germain RN. T cell development and the CD4-CD8 lineage decision. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 309-22.
32. Abbas AK, Lichtman AH. *Cellular and molecular immunology*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 163-88.
33. Wan YY, Flavell RD. How diverse- CD4 effector T cells and their functions. *J Mol Cell Biol* 2009; 1: 20-36.
34. Onofrio JM, Toews GB, Lipscomb MF, Pierce A. Granulocyte-alveolar macrophage interactions in the pulmonary clearance of *Staphylococcus aureus*. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 335-41.
35. Lefkowitz I, Vella AT. Innate Immunity. In: Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ, editors. *Immunobiology: The immune system in health and disease*. 5th ed. New York: Garland Publishing; 2001. p. 52-115.
36. Robinson DS, Kay AB, Wardlaw AJ. Eosinophils. *Clin Allergy Immunol* 2002; 16: 43-75.
37. Kato M, Kephart GM, Talley NJ, Wagner JM, Sarr MG, Bonno M, et al. Eosinophil infiltration and degranulation in normal human tissue. *Anat Rec* 1998; 252: 418-25.

Mikrobiyal Virülans Faktörleri

Melek Demir

Mikrobiyal Virülans ve Konak İlişkisi

Mikrobiyal bir etkenin hastalık oluşturma kapasitesini ve özelliklerini tanımlamak için kullanılan “virülans” ve “virülan” kelimeleri Latince “zehir dolu” anlamına gelen “virulentus” kelimesinden türemiştir (1). Mikrobiyal patogeneizde bir konakçı ile bir mikroorganizma arasında gerçekleşen bir etkileşim sözkonusudur. Mikroorganizmalar enfekte ettikleri konakta genellikle hücresel hasar oluşturarak enfeksiyonlara neden olurlar. Konak hasarı doğrudan mikrobiyal hasara, mikrobiyal bileşenlerin konakçı ile etkileşimine veya konağın mikrobiyal bileşenlere karşı geliştirdiği bağışık yanıtın konakçıda oluşturduğu etkilere bağlı olarak gelişebilir. Patojen olarak tanımlanan mikroorganizmalar konak hücrelerinde hasar oluşturabilme kapasitesine sahip mikroorganizmalardır. Aslında, konakçıya zarar vermemek mikroorganizmaların yararınadır. Bu nedenle mikroorganizmaların hedefi hastalığa neden olmaktan çok çoğalmaktır. Konakçının birçok fiziksel ve kimyasal özelliği ile bağışıklık sistemi hastalıklara karşı koruma sağlamaktadır. Eğer konakçı mikrobiyal etkene duyarlı ise, mikrobiyal etkenin hastalık oluşturma potansiyeli/virülansı yüksek ise ve konak bağışıklık sistemi etkin bir koruyucu yanıt oluşturamazsa hastalık tabloları gelişir. Konak-patojen etkileşimleri sürecinde mikrobiyal patojenler konak hücreye tutunmada, içeriye girişte, çoğalmada, konak savunmasına zarar verme ve hastalık oluşturmada rol alan bir takım yapı ve molekülleri içeren virülans faktörlerini ve ilişkili mekanizmaları kullanırlar. Bu açıdan virülans faktörleri duyarlı bir konağa zarar verme potansiyeli olan molekül ve yapıları tanımlar. Bir mikrobiyal patojende bulunan çok sayıdaki virülans faktöründen çok

azı virülansın en önemli belirleyicisi olabilir ve diğerlerinin virülansda hiçbir etkisi olmayabilir (2–4).

Hastalık-mikroorganizma ilişkisi için Koch postülası önemli bir kilometre taşı olarak kabul edilmektedir. Robert Koch ve Friedrich Loeffler tarafından formüle edilen ve 1890 yılında Koch tarafından düzenlenerek yayınlanmış olan Koch postülasına göre bir mikroorganizma ve bir hastalık arasında nedensel bir ilişki kurmak için aşağıdaki dört durumun gerçekleşmiş olması gerekmektedir (5–7).

1. Belirli bir mikroorganizma aynı bulaşıcı hastalığı olan bütün insanlarda bulunmalı; sağlıklı kişilerde bulunmamalıdır.
2. Mikroorganizma, bulaşıcı hastalığı olan insanlardan izole edilmeli ve saf kültürde üretilmelidir.
3. Saf kültürde izole edilen organizma, duyarlı hayvanlara yeniden verildiğinde hastalığa neden olmalıdır.
4. Mikroorganizma deneysel olarak enfekte olmuş hayvanlardan yeniden izole edilmelidir.

Koch tarafından öne sürülmüş olan kriterlere uymayan pek çok mikroorganizmanın hastalığa neden olduğu gösterilmiş olması nedeniyle daha sonra Moleküler Koch Postülası önerilmiştir. Belirli mikrobiyal özellikleri kontrol eden virülansdan sorumlu genlerin tanımlanması ile Koch postülatının moleküler versiyonu doğrulanmıştır (6,7).

Moleküler Koch Postülası (6,8,9):

1. Patojen mikroorganizmaya ait nükleik asit dizisi hastalığa sahip olguların çoğunda ve tercihen patolojinin bulunduğu anatomik bölgede bulunmalıdır.
2. Patojen mikroorganizmaya ait nükleik asit dizisi sağlıklı bireylerde bulunmamalıdır.
3. Patojenle ilişkili nükleik asit dizisinin kopya sayısı hastalığın tedavisi ile azalmalı; hastalığın nüksü ya da tekrarı ile yeniden artmalıdır.
4. Patojen mikroorganizmada aranan özellik, bu türün non-patojen (patojen olmayan) suşlarında bulunmamalıdır.
5. Patojen mikroorganizmada bulunan virülans geni (ya da genleri) inaktive edildiğinde suşun patojenliğinde belirgin bir azalma olmalıdır.
6. Aynı enfeksiyonu olan hastalardan izole edilen suşlarda aynı virülans genlerinin eksprese olduğu belirlenmelidir.

İnsanda hastalık oluşturan mikrobiyal topluluklar farklı yapı ve morfolojilere sahiptir. Genel olarak bakteriyel, viral, fungal ve paraziter etkenler insanda hastalık oluşturur. Bu dört grupta yer alan mikroorganizma türlerinin tutunma, invazyon, çoğalma

gibi ortak süreçleri olsa da hastalık oluşturma süreçlerinde rol alan virülans faktörlerinde ve mekanizmalarında farklılıklar bulunmaktadır. Konak-patojen etkileşimi sonucu oluşan hastalıkların anlaşılması, konak savunma mekanizmalarının desteklenmesi ve tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi için mikroorganizma gruplarına özgü genel virülans faktörlerinin ve etki mekanizmalarının bilinmesi ve tanımlanması önemlidir.

Bakteriler ve Virülans Faktörleri

Patojenik bakteriler, insanlarda hastalığa neden olacak bir dizi mekanizma kullanırlar. Bakteriler evrimsel olarak insan konakçılarında karşı birkaç avantaja sahiptir. İlk olarak hücre bölünme süreleri önemli ölçüde kısadır. İkinci olarak birçok bakteri suşlar ve hatta türler arasında yatay (horizontal) gen transferini (HGT) kullanır. Böylece virülans ve direnç gen aktarımı yapabilirler. Ayrıca integral genler veya transpozonlar gibi mobilite elemanları ile ilişkili patojenite adalarının (PAI) varlığı ve protein sekresyon sistemleri bakterilere avantaj sağlar. Bakterilerin konakçıyla etkileşime girmesi için kullanılan moleküler stratejiler genel olarak benzer olsalar da bazı virülans faktörleri türlere özgüdür. Bakteriyel virülans faktörleri konak savunmasını etkileyen, konakçıya yerleşmede ve hastalık oluşumunda rol alan yapı ve moleküllerdir. Bakteriyel patogeneizde bir patojenin başarısı enfeksiyonu engellemeye yönelik geliştirdiği konak yanıtını algılama ve tepki verme yeteneğine bağlıdır. Bakteriler enfeksiyon oluşturdukları konakçıda buldukları anatomik bölgenin çevresel koşullarına göre sahip oldukları virülans faktörlerini düzenlerler. Bu kompleks düzenlemede bir dizi ortak motif kullanılmaktadır. Bakterilerde virülans faktörlerinin ekspresyonunu düzenleyen mekanizmalar konakçıda çevresel sinyallere tepki olarak veya yeni ortama hızlı adaptasyon gerektiren durumlarda devreye girer (10,11).

Bakteriyel virülans faktörlerini işlevleri ve etki mekanizmaları temelinde farklı şekillerde sınıflandırmak mümkündür.

Bakteriyel virülansda rol alan yapılar ve moleküller:

- Bakteri hücre yapısı ile ilişkili virülans faktörleri
 - o Hücre duvarı
 - o Lipopolisakarit (LPS) ve diğer modüller
 - o Ekzopolisakarit (EPS)
 - o Dış membran kesecikleri
 - o Kapsül
- Tutunma ve yerleşmede rol alan virülans faktörleri
 - o Hareket
 - o Adezyon molekülleri

- o İnvazyon molekülleri
- o Quorum Sensing (QS)
- o Biyofilm yapımı
- Sekresyon sistemleri ve çözünebilir moleküller
 - o Sekresyon sistemleri
 - o Toksinler
 - o Enzimler
 - o Moonlight proteinler
- Patogenite adaları
- Demir edinimi
- Pigment üretimi
- Konak bağışık yanıtının modüle edilmesi

Bakteri Hücre Yapısı İle İlişkili Virülans Faktörleri

Hücre Duvarı

Hücre duvarı, sitoplazma membranının üzerinde yer alan ve bakterilerin dış ortam koşullarına karşı dayanıklılığını sağlayan yapılardır. Bakteriler hücre duvarı yapısındaki farklılıkları temelinde Gram boyama ile Gram pozitif ve Gram negatif bakteriler olarak iki ana gruba ayrılırlar. Hücre duvarındaki kalın lipit tabaka nedeniyle mikobakteriler ve hücre duvarı bulundurmadıkları için mikoplazmalar Gram boyama ile boyanmazlar. Hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakterilerin hücre duvarları bazı toksik bileşenler içerirler. Normal koşullarda bakteri hücre duvarının toksik bileşenleri hücre dışı ortama az miktarda salınsa da hücre ölümü ve bakterilerin parçalanması sonucunda bu toksik bileşenler büyük oranda dolaşıma geçerler. Bu durum bakteriyel sepsis patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Sepsis; bakteri hücre duvarı bileşenlerinden özellikle Gram negatif bakterilerdeki lipopolisakaritlerin (LPS), sitokinlerin, kompleman sistemi proteinlerinin ve pıhtılaşma faktörlerinin rol aldığı ciddi bir klinik tablodur. Gram pozitif bakterilerin hücre duvar yapısında yer alan bazı bileşenler de Gram negatif LPS'lere benzer bir enflamatuvar yanıtı tetiklerler. Gram pozitif hücre duvarında bulunan peptidoglikan fragmanları ve teikoik asit LPS ile benzer fizyolojik yanıt ortaya çıkarabilmektedir. Hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakterilerin toksik hücre duvarı bileşenleri, büyük ölçüde monositlerin ve makrofajların uyarılmasına ve ardından proenflamatuvar sitokinlerin salınımına aracılık ederek sepsis tablosunun oluşumuna katkıda bulunurlar. Bakteriyel sepsis tedavisinde kullanılan antibiyotikler de bakteriyel hücre duvarı bileşenlerinin serbest kalmasına ve toksik etkilerinin ortaya çıkmasına neden olarak klinik tabloyu şiddetlendirebilirler (10,12).

Lipopolisakkarit (LPS) ve Modüller

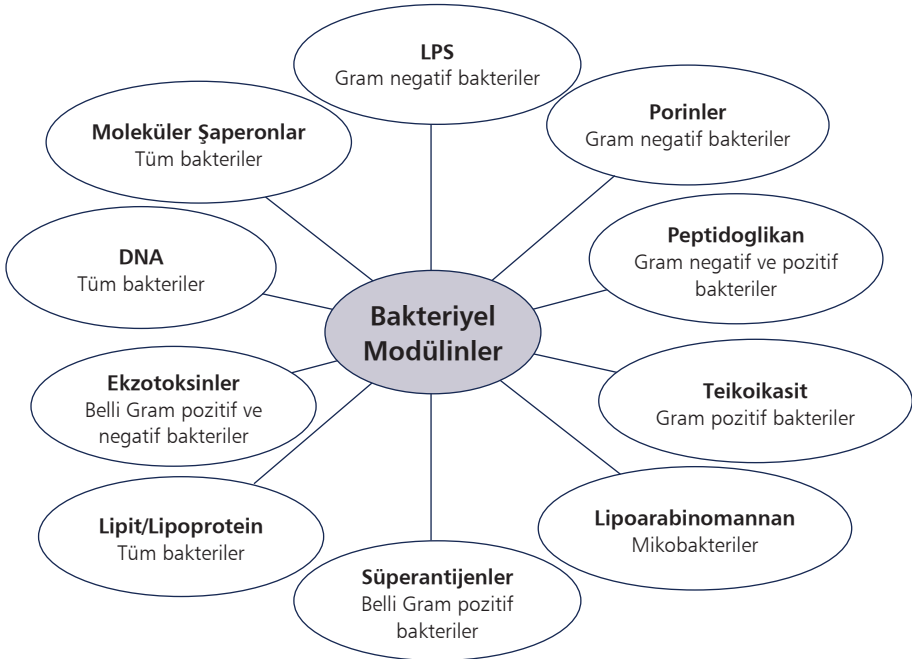
Bakteri hücre duvarı yapısında bulunan LPS enflamatuvar yanıtı uyarak konağa zarar verir. Lipopolisakkaritler gibi konağa zarar verecek olan sitokin yanıtını ortaya çıkaran mikrobiyal ürünlere modüller adı verilmiştir. Bu bileşikler bakteri hücrelerinin yapısal bileşenleri olduğundan, genellikle virülans faktör tanımı için klasik kriterleri karşılamamaktadır (4,13). LPS, Gram negatif bakterilerin dış hücre yüzeyine gömülü önemli bir hücre duvarı yapı elamanıdır. İki değerlikli katyonlarla LPS'nin çapraz bağlanması hidrofilik ajanlara olan geçirgenliği azaltır. LPS bileşenleri membran yapısındaki asimetriyi artırmaktadır. Membranlarda LPS'ler lipit A, çekirdek bölgesi ve O-spesifik yan zincirler olmak üzere üç ayrı yapıdan oluşur. Uzun yıllar boyunca LPS'nin 'endotoksik' aktivitelerinin büyük ölçüde lipit A bölgesine bağlı olduğu, ancak aktivitenin molekülün diğer bölgeleri tarafından modüle edilebileceği kabul edilmiştir. LPS'nin lipit A bileşeni fosforillenmiş N-asetil glukozamin dimerlerine bağlı olan 6-7 yağ asidinden oluşur. Lipit A proenflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu uyarır, endotel hücre hasarına neden olur ve bu hücrelerin apoptozuna yol açar. LPS'lerin çekirdek bölgesi iç ve dış çekirdek olmak üzere iki bölgeden oluşur. Dış çekirdeğin biyolojik aktivitesi tam olarak bilinmemektedir. İmmünojenik olmasına ve bir faj reseptörü olarak işlev görmesine rağmen sitokinlerin uyarılmasında doğrudan rol oynamamaktadır. O-antijenik yan zinciri ise bir dizi önemli biyolojik fonksiyona sahip olsa da LPS'nin sitokin indükleyici aktivitelerindeki rolü belirsizdir (12,14–17). Enterobacteriaceae familyasının üyelerinde çeşitli uzunluklarda O-spesifik zincirleri bulunurken, *Neisseria gonorrhoeae* (*N. gonorrhoeae*), *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*) ve *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*) sadece çekirdek polisakkarit ve lipit A içermektedir (18).

LPS monositler, makrofajlar, nötrofiller ve dendritik hücreler gibi hücrelerin yüzeyinde bulunan Toll-benzeri reseptör 4 (TLR4) tarafından tanınır. Toll-benzeri reseptörlerle etkileşime giren bakteriyel LPS'ler enflamatuvar kaskadı tetikleyerek konak hasarına neden olur (4,17). LPS ile TLR4 etkileşimi sonrasında hücrelerin sitoplazması içinde bulunan MyD88, Mal, Trif ve Tramvay gibi aracı moleküller ile sinyalin yayılması sağlanır. Bu aracı moleküller sinyali çoğaltmak için protein kinazları (IRAK1, IRAK4, TBK1 ve IKK gibi) aktive eder ve enflamatuvar yanıtın gen düzenlemesini sağlar (17). LPS sitokin sentezinin indüklenmesinin yanısıra trombosit agregasyonu dahil olmak üzere konakçıda farklı enflamatuvar yanıtları uyarır. LPS ile uyarılmış makrofajlar tarafından üretilen bazı çözünür aracı moleküller (mediyatörler) LPS'nin etkilerinden sorumlu endojen toksinler olarak tanımlanmıştır. LPS aracılı patogeneizde en önemli sitokinlerden biri olan tümör nekroz faktör (TNF) ilk tanımlanmış moleküllerden biridir. LPS'ler IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 ve platelet aktive edici faktör (PAF) gibi diğer bazı proenflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını da uyarmaktadır.

LPS bakterilerin serum direncinde de rol oynamaktadır. Yüksek LPS konsantrasyonları ateşi tetikleyebilir, kalp hızını artırabilir ve akciğer veya böbrek yetmezliğini takiben septik şok ve ölüme yol açabilir. LPS yapıları oldukça immünojeniktir ve aynı türler içinde bile patojenler arasında oldukça değişken olabilir. Konağın immün yanıtından kurtulmak için, birçok patojen polisakarit yapısı ve lipit A üzerinden faz ve/veya antijen değişimlere uğrayabilir (**Şekil 1**) (12,17,19,20).

Ekzopolisakaritler (EPS)

Bir mikroorganizmada bulunan yüksek oranda hidratlanmış ekzopolisakarit tabakası onu çevresel çeşitli tehlikelerden korumaktadır. Bakteri hücresi etrafındaki jelleşmiş bir polisakarit tabakanın varlığı, hücre içine ve dışına difüzyon üzerinde çok önemli etkilere sahiptir. Bakteriler moleküler kütle ve yapısal özellikler bakımından farklılık gösteren polisakaritler, proteinler ve nükleik asitler de dahil olmak üzere karmaşık hücre dışı polimerik maddeler salgırlar. Hücre dışı bu maddelere ekzopolisakaritler (EPS) denir. Bir polimer matrisi ile korunan bakterilere antibiyotiklerin etki etmesi güçleşmekte ve bu durum bakterilerin virülansına önemli katkı sağlamaktadır (22).



Şekil 1: Bazı bakteriyel modüller (21).

EPS'ler birçok bakteri türü tarafından üretilir. Hücrelere bağlı hücre dışı polimerik maddeler olarak da tanımlanan EPS bakteri hücresinin en dış yüzeyinde bulunur. Bakteriyel hücrelerin yüzeyi ile sınırlı ilişkiyi koruyan serbest EPS slime olarak bilinir. Bakteriyel EPS'ler kimyasal yapısına, işlevine ve molekül ağırlığına göre sınıflandırılabilir. EPS'ler işlevselliğe göre de yapısal, besleyici, yüzey aktif ve redoks aktif şeklinde sınıflandırılmıştır. Kimyasal bileşimlerine göre EPS'ler homopolisakkaritler ve heteropolisakkaritler olarak iki gruba ayrılır. Homopolisakkaritler sadece bir tür monosakkarit içerirken heteropolisakkaritler disakkaritlerden heptasakkaritlere kadar değişen büyüklükte tekrarlayan birimlerden oluşur. Heteropolisakkaritlerin bileşimi genellikle tekrarlanan D-glukoz, D-galaktoz, L-ramnoz birimleri ve bazı durumlarda N-asetilglukozamin (GlcNAc), N-asetilgalaktozamin (GalNAc) veya glukuronik asit (GlcA) gibi modifiye monosakkaritlerden oluşur (23). Bakteriyel EPS'ler genel olarak yapışma, kurumaya karşı direnç, serumun bakterisidal etkisine karşı direnç ve spesifik ve nonspesifik konakçı bağışık yanıtına karşı korunma gibi bakteriyel biyolojik fonksiyonlarda rol alırlar. Hücre dışı polimerik maddelerin dağılımı büyük ölçüde hücrelerin çözelti kimyası, besin maddelerinin bolluğu ve hücrelerin büyüme fazı gibi ortam koşullarının doğasından etkilenir. EPS oluşumu polimerik maddelerin doğası gereği ortam sıcaklığı, pH'sı, elektrolit/makromolekül konsantrasyonu ve adsorban yüzey kimyası gibi çevresel faktörlere bağlı olarak değişir (24). Solunum yolu enfeksiyonuna neden olan mukoid koloni morfolojisi gösteren *Pseudomonas aeruginosa* (*P.aeruginosa*)'nın bazı fenotipleri bir D-mannuronik asit ve L-glukuronik asit polimeri olan "Alginate" EPS'ni salgılar. EPS'nin ilk yapışmanın yanı sıra bakterilerin katı yüzeylere güvenli bir şekilde bağlanmasında da önemli bir rolü vardır. *P. aeruginosa*'nın alginate EPS'si bakteri ile hücre yüzeyi arasında var olan elektrostatik itme gücünün üstesinden gelmeye yardımcı olarak bakterilerin geri dönüşsüz olarak katı yüzeylere yapışması ve bağlanmasını arttırmaktadır (25).

Dış membran vezikülleri

Dış membran vezikülleri (DMV) ağırlıklı olarak Gram negatif bakteriler tarafından üretilen nano boyutlu keseciklerdir. DMV bakterilerin dış membranından tomurculanarak oluşur. Bu veziküller LPS, dış membran proteinlerini, bakteriye ait adezinleri, bazı bakteriyel enzimleri ve toksinleri içerir (12,26). Bazı toksinlerin bu veziküllerde zenginleştirilerek membrana girişlerinin düzenlendiği bilinmektedir. DMV hücre-hücre iletişimi, virülans, beslenme ve çeşitli stres faktörlerine karşı bakteri hücrelerinin korunmasında önemli rol oynarlar. Yapılan çalışmalar *in vivo* ve *in vitro* olarak oluşturulan biyofilm oluşumunda DMV'nin de rol aldığını göstermektedir. Çoğunluğu algılama olarak adlandırılan quorum sensing (QS) biyofilm oluşumunda önemli bir role sahiptir. QS sisteminde rol alan bazı oto-uyarıcılar suda çözünürken, *P. aeruginosa*

tarafından salgılanan *Pseudomonas* Quinolone Signal (PQS) denilen bir QS molekülü olan 2-heptil-3-hidroksi-4-kinolon hipofobik bir moleküldür. Hipofobik bir molekül olması nedeniyle PQS'nın işlev görebilmesi için DMV'nin yardımını gerektirmektedir. Dış membran ilişkili veziküller ayrıca besinleri alan reseptörleri de taşırlar. PQS füzyon yoluyla dış membrana emilerek çevreden gelen demiri almak için PQS-Fe-DMV kompleksini oluşturur. DMV'leri DNA fragmanlarını taşıyarak yatay gen transferini de kolaylaştırmakta ve antibiyotik direncinde de rol almaktadırlar. Bu rolleri yanısıra DMV'inde bulunan lipoproteinler ve dış membran proteinleri bağışıklık hücrelerini aktive etmekte ve lökosit göçünü indüklemektedirler (26,27). Bazı bakterilerin dış membran vezikülleri ile ilişkili virülans faktörleri **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Dış membran vezikül ilişkili bazı bakteriyel virülans faktörleri (27)	
Bakteri	Dış membran vezikül ilişkili virülans faktörü
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> (A. actinomycetemcomitans)	Leukotoksin, GroEL
<i>Bacteroides fragilis</i> (B. fragilis)	Hemagglutinin, alkalın fosfataz, esteraz, lipaz, α , β galaktozidaz
<i>Bordetella pertussis</i> (B. pertussis)	AC-Hly, FHA, pertussis toksin (Ptx)
<i>Borrelia burgdorferi</i> (B. burgdorferi)	OspA, OspB, OspD
<i>Brucella melitensis</i> (B. melitensis)	Omp25, Omp31
<i>Escherichia coli</i> (E. coli)	Shiga toksin 2 (STEC O157:H7)
Entero toksijenik E. coli (ETEC)	Labil toksin (LT)
Üropatojenik E. coli (UPEC)	CNF1
<i>Helicobacter pylori</i> (H. pylori)	VacA, Lewis antijen LPS
<i>Legionella pneumophila</i> (L. pneumophila)	MIP, Flajellin, fosfolipaz C, Hsp60, proteaz, kitinaz
<i>Moraxella catarrhalis</i> (M. catarrhalis)	UspA1/UspA2
<i>Neisseria meningitidis</i> (N. meningitidis)	PorA, NlpB, NarE
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (P. aeruginosa)	Fosfolipaz C, hemolizin, alkalın fosfotaz, PQS, proteaz, beta-laktamaz
<i>Shigella dysenteriae</i> (S. dysenteriae) serotip 1	Shiga toksin 1
<i>Shigella flexneri</i> (S. flexneri)	IpaB, IpaC, IpaD
<i>Vibrio cholerae</i> (V. cholerae)	RTX toksin

Kapsül

Kapsül oluşumu bakteriler için koruyucu bir mekanizma olarak kabul edilmektedir. Çoğu kapsül yapısı mikrobiyal patogeneizde konakçının bağışıklık mekanizmalarına karşı mikroorganizmayı korumak üzere işlev görmesine rağmen, bazı kapsüller yapılar adezinler olarak da işlev görebilir. *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*)'in hyaluronik asit yapısındaki kapsülü bakterinin nazofarengial ve deri epitel hücrelerine tutunmasında rol alan bir adezin olarak işlev görür. Birçok mikrobik kapsül polisakarit yapısında olmasına rağmen, bazıları çapraz bağlı amino asitlerden oluşur. *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *N. meningitidis* ve *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*)'nın bazı suşları polisakkarid yapıda kapsüle sahiptir. Ökaryotik bir mikroorganizma olan *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*)'ın da polisakkarid yapıda kapsülü vardır. *Bacillus anthracis* (*B. anthracis*)'in kapsülü ise poli-gamma-D-glutamik asitten oluşan polipeptid yapıda bir kapsüldür (4,10,12,28).

Kapsül, bakterileri makrofaj ve nötrofil gibi fagositer hücrelerin opsonofagositozundan ve kompleman aracılı lizisten korur. Pek çok bakterinin kapsüllü suşları fagositoz ve hücre içi öldürmeye karşı kapsülsüz suşlara göre daha dirençlidir. Bazı bakteriler serum direnci olarak tanımlanan kompleman bileşenlerinin öldürme mekanizmalarına karşı dirençlidir. Gram negatif bakterilerde lipopolisakaritlerin O-polisakarit yan zincirlerinin kompleman bileşenlerine bağlanmalarının ve bazı bakterilerin kompleman C3b fragmanını inhibe etmelerinin yanı sıra, kapsüllü bakterilerdeki kapsüller antijenlerin de serum direncinde rolü olduğu bilinmektedir. *C. neoformans* gibi bazı mikroorganizmaların çözünebilir kapsüller polisakkarit bileşenleri sitokin üretimi ve lökosit migrasyonu üzerindeki immünomodülatör özellikleri ile virülansa katkıda bulunabilmektedirler (4,10,29,30).

Tutunma ve Yerleşmede Rol Alan Bakteriyel Virülans Faktörleri

Patojenin konak yüzeylerine bağlanması konak-patojen etkileşimindeki önemli bir basamaktır. Bakteriler deri, oral kavite, nazofarenks, ürogenital sistem mukozası gibi yüzeyel yapılara veya lenfoid doku, mide ve bağırsak epiteli, alveolar hücreler, endotelial doku gibi daha derinde bulunan dokulara bağlanır. Konağın doğal bağışıklık mekanizmalarından siliyer epitelyal bariyer ve mukus üretimi bakterilerin mukozal yüzeylere kolonizasyonunu önler. Örneğin, sindirim kanalı mukozal hücreleri aracılığı ile mukus salgılanması ve bağırsak peristaltik hareketleri ile patojen bakterilerin yerleşmesi önlenir. Solunum yolundaki siliyer epitel hücreleri de benzer bir işlev görür. Doğal bağışıklık mekanizmalarına rağmen vücudun bu tür bölgelerinde enfeksiyon oluşturabilmek için bakterilerin epitele tutunması ve çoğalması gerekir. Bu nedenle özellikle mukozal bir yüzeye sınırlı enfeksiyon yapan patojenik

bakterilerin mukozal yüzeylere bağlanması kritik bir basamaktır. Bakterilerin konak hücreye tutunmasında rol alan virülans faktörleri kolonizasyon faktörleri olarak tanımlanır. Kolonizasyon faktörleri bakterilerin virülans mekanizmalarının önemli bir bölümünü oluşturur. Kolonizasyon faktörleri birçok bakteriyel patojen tarafından üretilir. Bakterilerin yüzeyinden çıkan polimerik saç benzeri organel olan pili (fimbriya), bakterilerin konak hücrelere bağlanmasında rol alan en önemli yapıdır (10,31,32).

Çoğu bakterinin hedef konak hücreye ve yeni vücut bölgelerine ulaşmasında önemli özelliklerinden biri de hareketli olmasıdır. Herhangi bir vücut bölgesine ulaşan, tutunan ve çoğalmaya başlayan bakterilerin buldukları ortamda yerleşmeleri ve canlılıklarını sürdürmeleri için besinden zengin uygun bir atmosfer ortamı ve ortak bir mikro çevre oluşturmaları gerekir. Çoğu bakteri grubu yüksek düzeyde organize olarak topluluk halinde yaşama eğilimindedir. Çoğunluğu algılama olarak tanımlanan Quorum Sensing (QS) sistemi ve biyofilm oluşturma özellikleri de bakterilerin topluluk halinde ortak bir mikroçevrede canlılıklarını sürdürmek için kullandıkları önemli virülans özellikleridir.

Hareket

Hareketlilik (Motilite) hem bakteri hem de parazitlerde virülans ile ilişkili karmaşık bir özelliktir. Bilinen bakteri türlerinin yaklaşık %80'i hareketlidir. Hareket yeteneği mikroorganizmaların yeni ortamlara uyum sağlaması için kritik öneme sahiptir. Bakteri hücreleri, flagella adı verilen özel organeller aracılığıyla hareket ederler (4). Bakterilerde hareket fizyolojisi, flagellaların işleyişi ve flagella ekspresyonun kontrolü bakterilerin bulunduğu dış ortam koşullarından etkilenir. Ortamdaki D-glukoz, sıcaklık, tuz konsantrasyonları, karbonhidratlar, düşük moleküler ağırlıklı alkollerin varlığı ve pH bakterilerde flagella ekspresyonu üzerine etki eder (33). Hücre içi boşluklarda birçok mikroorganizma ilerleyebilmek için konak aktininden yararlanır ve bu tip hareket aktin bazlı hareketlilik olarak tanımlanır. *Shigella* spp., *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*) ve *Rickettsiae* spp. gibi çeşitli hücre içi patojenlerin hareketi aktin bazlı hareketlidir. Bakteriler gibi bazı protozoalar da hareket için flagellaları kullanırken, amipler yalancı ayakları (psödopodia) aracılığıyla hareket ederler. Bazı protozoalar yüzey adezinin translokasyonuna bağlı bir miyozin-aktin hareketinden kaynaklanan ve kayma motilitesi olarak adlandırılan özel bir hareket biçimi gösterirler. Mantarlar özel bir hareket yeteneğine sahip değildir; ancak hifal büyüme yeteneğine sahiptir. Virüslerin genellikle kendiliğinden başlatılan hareket yeteneğine sahip olmadıkları düşünülse de vaccinia virüsü için aktin temelli hareketlilik tanımlanmıştır (4,34,35).

Adezinler

Bakteriyel adezyon enfeksiyonun ilk basamağıdır ve bakterilerin konakçı hücrelere tropizmini belirleyebilir. Adezyon hücre dışı bakteriler için konakta kalıcılığı kolaylaştıran çok önemli bir basamaktır. Hücre içi bakteriler için de konak hücresinde kalıcı olmadan önceki ilk önemli basamaktır (32). Adezinler olarak adlandırılan mikrobiyal adezyon faktörleri bağışıklık sisteminin savunmasını önlemek, mukus bariyerini kırmak ve epitel hücrelerine girmek için bakteriler tarafından kullanılan en önemli virülans faktörlerinden biridir. Başlangıçta bakterilerin adezinler ile konak hücrelerine yapışmasının sadece bir bölgeyi kolonize etmek ve konağın mukozal salgıları ve peristaltizmine bağlı klirensinden korunmayı sağlayan bir araç olduğu düşünülmüştür. Ancak zaman içinde bakteriyel adezinlerin doğal immün reseptörleri etkileyerek pro-veya anti-enflamatuvar olayları artırabilen bir dizi sinyal olayına yol açtığı ortaya çıkmıştır (36).

Adezinlerin yapısı ve işlevi büyük ölçüde patojenin Gram pozitif veya Gram negatif hücre duvarı veya kapsül gibi hücre yüzeyinin yapısına bağlıdır. Bu nedenle adezinlerin molekül yapısı proteinleri, polisakaritleri ve bakteriyel hücre duvarının diğer bileşenlerini içerebilir. Gram negatif adezinler LPS'lerden ibaret olabilirler veya peptidoglikan tabakasını, periplazmik boşluğu ve dış membranı kapsayabilirler. Gram negatif bakterilerde fimbriyal adhezinler ilk tanımlanan adezinler olmakla birlikte, yıllar içinde yüzeye bağlanan çok sayıda monomerik yapışkan protein adezin olarak tanımlanmıştır. Konak hücreye adhezinler ile bağlanma konak hücre reseptörleri aracılığı ile gerçekleştirilir. Adezinin konak hücre reseptörlerine bağlanması morfoloji değişikliklerine, immün aktivasyona ve apoptoza yol açabilen hücre içi sinyal yollarını da tetikler (20,36).

Protein yapıdaki adezinler fimbriyal ve fimbriyal olmayan (afimbriyal) olmak üzere iki gruba ayrılır.

Fimbriyal Adezinler

Fimbriyalar bakteri yüzeyinden saç benzeri yapılar olarak çıkıntı yapan ve sarmal bir silindir şeklinde görünen homopolimerik veya heteropolimerik protein yapıda uzantılardır. Fimbriyalar aynı zamanda pili olarak da bilinir (10,20,36,37). Pili, bakteriyel konjugasyon sırasında genetik materyalin aktarılması için kullanılabilirdiğinden, "fimbriya" terimi, daha sık olarak bir yüzeye bakteri bağlama işlevini gösteren "pili" kavramını tanımlamak için kullanılır. Başlangıçta sadece *Escherichia coli* (E. coli) gibi Gram negatif bakterilerde tanımlanan bu filamentli yüzey yapılar bakteri dış zarına tutturulmuştur (37). Fimbriyal adezinler pilin adı verilen alt ünitelerden oluşur. Major pilin fimbriyal adezinlerin esas yapısını oluştururken, fimbriyal adezin-

lerin minör proteinleri konak hücre reseptörünü tanıyan uç kısım ile fimbriyayı hücre duvarına bağlayan taban kısmını oluşturur (12).

Gram negatif bakterilerin fimbriyal adezinleri yapı, oluşum ve hücre dışına salgılanma mekanizmalarına göre; şaperon /eşlikçi sekresyon yolağı ile oluşan tip 1 ve P pili (piyelonefrit ile ilişkili pilus), tip IV, agregatif curli fimbriyal adezinler ve trimerik ototransporter adezinler olarak sınıflandırılmaktadır (36,38).

Şaperon/eşlikçi (usher) fimbriyalar Gram negatif bakterilerde tanımlanmış önemli adezinlerdir. Bu tip fimbriyalar şaperon ve eşlikçi proteinler aracılığı ile önce periplazmaya daha sonrada bakteri yüzeyine doğru taşınarak oluşturulurlar. Şaperon/eşlikçi fimbriya oluşumu; SecA / Y yolu ile sitoplazmik membran boyunca yapısal olarak tamamlanmamış fimbriya alt birimlerinin salgılanmasını, bir periplazmik şaperon ile etkileşimle fimbriya alt birimlerinin katlanmasını ve fimbriya alt birimlerinin bir dış zar eşlikçi proteini aracılığı ile polimerizasyonunu içerir. Şaperon periplazmik boşlukta fimbriyal yapıların alt ünitelerinin stabilizasyonunda ve konformasyonel değişiminde rol alırken, dış membranda yer alan eşlikçi protein ise fimbriya alt ünitelerinin dış membrandan geçirilmesinde ve polimerizasyonunda rol alır. Bakteri hücresi dış membrandan geçen ve polimerize olan alt üniteler bakteri hücresi dışına uzanan fimbriyal yapıyı oluşturur. E. coli Tip 1 ve P fimbriyaları şaperon/eşlikçi (usher) sekresyon yolağı aracılığı ile oluşan adezinlerdir (12,36). P pili ve FimH tip 1 fimbriyalar glikolipidlere ve glikoproteinlere bağlanma özelliklerine göre farklı konak hücre yüzey reseptörlerine bağlanır. Konakçı hücre yüzeyleri üzerinde özgül reseptörlerin varlığı patojenlerin fimbriya aracılı bağlanma ve hastalık tropizmini belirler (20).

Tip IV fimbriyal adezinler *Pseudomonas* spp., patojen *Neisseria*, *Vibrio cholerae* (*V. cholerae*) ve enteropatojenik *E. coli* (EPEC) gibi Gram negatif bakterilerde bulunur. Tip IV fimbriyalar plazma membranına bağlı bir şekilde oluşur. Fimbriyal alt birimler bir kanal aracılığı ile dış mebrandan geçerek hücre duvarının dış yüzeyine yerleşir. Tip IV fimbriyal adezinlerin en karakteristik özelliği pilus ucu konak hedef hücrelerine bağlı iken bakteriyel hücre tarafından geri çekilebilmesidir. Bu özelliği pilus retraksiyonu olarak tanımlanır. Tip IV fimbriyal bakteri adezyonu yanı sıra pilus retraksiyonu özelliği ile mukozal epitel hücreleri gibi yarı katı ortamlarda bakterilerin hareketinde de rol alırlar. *V. cholerae* Tip IV fimbriyal adezini adezyon işlevi yanında kolera toksininin ekspresyonunda da rol alır. Bu özelliği nedeniyle *V. cholerae* Tip IV fimbriyal adezini "toxin-coregulated pilus (TCP)" olarak adlandırılmıştır (12,36).

Curli fimbriyalar *Escherichia* spp ve *Salmonella* spp gibi bazı Enterobacteriaceae üyelerinin dış yüzeylerinde eksprese edilen yeni bir fimbriyal adezin türü olarak tanımlanmıştır. Curli fimbriyalar yapışma yanısıra biyofilm oluşumu ve konakçı pro-enflamatuvar yanıtının oluşumunda da rol alır (36,38).

Trimerik ototransporter fimbriyal adezinler bakteri yüzeyinde oldukça stabil trimerler oluşturma yeteneğine sahip adezinlerdir. Bu adezinler trimerizasyonlarına bağlı ortak bir salgılama mekanizması ile karakterizedirler. *Yersinia enterocolitica* (Y. enterocolitica), *N. meningitidis* ve *H. influenzae* gibi bazı bakterilerin yüzeyinde oldukça kararlı trimerler oluşturan Sec bağımlı salgılama mekanizması ile karakterize trimerik adezinler vardır (36).

Gram pozitif bakterilerde pili ilk kez *Corynebacterium renale*'de tanımlanmıştır. Son yıllarda *Corynebacterium diphtheriae* (C. diphtheriae), *Streptococcus agalactiae* (S. agalactiae), *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Enterococcus faecalis* (E. faecalis) ve *Actinomyces naeslundii* (A. naeslundii) gibi diğer bazı Gram pozitif bakterilerde de pili gösterilmiştir (20,36,37). Gram pozitif bakterilerde hücre içinde sentezlenen protein yapısındaki fimbriyal adezinlerin oluşumunda ve hücre yüzeyine yerleşmesinde sortaz adı verilen enzimler görev alır. Bu nedenle bu adezinler sortaz aracılı adezinler olarak da tanımlanmaktadır. Sortazlar LPXTG amino asitlerini veya varyantlarını içeren bir karboksil terminal hücre duvarı ayırma sinyaline sahip proteinleri tanımaktadır (12,20,36,37). Sortazlar karboksil terminal hücre duvarı ayırma sinyali ve değişken substratlarına göre sınıflandırılmıştır. *Staphylococcus aureus* (S. aureus)'ta tanımlanmış olan sınıf A (SrtA), demir alımında rol oynayan sınıf B (SrtB), fimbriya ataşmanında rol alan sınıf C (SrtC) ve spor oluşturuvcu bakterilerde rol alan sınıf D (SrtD) olmak üzere dört ana sortaz sınıfı tanımlanmıştır (20). S. agalactiae'daki Gbs pili, S. pyogenes'deki Spy pili, S. pneumoniae'daki Rrg pili ve E. faecalis'deki Ebp pililer de sortaz bağımlı adezinlerdir (36).

Afimbriyal Adezinler

Bakteriyel patojenlerin birçoğu tutunmada rol alan ancak fimbriyal yapıda olmayan çok sayıda monomerik veya oligomerik protein yapısında adezinler bulundurlar. Afimbriyal adheziner olarak tanımlanan bu yapılar; spesifik konakçı hücre reseptörlerine, mukozal tabaka içindeki glikozile müssinlere, hücre dışı matris bileşenlerine ve belirli bir şekilde çözünebilir bazı konakçı proteinlerine bağlanma kapasitesine sahiptir. Afimbriyal adezinler; ototransporter adezinler, dış membran adezinleri ve tip I salgılama sistemi (T1SS) adezinleri olarak sınıflandırılmaktadır (38). Afimbriyal adezinlerin bulunduğu konakçı hücre reseptörleri; genellikle karsinoembriyonik antiijen ile ilişkili hücre adezyon molekülleri (CEACAMs) ve farklılaşma kümesi proteinleri (CD) dahil olmak üzere glikozile edilmiş integral membran proteinleri olan kaderinler, integrinler ve selektinlerdir. Afimbriyal adezinler kollajen, laminin, elastin, proteoglikanlar, hiyalüronan, vitronektin, fibrinojen ve özellikle fibronektin gibi hücre dışı matrisin bileşenleri de dahil olmak üzere konak hücre yüzeylerindeki birçok farklı yapıyı tanıır. Gram negatif bakterilerden üropatojenik E. coli (UPEC) ve difüz adezif

E. coli (DAE) suşlarının Afa/Dr adezinleri şaperon eşlikçi sekresyon yolu ile salgılanan afimbriyal adezinlerdendir. *S. aureus* ve *S. pyogenes* gibi Gram pozitif patojenler tip I ve tip IV kollajenler, elastin, fibronektin, proteoglikanlar ve laminin gibi hücre dışı matriks bileşenlerine bağlanmak için "adeziv matriks moleküllerini tanıyan mikrobiyal yüzey bileşeni" (Microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules (MSCRAMM)) proteinlerini afimbriyal adezin olarak kullanır (7,20,36,38,39).

İnvazyon ve İnvazinler

Çoğu patojenin konakçı hücrelere girişi fagositoz yolu ile olur ve genellikle hücrede bir hasarla sonuçlanır. Bazı bakteriyel patojenler fagositik hücreler içine fagositoz mekanizmaları ile giriş yapmaz. Bu tip bakteriyel patojenler aktif olarak invazyon ve hücre içi çoğalma yeteneğine sahiptir. Bakteriyel invazyon altta yatan normal konakçı hücre fonksiyonlarına dayanan aktif bir olaydır. Aktin filamentler ve mikrotübüller gibi konak hücre iskelet bileşenleri bakterilerin hücre içine girişinde rol alırlar. Hücreye girişin ardından bakteriler konak hücre içinde bir vakuolün içine yerleşirler. Hücre içine invaze olan bakteriler oluşturdukları patoloji ve hayatta kalma stratejisine bağlı olarak bu vakuolden kaçabilir ya da vakuol içinde çoğalmaya devam edebilirler (7,40).

Mukozal epitelyal hücreler veya endotelial hücreler gibi fagositik olmayan hücreleri invazyon yeteneği patojenleri antikor aracılı opsonofagositoz ve kompleman aracılı lizis gibi konakçı savunma sistemlerinden korur. Ökaryotik hücreleri istila etmek için bakterilerin kullandıkları bazı invazyon mekanizmaları bilinmektedir; ancak çoğu durumda invazyona aracılık eden spesifik bakteriyel yüzey faktörleri bilinmemektedir. Konak hücreye invazyonda çoğu zaman tek bir mekanizma yerine çoklu gen ürünleri tarafından düzenlenen mekanizmalar rol almaktadır. Rickettsia ve Chlamydia türleri gibi bazı invaziv bakteriler zorunlu hücre içi patojenlerdir. Mycobacterium tuberculosis (*M. tuberculosis*) ve Legionella pneumophila (*L. pneumophila*) gibi bazı patojenler konakçı hücre mekanizmalarını kullanarak kendilerini makrofaj içine pasif olarak fagosite ettirerek çoğalırlar. Enteroinvaziv *E. coli* (EIEC), Shigella spp., Francisella spp., Legionella spp., Listeria spp., Mycobacterium spp., Neisseria spp., Nocardia spp., Salmonella spp. ve Yersinia spp. dahil olmak üzere çoğu patojen fakültatif olarak hücre içine invaze olan patojenlerdir. Bakterilerde invazyona neden olan ve invazyonda rol alan efektör moleküller invazin olarak adlandırılmaktadır (7,20). Yersinia enterocolitica (*Y. enterocolitica*) Inv proteinleri, Listeria monocytogenes (*L. monocytogenes*) internalin A ve B proteinleri, Salmonella türlerinin SopE, SopE2, SopB proteinleri, Shigella türlerindeki IpaA-D proteinleri önemli bakteriyel invazinlerdir. Ayrıca bazı bakterilerin salgıladıkları hyalüridiaz, lipaz, nükleaz ve elastaz ile Streptokoklar tarafından salgılanan streptokinaz ve Stafikokoklar tara-

Tablo 2: Bazı bakterilerin invazin molekülleri ve konak reseptörleri (40)		
Bakteri	Bakteriyel invazin	Konak reseptörü
Yersinia spp	İnvazin	β 1 integrinler
	YadA	α 1, β 1 integrinler
	Ail	Bilinmiyor
Listeria monocytogenes	Internalin A (InIA)	E-cadherin
Shigella flexneri	IpaB-D	
Salmonella typhimurium	SipB-D	Bilinmiyor
Enteropathogenic E. coli	İnvazin	Hp90

findan salgılanan stafilokinaz enzimleri konak hücreye invazyonda rol alan yapılarıdır (**Tablo 2**) (12,37).

Quorum Sensing (QS)-Çoğunluğu Algılama

Bazı bakteri türlerinde bazı genlerin ekspresyonu bakteri tarafından üretilen çeşitli kimyasal oto-indükleyci moleküllerin aracılık ettiği hücre yoğunluğuna bağlı bir sinyalizasyon sistemi aracılığı ile gerçekleşir. Hücreler arası iletişim, ya da çoğunluğu algılama olarak tanımlanmış olan QS ilk olarak bir deniz bakterisi olan Vibrio fischeri’de I biyolümünesans genlerinin ekspresyonunu düzenleyen lux sistemi olarak tanımlanmıştır. QS daha sonra birçok Gram negatif ve Gram pozitif bakteride tanımlanmıştır. Bakteriler sinyal olarak hareket eden küçük difüze moleküller üreterek iletişim kurabilirler (41–43). Bu moleküller, oto-uyaranlar olarak adlandırılmıştır. Sinyaller zarlardan yayılabildiğinden hücreler içindeki konsantrasyonları çevredeki yoğunluğu yansıtır. QS en az 4 aşamada gerçekleşir (44).

1. Küçük biyokimyasal sinyal moleküllerinin bakteri hücresi tarafından üretilmesi
2. Sinyal moleküllerinin aktif veya pasif olarak çevreye salınması
3. Sinyal moleküllerinin bir eşik konsantrasyonunu aştığında spesifik reseptörler tarafından tanınması
4. Gen regülasyonunda değişikliklerin oluşması

Bakteri yoğunluğu kritik bir konsantrasyona ulaştığında sinyal molekülleri bakteri hücresi içindeki reseptörlere bağlanır ve aktive olur. Bu reseptörler daha sonra özel koşul altında bakteriyel davranışları aktive etmek için gen ekspresyonunu değiştirebilir. Bakteriyel QS sistemleri bakteriyel toplulukların besin maddelerine ve daha elverişli çevre nişlerine erişimini arttırırken aynı zamanda rakip bakterilere ve çevresel

streslere karşı bakteri topluluğunun korunmasını da sağlamaktadır. Simbiyotik yaşam, virülansın düzenlenmesi, konjugatif plazmidlerin transferi, sporülasyon, antimikrobiyal peptit sentezi ve biyofilm oluşumu QS ile düzenlenen hücresel süreçler arasındadır. Gram pozitif bakterilerde QS sistemlerinin sinyal molekülleri feromonlar denilen peptitler iken, gram negatif bakterilerde kendi kendini uyaran (oto-uyaran) küçük moleküllerdir. Oto-uyaranlar LuxI-tipinde oto-uyaran sentaz ve LuxR-tipinde transkripsiyonel aktive edici protein (R-protein) ile sentezlenirler. Gram negatif bakterilerde tanımlanmış oto-uyaranlar açıl homoserin lakton (AHL) yapıdadır ve birbirlerinden açıl yan zincir uzunlukları ve içerikleriyle ayrılırlar (41,42,44,45).

Staphylococcus aureus gibi bazı Gram-pozitif bakterilerde ve *Enterobacteriaceae* üyesi *E. coli* gibi Gram negatif bakterilerde de gen ekspresyonunu kontrol etmek için QS sistemlerinin kullanıldığı bilinmektedir. Ancak QS sisteminin en çok çalışıldığı bakterilerden biri *P. aeruginosa*'dır (42). *P. aeruginosa* fırsatçı bir patojendir, nozokomiyal enfeksiyonlar ve ciddi yanık enfeksiyonları ile ilişkilidir. Kistik Fibrozis (KF) hastalarında kronik akciğer enfeksiyonlarında en önemli ölüm nedenidir. *P. aeruginosa* aynı zamanda hastanede yatan hastalarda ventilasyonla ilişkili pnömونيye neden olan en yaygın patojenlerden biridir (46,47). *P. aeruginosa*'da, QS sinyal üretimini ve virülans ekspresyonunu temel olarak koordine eden genler *las*, *rhl* ve *pq* genleridir. *P. aeruginosa*'nın QS sinyal molekülleri; N-3-okso-dodekanoil-L-homoserin lakton (C12-HSL), N-butil-L-homoserin lakton (C4-HSL) ve 4-kinolon'dur. Bu sinyaller önemli seviyelere ulaştığında düzenleyici genlerini aktive eder ve virülans faktörlerinin transkripsiyonunu sağlar. QS sinyalleri *P. aeruginosa*'da virülans faktörlerinin salınımını ve enfeksiyon sırasında biyofilmin oluşumunu düzenlemektedir (42,45–48).

QS sisteminin farmakolojik inhibisyonu tedavi yaklaşımında önemli bir hedefdir. *P. aeruginosa* enfeksiyonu bulunan kistik fibroz hastalarında, yüksek bakteriyel hücre yoğunluğu veya sınırlı difüzyon ortamları olan kronik akciğer enfeksiyonlarında ve kronik yara enfeksiyonu olan hastalarda QS sisteminin inhibisyonuna yönelik tedavi yaklaşımları üzerinde çalışılmaktadır (44). QS inhibitörleri *P. aeruginosa* gibi bazı önemli bakteriyel patojenlere karşı önemli bir tedavi yaklaşımı olabilir. *Rhl* ve *las* sistemlerinin deneysel olarak inaktivasyonunun yanık ve pnömönik hayvan modellerinde psödomonal virülansda belirgin azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (49). Bir efflux inhibitörü olan fenilalanin arginil beta-naftilamid (PAbN) *P. aeruginosa* izolatlarının QS mekanizmalarını önemli ölçüde bloke ederek ve *P. aeruginosa* izolatlarını daha az virülan hale getirmektedir (48,50).

Biyofilm Yapımı

Mikroorganizmaların da zengin ve çeşitli sosyal yaşamları olduğu bilinmektedir. Bir yüzeye tutunan bazı mikroorganizmalar yüksek düzeyde organize olarak topluluk

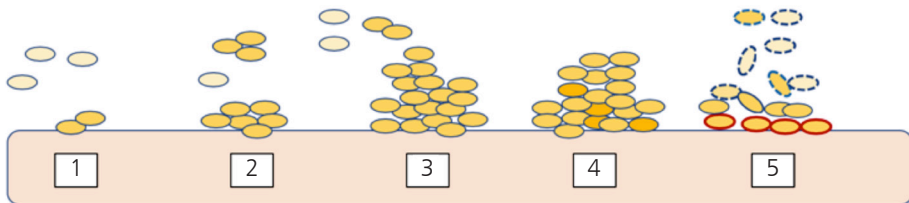
halinde yaşama eğilimindedirler. Birçok durumda mikroorganizmalar konakçı hücre immün yanıtı, konakçı sitemlerde yerleşik mikrobiyota, ortamdaki antimikrobiyal bileşiklerin varlığı, besin kısıtlanması, ortam pH'sı, karbon kaynağı ve ozmalarite gibi genellikle çevresel stres koşullarına karşı yeni yaşam formları geliştirir. Biyofilm mikroorganizmaların oluşturduğu bu birlikte yaşam formlarından biridir. Biyofilm oluşumu hücre yüzey moleküllerinin ve virülans faktörlerin ifadenmesini değiştirerek mikroorganizmaları olumsuz çevre koşullarına karşı hazır duruma getirmektedir. Bakterilerin oluşturduğu bu birlikte yaşam toplulukları polisakaritler, nükleik asitler, lipitler ve proteinlerden meydana gelebilen hücre dışı polimerik maddeler (EPS) ile kaplıdır. EPS bakterileri birbirine ve bir biyofilmdeki katı substratlara yapıştıran yapışkan matrisi oluşturan temel yapıdır (47,51–55). EPS biyofilmin hacminin çoğunluğunu (%50–90) oluşturur. EPS akan su gibi mekanik kuvvetlere direnerek ve antibiyotikler gibi bazı kimyasalların etkisini azaltarak topluluğa fiziksel ve kimyasal dayanıklılık kazandırır (47,53,55). Bir biyofilm yapısı içinde polimerik madde üreten ve üretmeyen bakteriyel topluluklar bir arada bulunabilir. Polimerik madde üreten ve üretmeyen karışık bir biyofilm topluluğunda polimer üretenler avantaj kazanırlar, çünkü polimerler topluluk içindeki bakterilerin yukarı itilmesine ve daha yüksek konsantrasyonlarda besin maddelerine ulaşmalarına olanak sağlar. Biyofilm yapısı içinde yer alan polimer üreten ve üretmeyen bakteri toplulukları arasında aslında rekabetçi bir kontrol mekanizmasının olduğu söylenebilir. Topluluk içindeki bakteriler arasında ilk bakışta bir iş birliği olarak algılanabilecek biyofilm oluşumu aslında bireysel yaşama tutunma içgüdüünün sonucudur (56).

Biyofilm oluşumu bakterilerin biraraya gelerek topluluk oluşturdukları rastgele bir olay değildir. Bakteriler biyofilm oluşturmak için çeşitli sinyal mekanizmaları kullanırlar. Bakteriler oto-uyaran olarak işlev gören bazı sinyal molekülleri sentezleyerek çevresinde bulunan aynı türden diğer bakterilerin yoğunluğunu algılayabilir. Çoğunluğu algılama olarak tanımlanmış olan QS sistemi aracılığı ile bakteriler gen ekspresyonunu değiştirerek bakteri topluluğu içinde koordineli biçimde davranma ve yaşama biçimi oluştururlar. Biyofilm oluşumu QS sinyalleri aracılığı ile düzenlenen bakteriyel davranış biçimlerinden biridir. Biyofilm oluşumu tutunma, yapışma, mikrobiyofilm, olgun biyofilm ve kopma/ayrılma basamaklarıyla gerçekleşir. Birinci aşama: Bakteriyel hücrelerin yüzeye geri dönebilir şekilde yapışması/bağlanması, ikinci aşama: EPS oluşumunun aracılık ettiği kısmen geri dönüşümsüz yapışma, üçüncü aşama: mikro kolonilerin oluşumu ve biyofilm olgunlaşmasının başlangıcı, dördüncü aşama: kanallarla kümelenmiş hücreleri içeren, su, besin ve atıkların taşınmasına izin veren kümeler arasında kanallar bulunan üç boyutlu bir yapıya sahip olgun biyofilm oluşumu, beşinci aşama: hücrelerin olgun biyofilmden ayrılması, dağılması, persistan kolonilerin kalması ve yeni biyofilm oluşumunun başlamasıdır. Biyofilm

oluşturmanın birkaç avantajı vardır: Birincisi; antimikrobiyal bileşiklere, pH ve oksijen gibi kimyasal streslere, basınç, ısı ve donma gibi fiziksel streslere karşı bakteriyel koruma sağlar. İkincisi; polimerik matriks suyun bağlanmasını artırır ve bakteriyel hücrelerin dehidrasyonunu azaltır. Üçüncüsü; biyofilm oluşumu içinde aynı mikro çevreyi paylaşan mikroorganizmaların besin, metabolit ve genetik materyal değiş tokuş edebilmesini sağlar. Hücre bölünmesi olgun bir biyofilimde nadir görülür. Enerji ekzopolisakkaritleri üretmek için kullanılır (**Şekil 2**) (41,51–58).

Konakçı yanıtı biyofilm enfeksiyonlarının oluşumu ve seyri üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Biyofilm oluşumuna yabancı cisimlerin katılımının olması veya olmamasına ve etkilenen organların çeşitliliğindeki farklılıklara göre bağışık yanıtın etkisi büyük ölçüde değişiklik gösterir. Biyofilmin kalıcı ve kronik doğası nedeniyle konak bağışık yanıtının her iki kolu (doğal ve kazanılmış bağışık yanıt) biyofilm oluşturan patojeni tamamen ortadan kaldıramasa da sinerji içinde yanıt oluştururlar. Biyofilm ilişkili enfeksiyonlarda konak bağışık yanıtı her zaman başarılı olamayabilir. Biyofilm oluşumunun bulunduğu konak dokuda patojene özgü çeşitli virülans faktörlerine ek olarak, bağışık yanıtın sonucu olarak enflamatuvar hücrelerden salınan çeşitli enzimler, serbest oksijen radikalleri, konakçı hücre elastazı ve proteazı aracılığı ile konak hücrede bağışık yanıtın aracılık ettiği bir doku hasarı da gelişir. Biyofilm oluşturan bakterilerin çeşitli antijenik yapılarına karşı antikor sentezlenir. Bu antikorlar aracılığı ile oluşan immün kompleksler de kompleman sistemini ve fagositer hücreleri aktive ederek immün kompleks aracılı doku hasarına katkıda bulunur (58).

Koagülaz negatif stafilokok ve *Candida albicans* (*C. albicans*) gibi bazı kommen-sal mikroorganizmaların protez cihazlarını ve kateterleri enfekte etme yetenekleri biyofilm oluşumuyla ilişkilidir. Biyofilm oluşturan diğer önemli bakteriler *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Enterococcus* spp. *K. Pneumoniae*'dir. Biyofilm oluşumu kistik fibroz hastalarındaki *P. aeruginosa* akciğer enfeksiyonlarının ve patojenik *E. coli*'nin neden olduğu tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarının patogeneğinde önemli rol oynar. Diğer bir yaygın biyofilimle ilişkili enfeksiyon *H. influenzae*, *S. pneumoniae* ve *M. catarrhalis* gibi bazı patojenlerin neden olduğu otitis mediadır (54,55).



Şekil 2: Biyofilm oluşum basamakları: 1- Planktonik bakteriler ve tutunma, 2- Yapışma ve mikrokoloniler, 3- Biyofilm olgunlaşması, 4- Olgun biyofilm, 5- Biyofilimden ayrılma ve persistan koloniler.

Bakteriyel Virülansta Rol Alan Sekresyon Sistemleri

Salgılanan veya bakteri yüzeyinde yer alan bakteriyel proteinler bakteri-konakçı etkileşiminde merkezi rol oynamaktadır. Bakteri sitoplazmasında sentezlenen ve virülansta rol alan protein yapısındaki moleküllerin işlev görebilmesi için hücre yüzeyine veya hücre dışı ortama taşınması gerekmektedir. Patojen bakteriler virülansta rol alan toksin ve enzim gibi virülans faktörlerini sitoplazmadan hücre yüzeyine veya hücre dışı ortama sekrete ederek etki ederler. Gram negatif ve Gram pozitif bakterilerin protein sekresyonunda rol alan sistemlerine “Sekresyon sistemleri (SS)” denilmektedir.

Bakteriyel sekresyon sistemleri virülans için gerekli olan mikrobiyal efektör proteinlerin salgılanmasından sorumludur. Bakteriyel sitoplazmik bölmeden hücrenin diğer bölümlerine, özellikle sitoplazmik membrana veya membran dışına sekresyon gerçekleştiren farklı sistemler vardır. Sitoplazmik membran boyunca proteinleri iletmek için tüm bakteri türlerinde bulunan 1-Genel sekresyon (Sec) sistemi, 2-Twin arginin translokasyon (Tat) sistemi ve 3- Membran proteinleri sitoplazmik zara tuturan Yid C insertaz sistemi olmak üzere üç ortak SS tanımlanmıştır. Sec sistemi protein translasyonu ile eş zamanlı veya translasyon sonrası henüz katlanmasını tamamlamamış proteinleri sitoplazmik zara iletir. Sec sistemi ile salgılanacak proteinler amino ucunda 15–26 amino asitten oluşan bir öncü sinyal taşır. Tat sistemi ile salgılanacak proteinlerin amino ucunda da Tat sinyal dizisi bulunur. Yid C insertaz sistemi ise genellikle Sec sistemi ile iş birliği içinde çalışır. Sec ve Tat yolları en çok korunan protein sekresyonu mekanizmalarıdır. Sec ve Tat yolları tarafından taşınan proteinlerin çoğu hücrede periplazmaya veya iç zara verilir. Gram negatif bakterilerde Sec veya Tat yolu ile hücrenin periplazmasına veya sitoplazmik membrana verilen proteinler bu bölmelerde kalabilir veya başka bir salgılama sistemi yardımıyla hücrenin dışına taşınabilirler. Sec ve Tat sistemlerinin ortak birkaç özellikleri olsa da bu sistemler proteinleri farklı mekanizmalarla taşırlar (11,59). Bazı proteinler iki aşamalı bir mekanizma ile salgılanır. Bu proteinler iç zara ya Sec ya da Tat sekresyon yolları yardımıyla çaprazlar ve daha sonra bir ikinci salgılama sistemi kullanarak dış zara boyunca taşırlar. Tip 2 Sekresyon Sistemleri (T2SS) ve Tip 5 Sekresyon Sistemleri (T5SS) proteinleri bu şekilde salgılar. Gram negatif bakterilerden *V. cholerae*, *K. pneumoniae* ve *Y. enterocolitica* sitoplazmik zar boyunca virülans faktörlerini aktarmak için Sec-bağımlı sekresyon sistemlerini kullanırlar. Bazı Gram negatif protein salgılama sistemleri substratlarını tek adımlı Sec veya Tat bağımsız bir süreçle bakteriyel membranlar boyunca taşırlar. Tip 1 Sekresyon Sistemi (T1SS), Tip 3 Sekresyon sistemi (T3SS), Tip 4 Sekresyon Sistemi (T4SS) ve Tip 6 Sekresyon Sistemleri (T6SS) bu tip mekanizma kullanan sekresyon sistemleridir. Bu salgılama sistemlerinden T3SS, T4SS ve T6SS salgılanan proteinleri doğrudan bir hedef hücrenin sitozolüne iletebilir

Gram pozitif bakteriler de Tat ve Sec sekresyon sistemlerini kullanarak membran boyunca proteinleri salgılayabilirler. Gram-negatif bakterilerin aksine, birçok Gram pozitif bakteri SecA2 olarak adlandırılan daha küçük bir protein alt kümesini sekresyon sistemi olarak kullanır. Bazı Gram pozitif bakterilerin enjektazomlar olarak adlandırılan özel salgı mekanizmalarını kullanabildiği belirtilmektedir. Gram-pozitif bakteriler sitoplazmik zar boyunca salgıyı takiben proteinleri hücre duvarına kovalent olarak bağlayan sortazlar adı verilen bir enzim sınıfını kodlar. Bazı Gram-pozitif bakteriler ise belirli proteinleri sitoplazmik zar boyunca ve potansiyel olarak hücre duvarı boyunca dışa aktarmak için ayrı bir sekresyon sistemi kullanırlar (11).

Bakteriyel virülansla rol alan sekresyon sistemleri 7 sınıfa ayrılmıştır Tip1'den Tip5'e kadar sınıflandırılmış olan sekresyon sistemlerinin rolleri iyi bilinmektedir. Tip 6 ve Tip 7 sekresyon sistemleri ise son yıllarda tanımlanmıştır (4,20,59,60).

T1SS: Çeşitli boyutlardaki bakteriyel proteinlerin ve belirli toksinlerin Gram-negatif bakterilerin hücre zarı boyunca geçişini kolaylaştıran basit üçlü bir sistemdir. Bu sekresyon sistemi sitoplazmik iç zar, periplazmik aralık ve sitoplazmik dış zarı geçen üçlü bir protein kompleksinden oluşur. T1SS ATP bağlayıcı kaset (ABC) taşıyıcı, dış membranda kanal oluşturan ve iç ve dış zardaki kanalları birleştiren membran füzyon proteini olmak üzere üç yapıdan oluşan bir sistemdir. Sekrete edilecek protein içerdiği sinyal dizisi ile ABC taşıyıcısına bağlanır ve oluşan kanaldan membran füzyon proteini aracılığı ile hücre dışına sekrete edilir (4,20,59,61). En iyi araştırılan T1SS E. coli'deki hemolizin salgılama sistemidir. RTX (tekrarlanan arginin, treonin motifi içeren toksinler) protein ailesi, hücre yüzey tabakası proteinleri, proteazlar, lipazlar, bakteriosinler ve hem-edinim proteinlerine ait olan sitotoksinler T1SS ile salgılanır (61). B. pertussis pertussis toksini PTx, adenilat siklaz toksin CyaA gibi ekzotoksinler, üropatojenik E. coli (UPEC) hemolizini HlyA, V. cholerae RtxA toksini gibi RTX toksinleri, S. enterica adhezinleri gibi bazı adezinler ve P. aeruginosa AprA proteazı gibi bazı proteazlar da T1SS aracılı salgılanan protein örnekleri arasındadır (11,20).

T2SS: Translokasyon için iki aşama kullanan çok bileşenli mekanizmalardır. T2SS salgılanan proteinler ilk önce Sec veya Tat iç membran taşıyıcılarından geçer bu nedenle T2SS substratlarının N-terminallerinde bir Sec veya Tat tipi bölünebilir sinyal dizisi bulunur (11). T2SS yapısal olarak tip IV fimbriyaları oluşturmak için kullanılan mekanizmalar ile ilişkilidir (11,59,61). T2SS'ler proteazlar, lipazlar ve fosfatazlar dahil olmak üzere birçok ekzoprotein taşınmasında rol alırlar. Enterotoksijenik E. coli (ETEC) LT toksini ve V. cholerae kolera toksini T2SS'lerini kullanan en iyi tanımlanmış olan moleküllerdir. Ayrıca P. aeruginosa virülans faktörlerinden ekzotoksin A (ExoA), hemolitik fosfolipaz C (PlcH), stafilolizin (LasA), psödoelastaz (LasB), proteaz IV ve aeruginolisin (AprA)'de T2SS'leri aracılığı ile sekrete edilen önemli örnekleri oluşturur (20).

T3SS: Doğrudan konak hücre içine bakteriyel proteinlerin aktarılmasına aracılık eden bir mekanizmadır. Bazı bakteriyel toksinler sadece dış ortama salgılanır iken bazı toksinler doğrudan konak hücrelerine enjekte edilirler. Doğrudan konak hücreye aktarımda rol alan T3SS'ler yapı ve kullandıkları mekanizma nedeniyle "enjektosom/iğne" tip SS olarak tanımlanmıştır (11,20). T3SS'ler genetik olarak yapısaldir. T3SS bakteriyel flagella ile yapısal ve fonksiyonel olarak benzerdir. T3SS 20'den fazla farklı proteinin belli bir sıra dahilinde birbirini izleyerek bir araya gelerek oluşturduğu büyük bir supramoleküler protein kümesinden oluşur. Bu protein kümesi T3SS'nin üç önemli bölümü olan; bazal cisim, iğne ve aktarımı sağlayan translokon yapısını oluşturur. T3SS sisteminin yapısal olarak bir araya gelme toplanma süreci sonrasında bakteriyel proteinler/toksinler doğrudan konak hücre sitoplazmasına aktarılmaktadır. T3SS hem iç hem de dış bakteri bölgelerinde çok çeşitli proteinli substratları taşır ve aynı zamanda substratları aynı aşamada bir hedef konak hücre zarı boyunca taşıyarak konak hücreye nakleder. Bu nedenle T3SS aslında üç membran boyunca protein taşınmasına aracılık eden bir sistemdir. Özellikle B bağlanma alt ünitesi bulunmayan, ancak konak hücre üzerinde belirgin etkisi bulunan efektör protein yapısındaki bakteriyel toksinler T3SS'ni kullanırlar. *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia* spp., enteropatojenik ve enterohemorajik *E. coli* ve *P. aeruginosa* dahil olmak üzere birçok patojen tarafından bu sistem kullanılır. Hücre içi patojen olan *C. trachomatis* de konakçı hücrenin vakuoler sistemleri içinde kalıcılık için bu sisteme gereksinim duyar (20,59,61).

T4SS: Bu sistem DNA, DNA-protein kompleksleri, protein-protein ve protein efektörlerini membranlar arası taşıma becerisine sahip çok yönlü bir sistemdir. T4SS bakterilerde bulunan DNA konjugasyon sistemleri ile yapısal olarak ilişkilidir. T4SS içinde konjugasyon ve efektör aktarım sistemi olmak üzere iki alt sistem tanımlanmıştır. T4SS işlevsel olarak Tip 4 eşleştirme proteini, iç zar kompleksi, dış membran kompleksi ve pilus olmak üzere dört bölümden oluşur. İlk aşamada aktarılacak DNA veya protein yapısı Tip 4 eşleştirme proteini ile aktarım sistemi ile eşleştirilir, iç zar kompleksi aktarılacak yapıyı iç zardan transfer eder ve dış membran kompleksi de periplazmik aralık ve dış zardan transport eder. Pilus da alıcı hücre ile teması sağlar (11,59). *Agrobacterium tumefaciens* (*A. tumefaciens*), *N. gonorrhoeae*, *L. pneumophila* ve *H. pylori* bu sistemleri kullanan bakteriler arasında yer almaktadır. *N. gonorrhoeae*, virülans genlerini yatay gen transfer mekanizmalarıyla aktarmak için T4SS kullanır. *L. pneumophila*, otofaji, konakçı protein sentezi, konakçı enflamatuar yanıtı ve makrofaj apoptozu dahil olmak üzere çoklu konakçı süreçlerini etkileyen yaklaşık 330 kadar efektör proteini enjekte etmek için T4SS'ni kullanır. *H. pylori* konak immün yanıtını modüle eden Cag proteini de T4SS aracılı enjekte edilen bir virülans faktörüdür (11,20,59).

T5SS: T5SS aracılığı ile salgılanan substratlar belirli bir salgılama aparatı veya membran kanalı yardımıyla bakteriyel zarı çaprazlamazlar. Bu proteinler veya protein grupları, dış zarın için de yer alan kendi β -barrel bölgelerine (domain) sahiptirler. T5SS tarafından protein sekresyonu sadece dış zarda meydana geldiği için Sec aracılığıyla periplazmaya translokasyon gerekmektedir. Bu nedenle, T5SS proteinleri, periplazmaya geçerken ayrılan, N-ucunda bulunan bir Sec sinyal dizilimini taşırlar. T5SS Tip5a, 5b, 5c, 5d ve 5e şeklinde alt sınıflara ayrılmakla beraber sekresyon sürecine dahil olan proteinlere bağlı olarak ototransporter sekresyonu, iki partner sekresyonu ve şaperon-eşlikçi (chaperone-usher) sekresyonu şeklinde üç temel sınıfa ayrılmıştır (11,62).

Ototransporter sekresyon T5SS sisteminin en basit tipi olarak bilinir. Bu sistemde otomatik taşıyıcılar kendilerini salgılamalarına izin veren bileşenler içerir. Ototransporter protein α , β , γ zincirleri, proteaz bölümü ve bir amino ucundan oluşan bir öncül protein olarak sentezlenir (59). İç membrandan Sec yardımı ile geçtikten sonra genellikle periplazmik Skp ve Bam kompleksi de dahil olmak üzere bir dizi yardımcı faktörle birlikte 12-iplikçikli β -barrel olarak isimlendirilen por yapısını oluşturur. Bu por alanından proteinler hücre dışına doğru yönlendirilirler (11). Bazı ototransporter sistemlerde proteaz segmenti otoproteoliz ile kendi hariç diğer bölümlerin hücre dışına salınmasını sağlar (59).

İki partner sekresyonunda bir partner β -barrel bölgesini taşıırken diğer partner de salgılanan proteini taşır. İki partner salgısı çok çeşitli Gram-negatif bakterilerde gözlenmiştir. B. pertussis'in filamentli hemaglutinin ve H. influenzae'nin yüksek molekül ağırlıklı adezyon molekülleri HWM1 ve HWM2 gibi büyük virülans proteinlerinin taşınmasında T5SS sorumludur (11).

Üçüncü bir T5SS alt kategorisi şaperon-eşlikçi sistemdir. Bu sistem dış zarda β -barrel kanalını oluşturan proteinlerin ve salgılanacak proteinlerin katlanmasını kolaylaştıran bir periplazmik sistem olarak işlev görür. Şaperon-eşlikçi T5SS sistemi yaygın olarak, üropatojenik E. coli'nin P pilus ve diğer bazı Gram negatif bakterilerin yüzeyindeki pililerin oluşumunda rol alır (11).

Neisseria gonorrhoeae ve N. meningitidis IgA proteazları, B. pertussis FHA, pertaktin ve BapC proteinleri, E. coli AIDA-I, H. influenzae Hia, Y. enterocolitica YadA adezinleri, S. flexneri IcsA ve SepA ve H. pylori VacA toksinleri T5SS aracılığı ile sekrete edilen proteinlerdir (11,20).

T6SS: Son yıllarda tanımlanan bir salgılama sistemidir. P. aeruginosa, enteroaggregatif E. coli, S. typhimurium, V. cholerae ve Y. pestis gibi çeşitli Gram negatif bakteride bu sistem tanımlanmıştır. T6SS'ler çok büyük bitişik bir gen kümesi içinde kodlanmış 21 kadar proteinden oluşmaktadır. Bu proteinlerin 13'ü tüm T6SS'lerde

korunmuştur. Bu nedenle bu korunmuş bölgenin salgılama aparatında yapısal bir rol oynadığı düşünülmektedir. T6SS yapısal olarak dinamik bir bakteriyofaj benzeri yapı ve hücre zarını kapsayan membranla ilişkili bir yapı olmak üzere en az iki kompleksten oluşmaktadır (11). T6SS'lerin mekanizması tam olarak açıklanmamış olmakla birlikte temas bağımlı enerji gerektiren bir süreçtir. Bu sistemde bakteri hücresi ile konak hücre temasından sonra efektör proteinlerin doğrudan hedef hücreye aktarılabilirdiği düşünülmektedir (59). T6SS'de Hcp ve VgrG gibi birkaç olası efektör protein tanımlanmıştır. Bu efektör proteinler hem salgılanır hem de salgılama sisteminin bir parçasıdır. T6SS'nin hücre dışına uzanan VgrG ve Hcp efektör proteinleri bakteriyofaj kuyruk kısmına benzer. Bu yapılardan VgrG bakteri dış membranı içinden konakçı hücre içine bakteri için hayatta kalma ve yayılımı kolaylaştıran efektör proteinleri aktarır (63).

T7SS: Mikobakteriler yanısıra *Rhodococcus*, *Nocardia* ve *Corynebacteria* türleri de dahil olmak üzere bazı Gram pozitif bakteriler hücre duvarında kalın bir lipit tabakası içerir. Bu lipitler bakterilerin dış yüzeyinde bir dizi çevresel strese ve antimikrobiallere karşı etkili bir bariyer görevi gören çok yoğun mumsu hidrofobik bir tabaka oluşturur. Bu kalın hidrofobik katman bu tür bakteriler için hücre dışı protein aktarımını zorlaştırır. Bu nedenle bu bakteriler T7SS denilen protein transportu için özel bir mekanizma kullanırlar (59,64). T7SS olarak tanımlanan ilk sistem olan ESX-1'dir. ESX-1 *M. tuberculosis*'te majör bir virülans faktörüdür. Mikobakterilerde ESX-1 ve ESX-5 olarak adlandırılan beş tip T7SS tanımlanmıştır. Ancak tüm mikobakteri türleri beş sistemi de barındırmamakla birlikte ESX-3 ve ESX-4 tüm mikobakteri türlerinde bulunur. ESX-4 en eski sistem gibi görünmesine rağmen salgılamada rol aldığı henüz gösterilmemiştir. ESX-2 aracı salgılama kanıtlanmamıştır. T7SS'lerin yapısal bileşenleri beş çekirdek yapısal proteinden oluşur. ESX sistemlerinde EccB, EccC, EccD, EccE ve MycP olarak adlandırılan bu çekirdek bileşenlerin tümü membran proteinleridir. İlk dört membranla ilişkili Ecc proteini büyük olasılıkla substratların geçtiği bir kanalı içeren büyük bir iç membran kompleksi oluşturur. Beşinci bileşen, MycP ise bir mikozin veya subtilisin benzeri proteazdır. MycP'nin T7SS yoluyla protein translokasyonundaki rolü tam olarak anlaşılmamıştır ancak sekresyonun düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır (11,64).

Toksinler

Toksinler, bakteriler tarafından konakçı hücreyi tahrip etmek veya hasara uğratmak için üretilen protein veya protein yapıda olmayan moleküllerdir. Gram negatif bakteriler için LPS (endotoksin) ve Gram pozitif bakteriler için teikoik asit protein yapısında olmayan toksinlerdir. Bakterilerde hücre duvar yapısında bulunan ve hücre parçalandığında ortama çıkan toksinlere endotoksin denir. Endotoksinler bakteri

hücre duvar yapısının bir parçasıdır ve dış ortama salgılanmazlar. Endotoksinler pirojenik olup, genellikle 60°C üstündeki sıcaklığa birkaç saat dayanıklıdır. Protein yapıdaki toksinler ekzotoksinler olarak bilinir. Ekzotoksinler sıcaklığa dayanıksızdır. Ekzotoksinler ya direkt çevreye salgılanma veya tip III salgılama sistemleri veya diğer mekanizmalar yoluyla konakçı hücre sitoplazmasına doğrudan salgılanırlar. Bakteriyel ekzotoksinler, amino asit bileşimlerine ve işlevlerine göre kabaca dört ana tipe sınıflandırılabilirler: 1- A-B toksinleri, 2- proteolitik toksinler, 3- gözenek oluşturan toksinler ve 4- diğer toksinler (10,12,15). Virülans faktörleri veri bankası (virulence factor data- base (VFDB)) sınıflamasına göre de ekzotoksinler; membran etkili toksinler, membrana zarar veren toksinler ve hücre içi toksinler olmak üzere üç fonksiyonel sınıfa ayrılmıştır. Membran etkili toksinler, hücre yüzeyindeki bir reseptöre bağlanır ve hücre içi sinyal yollarını uyarır. Membrana zarar veren toksinlerin in vitro hemolizin veya sitolizin aktivitesi sergiler. Hücre içi toksinler, enzimatik aktiviteye sahiptir. Hücre içi toksinler hücre içi biyolojik mekanizmaları inhibe eder veya protein sentezini inhibe eder (2). Bakteri toksinleri ayrıca etki ettikleri hücre ve dokulara göre de isimlendirilmektedirler. Çeşitli hücrelere etki eden toksinler sitotoksin olarak isimlendirilirken, etki ettikleri hefe dokulara göre; nörotoksin, enterotoksin, verotoksin, kardiotoksin veya hepatotoksin olarak da sınıflandırılmaktadır (12,65).

A-B toksinler: A-B tip toksinler Tip III toksin olarak da isimlendirilmektedir. *P. aeruginosa*, *E. coli*, *V. cholerae*, *C. diptheriae* ve *B. pertussis* A-B tip toksin salgıladıkları bilinen bakterilerdir. A-B tip toksinler enzim aktivitesine sahip A alt birimi ve toksinlerin konakçı hücreye bağlanmasından ve içeriye girişinden sorumlu olan B alt birimi olmak üzere iki bileşene sahiptir. A-B toksinlerinde B alanı konak ve doku bağlanma özgülüğü sağlamak için sıklıkla değişkenlik gösterse de A alt ünitesinde özellikle enzimatik aktivite için kritik olan bölgeler genellikle korunmuştur. B alt ünitesi farklı bakteri toksinlerinde benzerlik gösterebilmektedir.

Kolera ve *E. coli* labil toksini beş özdeş B alt birimine sahiptir. Boğmaca toksininin B bölgesi dört farklı yapıda beş alt üniteden oluşur ve bu alt ünitelerden ikisi karbonhidratları bağlayan Kolera ve Shiga toksinin B alt ünite pentamerlerine benzerlik gösterir. AB toksinlerinin A kısmının enzimatik aktivitesi proteolitik aktiviteden ADP-ribozilasyon aktivitesine değişmektedir. Tetanoz ve botulinum toksinleri proteolitik aktiviteye sahipken, kolera, pertussis, difteri ve *P. aeruginosa* ekzotoksin A ADP-ribozilasyon aktivitesine sahiptir. Pertussis toksin (PT), kolera toksini, difteri toksini, enterotoksijenik *E. coli*'nin ısıya dayanıksız-labil toksini (LT) ve *Pseudomonas* ekzotosin A toksini ortak bir NAD bağlanma bölgesine sahiptir (10, 40, 66). Kolera toksini ve *E. coli* LT'nin A enzimatik bölgesinin A1 alt üniti NAD'den G proteinin G α s alt ünitesine ADP ribozilasyonu yapar. ADP-ribozilasyonu G α s'in intrinsek GTPase

aktivitesini inhibe eder. İntrensik GTPase aktivitesinin inhibisyonu adenilat siklaz aktivasyonunda sürekliliğe neden olur. Adenilat siklaz aracılı oluşan cAMP protein kinazın (A kinaz-PKA) regulatuar bölgesine bağlanarak katalitik bölgenin aktivasyonu sağlar. Aktive PKA aracılı barsak apikal epitel membranındaki CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regülätör) proteinin fosforillenmesi hücrenin klorür kanallarının aktivasyonu ile sonuçlanır ve hücre içi iyonların sindirim kanalı lümenine salınmasına neden olur (67, 68). B. pertusis'in PT'nin enzimatik aktivitesi S1 olarak da bilinen A alt ünitesinde bulunur. Toksin hücre sitozolüne girdikten sonra S1 alt ünitesi hücresel NAD'yi hidrolize eder ve NAD'den salınan ADP-ribozu konak hücrede G-proteinin $G\alpha_i$ alt ünitesinin C-terminaline yakın spesifik bir sistein bölgesine aktarır. ADP ribozilyasyonuna bağlı bu modifikasyon G_i protein-bağlantılı adenil siklazın inhibisyonunu önler ve cAMP artışına neden olur. Pertusis toksini $G\alpha_s$ proteininin intrinsik GTPase aktivitesini inhibe eden LT ve kolera toksininin aksine G_i/o proteinlerinin intrinsik GTPase aktivitesini etkilemez (**Tablo 3**) (69,70).

Proteolitik Toksinler: Proteolitik toksinler hastalığın karakteristik klinik görünümünün bazılarını yol açan spesifik konakçı proteinleri parçalamaktadır. Clostridium

Tablo 3: ADP-ribozile edici toksin salgılayan bakteriler ve toksinlerin etki mekanizmaları (67,70)

Toksin	Bakteri	Hedef yapı	Etki
Kolera taoksini	V. cholerae	$G\alpha_s$ alt ailesinin ($G\alpha_s$ ve $G\alpha_{Olf}$) arginin kalıntısı	$G\alpha_i$ protein reseptörü eşleşmesi inhibe edilir ve $G\alpha_i$ sinyal iletimi engellenir ve adenil siklazın sürekli uyarımı olur.
Labil Toksin	Enterotoksijenik E. coli (ETEC)	$G\alpha_s$ alt ailesinin ($G\alpha_s$ ve $G\alpha_{Olf}$) arginin kalıntısı	$G\alpha$ 'ların intrinsik GTPase aktivitesi inhibe edildiğinden, $G\alpha_s$ proteini kalıcı olarak aktive edilir ve adenil siklazın sürekli uyarımı olur.
Pertusis toksin	B. pertussis	$G\alpha_i$ alt ailesinin ($G\alpha_i$, $G\alpha_o$ ve $G\alpha_t$) sistein kalıntısı	$G\alpha$ 'ların intrinsik GTPase aktivitesi inhibe edildiğinden, $G\alpha_s$ proteini kalıcı olarak aktive edilir ve adenil siklazın sürekli uyarımı olur.
Difteri toksini	C. diphtheriae	eEF2'nin diphthamidi	Protein sentezi engellenir ve hücre ölümü olur.
Ekzotoksin A	P. aeruginosa	eEF2'nin diphthamidi	Protein sentezi engellenir ve hücre ölümü olur.

botulinum'un (*C. botulinum*) botulinum, *Clostridium tetani*'nin (*C. tetani*) tetanoz, *P. aeruginosa*'nın elastaz ve proteaz IV toksinleri proteolitik toksin örnekleridir. Botulinum toksini in vitro tetanoz toksini ile aynı substrat profiline sahiptir, ancak bu iki çok benzer nörotoksin farklı hastalıkların patogenezinde katkıda bulunmaktadır. Botulinum toksini oral olarak alınıp periferik sinirlerde gevşek bir felce neden olurken, kirli ve derin yaraların *C. tetani* kolonizasyonu sonrası ortaya çıkan tetanoz toksini ise merkezi sinir sistemi yoluyla spastik felce neden olur. Her iki toksinin de nörotransmitter salınımını bloke ettiği gösterilmiştir (10,40,66).

Gözenek Oluşturan Toksinler (Pore Forming Toksinler (PFT)): Bu tip membran yapısını bozan toksinler bir grup bakteri türünde bulunur ve hücre lizisine yol açarak konak hücre membranında bir gözenek oluşturur. Toksin içinde tekrarlanan arginin-treonin motifi nedeniyle RTX olarak adlandırılan bu toksin ailesi Gram negatif bakterilerin birçoğunda tanımlanmıştır. Bu ailenin prototip üyesi *E. coli* hemolizini (HlyA). RTX ailesinde genel gözenek oluşturma mekanizması korunmuş olsa da hedef hücre özellikleri patojene göre değişmektedir. RTX tip toksinlerin sekresyonunda T1SS rol alır (20, 40, 71). Antimikrobiallere dirençli suşların çoğunun ortak bir özelliği virülans faktörleri olarak gözenek oluşturan toksinleri (PFT'ler) sentezlemeleridir. Bu açıdan PFT'ler antimikrobiyal ve diğer terapötiklerin araştırılması için önemli bir hedefdir. PFT'ler sitotoksik bakteriyel proteinlerin yaklaşık %25 ila 30'unu oluşturur. PFT'ler esas olarak plazma membranı olmak üzere aynı zamanda hücre içi organel membranlarının perforasyonuna neden olur. PFT'ler, hedef hücreleri doğrudan öldürmekten çok bakteriyel veya diğer dış faktörlerin hücre içine verilmesi, besin maddelerinin salınması veya hücre içi fagozomal mekanizmalardan kaçış gibi bazı durumlarda rol alırlar (71). PFT temelde α -PFT ve β -PFT olmak üzere iki alt grupta sınıflandırılmıştır. Her bir grup altında da üçer alt grup tanımlanmıştır. Tüm PFT'ler başlangıçta suda çözünür genellikle monomerik bir yapı halinde şekillenmiştir. PFT'ler gözenek oluşumu sürecinde hücre potansiyelinde düşüşe yol açarlar. Konak hücre MAPK (mitojenle aktive olan protein kinaz) kinaz, ERK kinaz ve otofaji dahil olmak üzere birçok sinyal yolunu aktive ederek yanıt verir. PFT'ler hedef hücrelerde farklı fenotipte ve farklı süreçleri tetikleyen gözenekler oluşturur. Plazma membranının PFT'ler ile delinmesi her zaman membran geçirgenliğinde bir artışa yol açsa da zarın geçirgen olduğu moleküller değişebilir. PFT bağlı olarak sadece potasyum ve / veya kalsiyum gibi belirli iyonların geçmesine izin verebilir veya ATP gibi küçük moleküllerin veya daha büyük bazı proteinlerin geçişine neden olabilir (72). Gram pozitif bakterilerin birçoğu sülfhidril ile aktive edilmiş sitolizin içerir ve bu yapılar da gözenek oluşturur. Bunlar arasında en iyi karakterize edilen *L. monocytogenes*'in fagozomdan kaçışında rol alan listeriyolizin-O'dur (40).

Süperantijen Özellikli Toksinler: Süperantijenler düşük molekül ağırlığına sahip glikozillenmiş proteinlerdir. Tip I ekzotoksinler olarak tanımlanmaktadır. Süper antijenlerin hem antijen sunucu hücrelerde MHC-II'ye hem de T hücre reseptörüne (THR) doğrudan non spesifik bağlanması normal immün yanıtta görülenden daha fazla T hücre ve makrofaj aktivasyonuna neden olur. Bu bağlanmanın sonucunda IL-1, IL-2, TNF- α ve INF- γ gibi sitokinlerin aşırı salınımı gerçekleşir. *S. aureus* stafilokokal enterotoksin A-E ve toksik şok sendromu toksini-1 (TSST-1) ile *S. pyogenes*'in streptokok pirojenik ekzotoksin A ve C (SPE-A, SPE-C) ve streptokok mitojenik toksin Z (SME-Z) süper antijen özelliği gösteren toksinlerdir (65,73). Grup C streptokoklarda da süper antijenler tanımlanmıştır. *Streptococcus equi* pirojenik toksini (SePE) A grubu *S. pyogenes* pirojenik toksini ile homoliji göstermektedir (73).

Enzimler

Mikrobiyal virülansda çok sayıda enzim rol oynamaktadır. Bakteriyel enzimler hücre dışı ve hücre içi enzimler olarak iki grupta sınıflandırılabilir. Virülans faktörü olarak kabul edilen enzimler genellikle konakçı dokulara zarar vererek mikrobiyal virülansa katkıda bulunurlar. Proteaz (peptidaz), nörominidaz ve fosfolipaz gibi enzimler dokuya zarar veren enzimatik virülans faktörleridir. Bu enzimler hücrelere zarar vererek konak substratlarını daha küçük bileşenlere ayırır ve bakteri için besin sağlar. Enzimler aynı zamanda konağın kendi ligandlarının konak hücre reseptörlerine bağlanmasını bozarak bakteriyel virülansda rol alırlar. Aynı zamanda bazı enzimler bakteriyel invazyonu, serum direncini ve konakçı bağışıklık mekanizmalarından kaçışı teşvik etmek yönünde bakteri davranışını değiştirirler (4). Bazı patojen etken tarafından sentezlenen üreaz enzimi etkenin fagositik hücreler içinde hayatta kalmasını kolaylaştırarak virülansa katkıda bulunur (4, 74).

Peptid bağlarının hidrolizini katalize eden enzimler proteazlar veya peptidazlar olarak adlandırılır. Organizmanın karmaşıklığından bağımsız olarak genel olarak peptidazlar her bir hücrenin yaşamının her aşamasında temel rol oynar. Çünkü üretilen tüm protein moleküllerinin proteolitik olarak işlenmesi gerekir. İnsanlar için patojen olan bakteriyel türler arasında bilinen ve fonksiyonel olan peptidazları kodlayan genlerin oranı bakteri türlerine göre değişiklik gösterir. Peptidazları kodlayan genler *Mycoplasma spp.* gibi türlerde toplam genin % 1.45-2.07'si iken *P. aeruginosa* ve *E. coli* gibi türlerde sırası ile toplam genin % 2.64 ve % 2.85'dir. Herhangi bir patojende eksprese edilen peptidazların sadece küçük bir kısmı insan konak hücreleri üzerinde doğrudan veya dolaylı zararlı bir etki yaratır. Konakçı hücrelerdeki bu zararlı etkilerinden dolayı bakteriler için bir virülans faktörü olarak kabul edilirler. Peptidazları sınıflandırmak için katalizlenen reaksiyon, katalitik bölgenin kimyasal yapısı ve diğer proteazlarla evrimsel ilişkisi şeklinde üç ana kriter kullanılmaktadır.

Katalize ettikleri reaksiyona göre peptidazlar ekzopeptidazlar ve endopeptidazları olarak iki sınıfa ayrılır. Ekzopeptidazlar sadece polipeptit zincirlerinin uçlarına yakın bölgeye etki eder. Katalitik bölgelerinin niteliğine ve katalitik mekanizmalarındaki farklılığa göre peptidazlar: aspartik peptidazlar, aktif merkezlerinde bir sistein artığına sahip sistein tipi peptidazlar, katalitik mekanizmalarında genellikle çinko gibi bir metal iyonu kullan metallopeptidazlar, serin tipi peptidazlar, treonin tipi peptidazlar ve henüz herhangi bir özel katalitik bölgeye spesifiye edilmeyen tip peptidazlar olmak üzere 6 tip olarak sınıflandırılmıştır. Peptidazların sınıflandırmasında "aile" terimi de kullanılır. Birbirleri ile evrimsel ilişkili ve katalitik aktiviteden sorumlu gen bölgesinin benzer olduğu enzimler aynı aile altında sınıflandırılırlar. Her aile katalitik tipini temsil eden bir büyük harf ile tanımlanır. Aspartik tip için A, sistein tipi için C, metallo tipi için M, serin tipi için S, treonin tipi için T ve bilinmeyen tip için U tip peptidazlar şeklinde bir isimlendirme yapılmıştır (75).

Moonlight Proteinler

Moonlighting protein kavramı bir polipeptit zinciri içinde birden fazla fizyolojik, biyokimyasal veya biyofiziksel fonksiyon sergileyen proteinleri yani bir protein sınıfındaki çoklu fonksiyonları tanımlar. Ancak bir protein ailesinin farklı homolog protein üyeleri tarafından gerçekleştirilen fonksiyonlar moonlight protein fonksiyonu olarak tanımlanmaz. Bakteriyel virülansda "moonlight proteinler" yeni bir grup virülans faktörü olarak tanımlanmaktadır. Patojen bakterilerin kolonizasyon, invazyon, konağın bağışıklık sistemini yenmek, biyofilm oluşturmak, çoğunluğu algılamak, besin almak veya toksinler üretmek gibi birçok fonksiyonlarında moonlight proteinler rol almaktadır. Bakterilerde bulunan çok sayıda moonlight proteininin alt grubu hücre içinde bir biyokimyasal fonksiyona sahipken hücre yüzeyi üzerine eksprese edildiğinde veya salgılandığında ikinci bir başka biyokimyasal fonksiyon gerçekleştirir. Bu özellikleri ile moonlight proteinler konakçı hücreler ile etkileşimde kilit bir rol oynar. Bilinen moonlight proteinlerinin çoğu hücre içindeki asıl fonksiyonları yanı sıra aynı zamanda hücre yüzeyinde bir reseptör olarak da görev yapabilen sitozolik enzimler, şaperonlar veya diğer proteinlerdir. (76, 77, 78). Moonlight proteinlerin çoğunun hücre dışı matriksteki proteinlere veya doğrudan konakçı hücrelere bağlandığı, bazılarının ise konakçının istilasında önemli rolleri olduğu gösterilmiştir. Bakteriyel glikolitik yol enzimlerinden hekzokinaz, fosfo glukoz izomeraz, fosfofürüktokinaz, trioz fosfat izomeraz, fosfogliserat kinaz, fosfogliserat mutaz, piruvat kinaz, gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenaz (GAPD), enolaz, peptidil prolil izomeraz ile hücre stres proteinleri: şaperon 60 ve Hsp70 gibi proteinler bakteriyel virülansda en çok rol oynayan bakteriyel moonlight proteinleri arasındadır (78,79).

Moonlight proteinler *M. tuberculosis*, *H. pylori*, *C. pneumoniae*, *S. aureus*, *L. monocytogenes*, *Mycoplasma genitalium* ve grup A streptokoklar dahil olmak üzere bir dizi önemli patojende bakteri virülansına katkıda bulunmaktadır (78). *Streptococcus oralis*'in normalde bakteriyel glikolizde rol alan 6-fosfofruktokinazı, *H. influenzae*'nin aspartat amonyak liyazı (aspartaz), *S. aureus*, *A. hydrophila*, *B. anthracis*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*'nin enolazı, *M. tuberculosis*'in bir şaperon proteini olan DnaK'sı, *P. aeruginosa*'nın protein sentezi sırasında bir uzama faktörü olarak görev yapan Ef -Tu proteini ve *C. albicans*'ın alkol dehidrogenazı hücre yüzeyinde plazminojen için bir reseptör olarak ikinci bir fonksiyon gören mikrobiyal sitozolik moonlight proteinlerdir (76). Plazminojen için reseptör fonksiyonu gören bu proteinler aracılı plazminojen aktif bir proteaz olan plazmine dönüştürülür. Plazmin konak dokuları parçalar ve doku istilasına yardımcı olarak bakteriyel virülansa ve enfeksiyon patogenezi katkıda bulunur. *L. monocytogenes*'in alkol asetaldehit dehidrogenaz /*Listeria* adezyon proteini (LAP) bakterinin bağırsak epitel hücrelerine bağlanmasını sağlar. *L. monocytogenes* alkol asetaldehit dehidrogenazı aynı zamanda, enterosit benzeri Caco2 hücrelerinde Hsp60'a bağlanarak bakteriyel yapışmayı da teşvik eder. *S. pneumoniae* 6-fosfoglukonat dehidrogenazı aynı zamanda bir adezindir. *Lactobacillus plantarum* gliseraldehit 3-fosfat dehidrogenazı (GAPDH) bakterinin tükürük müsinine ve hücrelere bağlanmasını sağlar. *S. pyogenes* GAPDH insan hücrelerinde fibronektin ve plazminojene bağlanmada rol alır (76,78).

Patojenite Adaları

Plazmit gibi hareketli DNA elemanları üzerinde horizontal gen transferi havuzları vardır. Hareketli bu genom bölgelerine genom adaları denir. Virülans faktörlerini kodlayan bazı genler bu genom adalarında bulunur. Bu genom adaları bakterilerde patojenite adaları (PAI) olarak isimlendirilir. Patojenik bakterilerin adezinler, toksinler, invazinler, protein salgılama sistemleri, demir alım sistemleri ve diğerler virülans faktörleri bakteriyel PAI'nin belirli bölgeleri tarafından kodlanır. Patojenite adaları ilk önce *E. coli*'nin insan patojenlerinde tanımlanmıştır. PAI'ye benzer özelliklere sahip ancak virülans genleri bulunmayan genomik elementlere genomik veya metabolik adalar denir (12,80,81). PAI kromozomda tRNA genlerine yakın yerleşimlidir ve baz içerikleri genomun geri kalan bölümlerinden farklıdır. PAI genellikle kararsız yapılardır. PAI bir veya daha fazla virülans genini taşır. PAI patojenik bakterilerin genomlarında bulunurken aynı türün patojen olmayan üyelerinde veya yakın ilişkili türlerin genomlarında bulunmaz. PAI nispeten büyük genomik bölgeleri işgal eder, büyüklükleri 10 ila 200 kb arasındadır. PAI başta sekresyon sistemleri olmak üzere bakterilerdeki çeşitli virülans faktörlerinin kodlanmasında rol alır (80).

Demir Edinimi

Demir hem konak ve hem de çoğu mikroorganizma için önemli elementtir. Amino asit sentezi, trikarboksilik asit (TCA) döngüsü, elektron transportu, DNA replikasyonu ve oksijen transportu gibi birçok anahtar metabolik süreçte demir gereklidir. Demir Fe^{+3} ve Fe^{+2} redoks potansiyeli nedeniyle toksik reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşum sürecinde de rol alır. Sağlıklı bir bireyde demir büyük ölçüde ferritin olarak veya eritrosit içinde hemoglobin yapısında hem kompleksi halinde hücre içinde bulunur. Konak hücrede demirin çoğunluğu proteinlere bağlı olduğu için serbest demir seviyeleri son derece düşüktür. Bakteriler çoğalmaları ve bazı metabolik yolları için serbest demire gereksinim duyarlar. Bu nedenle enfeksiyon sırasında bakteriyel patojenler, potansiyel demir kaynaklarını arttırmaya çalışır. Konak hücreden demir alım süreçlerinin başarısı veya başarısızlığı bakteriyel patogeneze önemlidir. Bakteriyel patojenler demir edinmek için temel bazı stratejiler geliştirmişlerdir. Bakteriler yüksek afiniteli demir taşıma sistemleri kullanarak transferrin, laktoferrin gibi yapılardan bağlı demiri elde edebilirler veya bakteriyel hemolizinler ve bazı sitotoksinler ile hücre içi demir depolarındaki demiri kullanabilirler. Bakteriler redoks stres direnç sistemleri kullanarak demir kaynaklı reaktif oksijen türlerini bozabilir ve demir kullanımını kontrol etmek için demir içeren proteinlerin ekspresyonunu down regüle edebilirler. Bu tip stratejiler bakterilerde demir homeostazi için genel bir temel oluştursa da bu stratejilerin uygulanma yolu mevcut çevresel koşullara ve bakteri türlerine bağlı olarak önemli ölçüde değişmektedir. Bazı bakteriyel patojenler reseptör aracılı transferrin, laktoferrin, hemopeksin, hemoglobin veya hemoglobin-haptoglobin komplekslerinin tanınması yoluyla demir edinebilirler. Bazı bakteriler salgıladıkları sideroforlar ile demiri transferrin, laktoferrin veya ferritinden çıkarabilirler. Benzer şekilde bazı bakteriler salgıladıkları hemoforlar ile hemoglobinden veya hemopeksinden hem'i çıkarabilir ve hemofor reseptörleri ile bağlanarak bakteriyel hücrelere hem sağlayabilirler. Bazı bakteriler ise bu stratejilerin birden fazlasını bir arada kullanabilir (82–86).

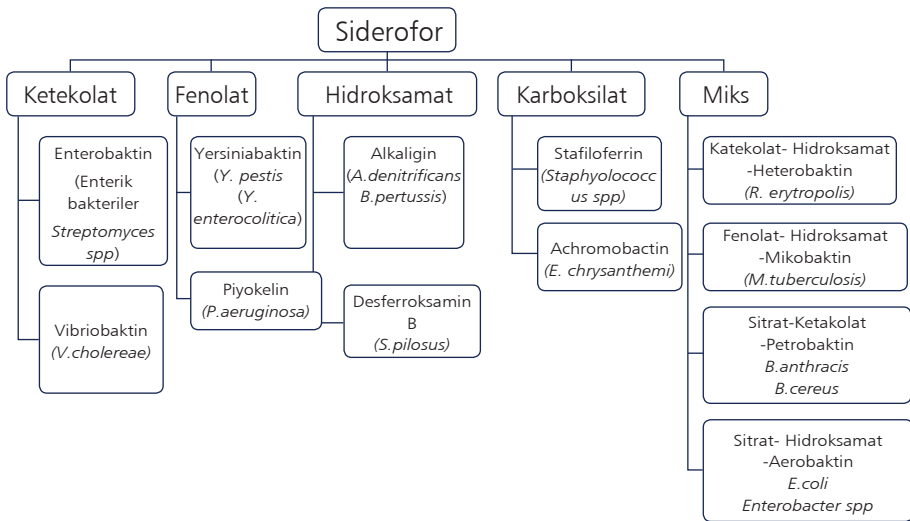
Demirden kısıtlı bir ortamda serbest demir edinimi yollarından biri hem demirini kullanmaktır. Hem memeli konakçıdaki toplam demir havuzunun yaklaşık %75'ini oluşturur ve esas olarak dolaşımdaki eritrositlerdeki hemoglobinin yapısında yer alır (82). Vücutta en fazla bulunan demir kaynağının hem olması nedeniyle bazı patojenik bakterilerin eritrositleri lizise eden bakteriyel hemolizinleri önemli bir demir sağlama mekanizmasıdır. Ayrıca bakteriler tarafından salgılanan hemoforlar hemoglobin ya da hemopeksinden hem'i çıkarabilir ve bakteriyel hücrelere demir sağlayabilir. *Serratia marcescens*, patojenik *Bordetella*, *C. diphtheriae*, *B. anthracis* ve *S. aureus*'ta hem-duyarlı aktivatörler tanımlanmıştır. Hem-duyarlı sistemler muhtemelen demirden zengin dokularla temas halinde olan bakteriyel patojenleri uyarak

hem demir edinimi ve metabolizmasında yer alan sistemlerin ifadenmesini tetikler. Neisseria spp. gibi bazı bakteriler transferrin gibi konak hücre demir bağlayıcı proteinlerine karşı dış zar protein reseptörleri ifade ederler ve bu reseptörler yoluyla bakteriyel büyüme için gerekli demir alımını gerçekleştirirler (84).

Bakterilerin demir kazanım mekanizmalarından önemli diğer bir mekanizma sideroforlar aracılığı ile demir edinimidir. Sideroforlar Yunanca: "demir taşıyıcılar" olarak adlandırılır. Sideroforlar demir kısıtlı ortamda büyüyen bakteriler ve mantarlar tarafından geliştirilmiş, nispeten düşük molekül ağırlıklı ferrik iyon spesifik bağlanma özelliği olan maddelerdir. Bu bileşiklerin rolü demiri bağlı oldukları ortamdan ayırarak mikrobiyal hücre için gerekli serbest demiri sağlamaktır. Sideroforlar konak hücredeki ferritin, transferrin ve laktoferrin gibi demir kaynaklarından demiri çıkarıp kompleks oluşturur ve zar reseptör molekülleri ile demiri bakteri hücresinin içine taşırlar (87–89).

Siderofor tipleri farklı mikrobiyal türler arasında ve hatta farklı suşlar arasında değişmektedir ancak temel olarak kimyasal yapılarına göre katekolat, fenolat, hidroksamat, karboksilat ve miks tip olarak beş farklı siderof yapıları tanımlanmıştır (Şekil 3) (89).

Bakteriler tarafından geliştirilmiş olan bu demir alım sistemlerine karşı konak savunması olarak bazı mekanizmalar geliştirildiğinin kanıtları vardır. Lipokalin-2 veya nötrofil jelatinazla ilişkili lipokalin (NGAL) olarak da anılan siderokalin enfeksiyona yanıt olarak nötrofiller tarafından salgılanan bir proteindir. Omurgalılar tarafından



Şekil 3: Siderofor tipleri (89).

siderokalin üretimi yoluyla bakteriyel siderofor aracılı demir alımına engel olunabilir. Siderokalin birçok enterik bakteri tarafından sentezlenen enterobaktin'i bağlayarak siderofor-demir kompleksi oluşumuna engel olur (84,90). B. anthracis ve Salmonella typhimurium gibi bazı bakterilerin ise siderokalin bağlanmasını önleyen siderofor moleküller sentezledikleri gösterilmiştir (84,91).

Pigment Üretimi

Pigment üretimi, özellikle melanin benzeri pigment üretimi mikrobiyal virülans ile ilişkilendirilmiştir. Pigmentasyon bazı patojenlerin konak immün yanıtından kaçmasına yardım edebilir veya hücre ve dokularda inflamatuvar hasarı uyararak mikroorganizmanın virülansına katkıda bulunabilir. Belli immün yetmezlikli hastalarda pigmentli patojenler daha virülan olabilmektedir. Pigment varlığının bağışık yanıt ve enfeksiyon patogenezindeki rolleri nedeniyle çeşitli patojenik türlerde pigment oluşumunun altında yatan biyosentetik mekanizmalar üzerine çalışılmaktadır. Virülans faktörü temelli terapötik müdahaleler için pigment oluşum mekanizmaları yeni bir hedefdir. Mikrobiyal pigmentlerin; ultraviyole ışınlarına, oksitleyicilere, aşırı sıcak ve soğuğa ve başka mikroorganizmalar tarafından üretilen doğal antimikrobiyal bileşiklere karşı koruma, demir gibi besin maddelerinin kazanılması ve enerjinin fotosentez yoluyla alınması gibi bazı doğal fonksiyonları vardır (92). Melanin üzerinde en çok çalışılan önemli pigmentlerden biridir. Melaninin virülansa katkısının en yoğun olarak araştırıldığı mikroorganizma melanizasyonun bir lakkaz tarafından katalize edildiği bilinen Cryptococcus neoformans'dır. Ayrıca Aspergillus fumigatus (A. Fumigatus)'un melanin pigmenti doğal virülans faktörü olarak değerlendirilmektedir (4,93–95). Melanotik mikroorganizmalardan salgılanan melanin pigmenti serbest oksijen radikalleri, defensinler ve fagositozu gibi çeşitli konak savunma mekanizmalarına karşı mikroorganizmayı koruyabilir. P. aeruginosa piyosiyani ve Plasmodium falciparum'daki malaryal pigment virülans ile ilişkisi tanımlanmış önemli pigmentler arasındadır (**Tablo 4**) (4,92).

Konak Bağışık Yanıtının Modüle Edilmesi

Bakteriler yüzeylerinde ifade ettikleri çeşitli reseptör/ligand, adezin, invazin veya füzyon proteinlerinin rol aldığı farklı mekanizmalar ile konak yüzeyine tutunurlar. Bakteri yüzeyindeki bu yapıların bağışıklık sistemi tarafından tanınması konakçıya mikrobiyal temizliği başlatmak için önemli bir fırsat sunar. Bakteriler ise konağın doğal ve kazanılmış bağışık yanıtından korunmak için konak immün modülatörlerini taklit edecek ve konakçı immün tepkilerini değiştirecek çeşitli bakteriyel savunma mekanizmaları geliştirmiştir. Kapsül yapısının varlığı çoğu zaman bakterileri fagositozdan

Tablo 4: Bazı mikrobiyal pigmentler ve potansiyel virülans fonksiyonları (92)

Pigment	Renk	Kimyasal özelliği	Fonksiyonu	Mikroorganizma
Staphyloxanthin	Altın sarısı	Karotenoid	Antioksidan, ROS detoksifikasyonu	<i>S. aureus</i>
Pyocyanin	Mavi-Yeşil	Fenazin türevleri	Sitotoksite, silyer dismotilite, Proinflamasyon	<i>Pseudomonas spp</i>
Melanin	Koyu kahverengi, Siyah	Poliasetilen veya Polipirin polimerler	Antioksidan, Antifagositik, Antimikrobiyal blokaj	<i>C. neoformans</i> <i>Aspergillus spp</i> <i>Wangiella dermatitidis</i> <i>Sporothrix schenckii</i> <i>Burkholderia cepacia</i>
Porphyrin	Siyah	Heteromacrocycle	Antioksidan, ROS detoksifikasyonu	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
Granadaene	Turuncu, kırmızı	Ornitinramnopolin	Antioksidan, ROS detoksifikasyonu	<i>S. agalactiae</i>
Violacein	Mor	Pyrolidone	Antioksidan, ROS detoksifikasyonu	<i>Chromobacterium violaceum</i>
Prodigosin	Kırmızı	Lineer tripyrrole	İmmün supresyon	<i>Serratia marcescens</i>
Hemozoin	Kahverengi, Siyah	Beta hematin agregat	Detoksifikasyon, Makrofaj supresyonu, Proinflamasyon	<i>Plasmodium spp</i>

korur iken fagosite edilmiş birçok bakteri de fagositozdan kaçış stratejileri geliştirebilmektedir. Bazı bakteriler ise kompleman sisteminin olumsuz etkilerine karşı serum direnci geliştirmiştir. Konak sitokin yanıtını değiştirmek, konağın apoptoz yolaklarını modüle etmek gibi diğer bazı mekanizmalar bakteriler tarafından konak bağışık yanıtından korunmak için kullanılan stratejilerdendir (96–99).

Kompleks bir bakteri yüzeyinin konak savunma mekanizmasından gizlenmesi kolay değildir. Kapsül yapısı birçok bakteri yüzeyini gizlemede ve opsonizasyonu önlemede etkilidir. Bununla birlikte konağın immün sistemi tarafından çok iyi tanınan bakteriyel baskın moleküller vardır. Bunlar genellikle LPS'nin lipit A, flagella ve pepti-

doglikan gibi TLR agonistleridir. Bakteriyel patojenler bu molekülleri konak bağışıklık sistemleri tarafından daha az tanınacak şekilde değiştirmenin yollarını geliştirmiştir. Gram negatif patojenlerin çoğu lipit A yapısını TLR4 yanıtından koruyacak şekilde değiştirir. Salmonella türleri PhoP/PhoQ genleri aracılığı ile lipit A yapısında bir değişiklik yaparak TLR4 aktivasyonunu ve NFkB üretimini daha az etkin hale getirebilmektedir. Porhyromonas gingivalis gibi bazı bakteriler ise TLR2 ve TLR4 aktivatörü olmayan lipit A yapıları üreterek konak bağışık yanıtından kaçabilmektedir. Bakteriyel patojenlerin diğer bir önemli hücre duvar yapı elamanı peptidoglikandır. NOD1 ve NOD2 TLR'lere benzer şekilde çalışan lösün bakımından zengin konağa ait hücre içi proteinlerdir. Konakçı hücrelerinde bulunan NOD1 ve NOD2 molekülleri peptidoglikan yapısını tanır. İnsan NOD1'i Gram negatif bakterilerdeki N-asetilglukoza-min-N-asetilmuramik asiti tanır. Bakteriyel patojenler peptidoglikanın işlenmesini ve NOD'lar tarafından tanınmasını önlemek için farklı yollar geliştirmiştir. L. monocytogenes yüzeyinde yer alan ve bir virülans faktörü olarak tanımlan peptidoglikan hidrolazın peptidoglikanı yıkarak NOD2 yanıtını modüle ettiği belirtilmektedir. Birçok bakteriyel patojen virülans stratejilerinin bir parçası olarak apoptotik yolları değiştirir. Salmonella enterica'nın enterik enfeksiyonlar sırasında virülans stratejilerinin bir parçası olarak konakçı hücre apoptozunu hem uyarma hem de inhibe etmek için çeşitli stratejiler kullandığı belirtilmektedir. Chlamydia türleri de apoptozun modüle edilmesinde rol oynayan bir tip III sekresyon sistemine sahiptir. Bakterilerilerin diğer bazı özellikleri ve virülans faktörleri konak edinsel bağışık yanıtını değiştirebilmektedir. Süperantijen özelliğindeki streptokokal pirojenik toksini aşırı sitokin yanıtına neden olarak konak immün yanıtını değiştirir. Neisseria ve H. influenzae gibi bazı bakterilerin sentezlediği IgA proteaz mukozal yüzeylerde konak için koruma sağlayan IgA'nın yıkımına neden olarak edinsel bağışık yanıtı modüle eder. H. pylori LPS 'i gastrik dentritik hücrelerin C tip lektini DC-SIGN 'ne bağlanarak Th1 yanıtı yanında Th2 yönüne de evrilmesine neden olabilmektedir. H. pylori VacA toksini T hücre reseptör /IL-2 sinyal yolağı üzerinden T hücre proliferasyonunu bloke edebilmekte ve N. gonorrhoeae'nın Opa proteinleri CD4⁺ T hücreleri üzerindeki CEACAM1'e bağlanarak yardımcı T lenfositlerinin proliferasyonunu önleyebilmektedir (**Tablo 5**) (96).

Serum direnci; bakterilerin konak immün yanıtının en önemli mekanizmalarından biri olan kompleman sistemini modüle ederek geliştirdikleri bir virülans özelliğidir. Kompleman sistemi hem doğal ve hem de kazanılmış bağışıklık sisteminin bir bileşenidir. 30'dan fazla işlevsel ve düzenleyici protein ve hücre membranı reseptörlerini içeren bir sistemdir. Bu sistemin aktivasyonu patojenin C3b ve onun parçalanma fragmanı iC3b ile opsonizasyonuna yol açar. Fagositer hücreler üzerindeki kompleman reseptörleri C3b veya C4b ve iC3b'yi bağlayarak opsonize patojenin fagositozunu gerçekleştirir. Kompleman aktivasyonu klasik, alternatif ve mannoz

Tablo 5: Bakterilerin bağışık yanıtı karşı oluşturdukları bazı stratejiler (96)

Strateji	Bakteriyel mekanizma örnekleri
Salgılanan modülatörler veya toksinler	- Çoğu toksin - Proteazlar
Patojen yüzeyindeki modülatörler	- Lipit A - Kapsül - Dış membran proteinleri - Adezinler ve invazinler
Bağışık yanıtıtan korunma	- Fagolizozomdan kaçma - Fagositozu inhibe etmek
Antijenik aşırı değişkenlik	- Çoğu yüzey yapısı - Pili, dışmembran proteinleri, LPS - Türler arası değişkenlik
Fagositer/bağışık yanıt hücrelerinin yıkımı veya öldürülmesi	- Süperantijenler - Fagolizozom füzyonundan korunmak - Enjekte edilen efektörler ile inflamatuvar yolları engellemek - İmmün sistem hücreleri içinde çoğalmak
Edinsel bağışıklığın engellenmesi	- IgA proteazlar - Antijen sunumunun engellenmesi
Kompleman inhibisyonu	- Proteazlar ile kompleman proteinlerinin yıkımı - Kapsül - Uzun zincirli LPS
Sitokin, interferon ve kemokinlerin inhibe edilmesi	- İnflamatuvar yolların engellenmesi - Alternatif yolların aktive edilmesi - Proteazlar ile yıkım
Apoptozis ve otofajinin modüle edilmesi	- Apoptozu inhibe etmek - Ölüm sinyal yollarını aktive etmek - Apoptotik sinyal yollarını değiştirmek
TLR'lerinin interfere edilmesi	- TLR ligandlarını değiştirmek ve tanınmasını azaltmak - İnflamasyonu azaltmak için TLR'ine bağlanma - İnflamasyon sinyallerini azaltmak
Antimikrobiyal küçük moleküllerin bloke edilmesi	- Yıkım için proteaz salgılamak - Peptid girişini engellemek için hücre yüzeyini değiştirmek - Peptidlerin taşınması için pompa kullanmak - Defans mekanizmalarını tetikleyen duyarlı küçük moleküller
Hücre içi yolların engellenmesi	- Ubiquitin yolunu değiştirmek - Transkripsiyonal programları değiştirmek

bağlayan lektin olmak üzere üç yoldan gerçekleşir. Her üç yolda bakteri hücrelerinde gözenekler oluşturularak hücrenin lizisine neden olan membran atak kompleks (MAK) oluşumu ile sonuçlanır. Bakteriyel patojenler kompleman sisteminin bakteriler üzerindeki bu olumsuz etkilerine karşı bazı stratejiler geliştirmiştir. Bu stratejilerden tanımlanmış olan bazıları; bakteri hücre yüzeyi üzerinde C3b ve C4b oluşumunu kısıtlama, Faktör H ve C4b bağlayıcı proteinler aracılığı ile konvertazların aktivasyonunu azaltmak, enflamasyonlu hücrelerin enfeksiyon bölgesine kemotaksisini önlemek için C5a'nın inaktivasyonu ve MAK insersiyonunun inhibisyonudur. MAK oluşumuna direnç birçok patojenin özelliği olan serum direnci için kritik öneme sahiptir. Gram pozitif hücre duvar yapısı temel olarak MAK'ın oluşumuna dirençlidir. Birçok Gram negatif bakterideki düzensiz lipopolisakkaritin varlığı da MAK'a direnç gelişmesine neden olur. Koruyucu bir ekstraselüler polisakkarit kapsülün varlığı serum direncinde önemlidir. *E. coli* suşlarında K ve O antijen kapsüllerinin serum kompleman aracılı öldürümünden korunmayı sağladığı bilinmektedir. *E. coli*'nin K1 suşları gibi bazı Gram negatif bakteriler sialik asit içeren kapsül yapıları aracılığı ile serum-direnci geliştirmektedirler (4,98,100,101). Bakterilerde sağkalımla ilişkili olduğu düşünülen bir ekzopolisakkarid kapsül olan kolanik asid de bazı suşlarda serum direncine katkıda bulunmaktadır (100).

Bakteriyel bazı etkenler fagositozu önlemek ve fagozom içinde çoğalmaya devam etmek için çeşitli mekanizmalar kullanmaktadır. *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *B. anthracis*, *N. meningitidis*, *K. pneumoniae* gibi kapsüllü bakteriler fagositozdan korunabilirler. Lökosit ve diğer bazı hücreler üzerinde toksik etki oluşturan sitotoksinler ve bazı ekzotoksinler fagositozdan korunmada rol alan bakteriyel virülans faktörlerindedir. *S. aureus* Penton Valantin Lökosidini (PVL), *P. aeruginosa* ekzotoksin A ve difteri toksini gibi hücrelere zarar veren toksinler aynı zamanda fagositozu da önlemektedir. *Shigella* ve *L. monocytogenes* ve bazı *Rickettsia* türleri fagozom zarını parçalamakta oldukça etkili olan lizinler salgılar. *L. monocytogenes*'in listerolizin-O enzimi bu tip bir özelliğe sahiptir. Küçük morfolojik yapıdaki etkenler büyük yapılara göre göreceli olarak daha kolay fagosite edilirler. Parazitler ve fungal yapılar fagositer hücrenin içine girmek için genellikle çok büyüktür. Göreceli olarak büyük morfolojik yapıda olan etkenler fagositozdan korunurlar. *Chlamydia* türleri çoğalma için konak hücrenin metabolik ve bazı enzimatik aktivitelerine gereksinim duyan zorunlu hücre içi patojenler olduklarından girdikleri hücre içinde çoğalırlar ve hücre dışında canlılıklarını devam ettirmezler. Bu özellikleri ile fagositer hücrelerin hedefi olmaktan kaçınırlar ve fagositozdan korunurlar. Moleküler taklit (moleküler mimicry) yolu ile de fagositozdan korunan bakteriler vardır. Bazı bakteriler konakçı proteinlere çok benzer proteinler üretirler veya morfolojik yapılarında konakçı proteinlere benzer proteinler bulundurlar, böylece bu protein yapıları aracılığı ile fagositozdan koru-

nabilirler. *S. aureus* Protein A'sı bu tip özelliği olan bir proteindir. Fagosozom içine alınan mikroorganizma ancak lizozomal fizyon gerçekleştiikten sonra öldürülebilir. *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*), *Aspergillus* spp ve *Chlamydia psittaci* (*C. psittaci*) gibi etkenler fagosozom-lizozom fizyonunu önleyerek fagosom içinde sağ kalırlar. *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) fagolizozomdan kaçma özelliği gösterebilen bir etkidir. *M. tuberculosis*, *Nocardia* sp., *Y. pestis* gibi etkenler ise fagositik hücre içinde çoğalma özelliği olan patojenlerdir (96,99).

Mantarlar ve Virülans Faktörleri

Yaklaşık 3-6 milyon mantar türünün olduğu, bunlardan sadece çok azının yaklaşık 150-300 kadar türün insanlarda hastalığa neden olduğu bilinmektedir. İmmün sistemi baskılanmış bireylerde daha ciddi enfeksiyon oluştursalar da ciddi immün yetmezlikli bireyler bile herhangi bir mantar etkeni için mutlak hedef değildir. Mantar enfeksiyon etkenleri çevresel kaynaklardan veya insan mikrobiyal popülasyonundan kaynaklanabilir. Çevresel mantar patojenler çoğunlukla konak hücreye tesadüfen yerleşir ve daha nadir olarak enfeksiyon oluşturur. İnsan mantar patojenlerinden *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Aspergillus* türleri dahil olmak üzere çoğu etken çevresel kökenlidir. İnsanda enfeksiyonla ilişkili mantar türlerinden dermatofitler insanlar arasında kolaylıkla yayılabilen deriyi tutan yüzeysel mantarlardır. Normalde konakçının mikrobiyomunun zararsız üyeleri olan *C. albicans* gibi komensal patojenler konakçıda uygun koşullar oluştuğunda hastalığa neden olur (102).

Mantar enfeksiyonlarında da bakteriyel patogeneze benzer şekilde temel iki süreç vardır. Bu süreçler; enfekte edici fungal etkenin hayatta kalması-çoğalması ve hastalık semptomları olarak ortaya çıkan homeostazın bozulması ve konağın hasarıdır. Adezyon ve invazyon, fenotipik değişiklik, konak metabolik yollarının modüle edilmesi gibi çeşitli mantar virülans faktörü ve stratejileri tanımlanmıştır. Patojenik mantarlar çok farklı virülans strateji kombinasyonunu kullanırlar. Herhangi bir türün spesifik virülans potansiyeli genellikle patojenik hale gelmeden önce içinde bulunduğu çevresel ortam ve ana kökeni tarafından belirlenir (102,103).

Candida albicans ve non-*albicans Candida* sp bazı türleri metabolik esneklik gösterirler. Tek hücreli maya formundan hif ve yalancı hif olarak adlandırılan filamanöz formlara geçiş önemli bir virülans özelliğidir. Fenotipik dönüşüm kandidaların konaktaki çevresel koşullara uyumunu kolaylaştırır. Maya-hif geçişinden farklı olarak fenotipik dönüşüm sürecinde aynı çevresel koşullar altında aynı popülasyondaki bazı hücreler birbirinden değişik fenotipler sergilerler. Yapışma, aktif ve indüklenmiş invazyon, mikro besin elementi alımı, doğrudan konakçı hücre hasarı, biyofilm oluşumu ve çeşitli hidrolitik enzimler *Candida* türlerinde tanımlanmış diğer virülans

faktörleridir (102–104). Konakçı hücelere temas, maya-hifa geçişini tetikler ve tig-motropizm yoluyla büyümeyi yönlendirir. Invazinlerin ekspresyonu indüklenen endositoz yoluyla mantarın konak hücre tarafından alınmasına aracılık eder. Yapışma fiziksel kuvvetler ve fungal hidrolazların salgılanması ile gerçekleşir. Maya hücrelerinin kateter gibi abiyotik veya konakçı hücreler gibi biyotik yüzeylere bağlanmasında biyofilm oluşumunun rolü vardır. *Candida* türlerinin maya, psödohip, hif gibi tüm formları biyofilm oluşturabilir. Olgun biyofilm formasyonunda iç katmanda blastosporlar, dış katmanda hifler bulunur. *C. albicans* dışındaki kandidalar daha ince ve metabolik aktivitesi daha az biyofilm formasyonu oluşturur. Bu virülans faktörlerine ek olarak, çeşitli fitness özellikleri *Candida* türlerinin patojenitesini etkiler. Bunlar arasında katalaz, süper oksit dismutaz gibi reaktif oksijen metabolitlerine dirençte rol alan virülans faktörleri yanısıra ısı şoku proteinlerinin (Hsps) aracılık ettiği savunma da önemli yer almaktadır. Ayrıca amino asitlerin alınması, amonyağın atılması (NH₃), hifa oluşumunun indüklenmesi ve demir alımı da virülansa katkı sağlayan diğer faktörlerdir (105,106).

Cryptococcus neoformans ve *Cryptococcus gattii* (*C. gattii*)'nin temel virülans faktörlerinden biri polisakkarid kapsül yapısıdır. Kapsül fagositer hücreler tarafından tanınmayı engelleyebilir ve böylece fagositozu önleyebilir. Kapsül varlığının ayrıca kompleman sistemi, sitokin üretimi ve antijen sunumunun azaltılması üzerinde de etkisi vardır. Melanin pigment, üreaz, fosfolipaz enzimleri ve 37°C'de üreme, alkalen ortamda üreyebilme, mannitol üretimi, fenotipik dönüşüm, demir edinimi *C. neoformans*'ın tanımlanmış olan diğer bazı virülans özellikleridir (102,103,104).

Histoplasma capsulatum ve *B. dermatitidis* çevresel dimorfik mantarlardır. Her iki türde de hücre duvar bütünlüğü ve sporülasyon bir histidin kinaz tarafından kontrol edilir. *H. capsulatum*'un kalsiyum bağlayıcı proteinleri pulmoner enfeksiyonda ve makrofaj içi sağ kalımda rol alan bir virülans faktördür. Beta-1,3-glukan ve alfa-1,3-glukan dimorfik dönüşümde rol alır ve immün eveyzoya katkıda bulunur. Siderofor üretimi dimorfik mantarlarda önemli diğer bir virülans özelliğidir (102).

Pneumocystis jirovecii (*P. jirovecii*) sağlıklı bireylerde asemptomatik veya hafif bir enfeksiyona neden olurken, bağışıklığı baskılanmış hastalarda ağır pnömoneye neden olur. Virülans faktörleri çok fazla çalışılmamış olmakla birlikte yüzey glikoprotein gen ailesinin seçici ekspresyonu ile antijenik değişim gerçekleşmektedir. Antijenik değişim muhtemelen akciğerde immün yanıtı kaçırmayı ve dolayısı ile sağkalımı teşvik eder. Melanin üretimi de *P. jirovecii*'yi çevresel etkilerden koruyan bir virülans özelliğidir (102,107).

Mukor enfeksiyonları tedaviye rağmen yüksek mortaliteye sahiptir. Adezyon faktörleri ile ekstrasellüler matriks proteinlerine yapışma ve demir edinimi virülans da rol almaktadır. Trombozis, nekroz ve anjioinvazyonla seyreden yaygın enfeksiyon

tablosunda ekstraselüler matris proteinlerine yapışma özelliği önemli rol oynar (102). Hem demirini alma yeteneği ve siderofor aracılığı ile demir edinimi diğer bir virülans faktörüdür. Bazı Rhizopus türleri rizoferrin olarak isimlendirilen bir siderofor salgılar. Mikotoksin salgılanması, aspartik proteinaz ve keton redüktaz sistemi de bazı Rhizopus türlerinin virülans faktörleri arasındadır (105).

Virüsler ve Virülans Faktörleri

Viral patojenler yapı bakımından bakterilere benzemese de virülanslarına katkıda bulunan özelliklerin bazıları benzerdir. Virüslerin virülansı konak faktörleri ve virüse ait faktörlerle doğrudan ilişkilidir. Virüsler de konak hücrelere yapışmayı kolaylaştırmak için adezinler kullanır. Konak immün savunmasını önlemek için antijenik değişim de virüslerin virülansında rol alan önemli bir özelliktir. Bazı viral yapı ve proteinler ise konakçı immün yanıtının değiştirilmesi ve düzenlenmesinde rol alır.

Herhangi bir viral enfeksiyondaki ilk adımlardan biri virüsün konak hücre yüzeyi üzerindeki spesifik reseptörlere yapışmasıdır. Viral kapsid veya viral zarf yüzeyindeki konak hücrelere yapışmada rol alan viral yapılar viral adezinler olarak tanımlanmaktadır. İnfluenzavirüs hemaglutinini konakçı solunum ve bağırsak hücrelerindeki sialik aside bağlanmayı sağlayan bir viral adezindir. Bir başka viral adezin insan immün yetmezlik virüsü (HIV) gp120 glikoproteinidir (**Tablo 6**) (108).

Bazı viral etkenler toksin benzeri işlev gören moleküller sentezlerler. Rotavirus'un NSP4 (nonstructural glycoprotein-4)'ü bir viral enterotoksin olarak tanımlanmaktadır. NSP4 hücrede sitozolik kalsiyum artışına ve Ca^{+2} bağımlı enzimlerin aktivasyonuna neden olur. Aktive olan enzimler aracılı hücre lizisi indüklenir ve enterosit ölümü gerçekleşir. Adenoviruslerin kapsid yapısında bulunan penton proteini de hücreler üzerinde toksik etki gösteren diğer bir toksik viral proteindir (109,110). Viroporinler de klinik önemi olan bazı virüsler tarafından kodlanan küçük hidrofobik proteinlerdir. Bu proteinler konak hücre zarlarında oligomerize olduğunda hücrenin birçok fizyolojik özelliğini bozan hidrofilik gözenekler oluştururlar. Viroporinler virüs partikülünün enfekte hücrelere girmesi ve salınmasının yanı sıra viral genom replikasyonunda da rol oynarlar. Viroporinler konakçı hücrede birçok önemli fizyolojik

Tablo 6: Bazı viral adezinler ve bağlandıkları spesifik konakçı yapıları (108)

Viral etken	Adezin	Konak bağlanma bölgesi
Influenzavirüs	Hemaglütinin	Hücre siyalik asidi
Herpes simpleks-I,II	Glycoproteins gB, gC, gD	Heparan sülfat
HIV	Gp120	CD4+, CCR5, CXCR4

süreci bozmaktadır. Viroporinlerin hepatit C virüsü (HCV), HIV-1, influenza A virüsü (IAV), korona virüsler (SARS-CoV), poliovirus ve togavirüsler gibi klinik önemi olan virüsler tarafından kodlandığı belirtilmektedir. İnfluenza A virüs matris proteini 2 (M2), HIV-1 viral proteini U (Vpu) ve hepatit C virüsü p7 proteinleri bu tip proteinlerdir. Viroporinler genellikle RNA virüslerinde tanımlanmış olsa da JC polyomavirüs, Simian virüs- 40 (SV40), HPV16 gibi DNA virüslerinde de tanımlanmıştır. HPV16 E5 proteini hücre dönüşümünü ve bağışık yanıtı modüle eden bir viroporindir (109).

Konak İmmün Yanıtını Modüle Eden Viral Virülans Özellikler

Genelde bağışıklık sistemi ile doğrudan etkileşime giren viral proteinler enfekte olmuş hücre yüzeyinde eksprese edilirler ve/veya sistemik olarak etkileyebilecekleri hücre dışı ortama salgılanırlar. Enfekte hücreden salgılanan viral immünomodülatörler; sitokinler, kemokinler, interferonlar, kompleman sistemi, lökositler, enflamatuvar kaskad ve immün tanıma yolları gibi çok geniş bir yelpazede yer alan konakçı molekül ve işlevleri üzerine etkir. Viral immünomodülatör özellik gösteren viral proteinlerin spektrumu oldukça çeşitlidir. Süperantijenler, immün hücre ligand ve reseptör taklitçileri, CD homologları ve kompleman inhibitörlerini bağlayıcı proteinler viral immünomodülatör yapılar arasında sayılabilir. NK hücreleri, T hücreleri, dendritik hücreler ve makrofajlar özellikle viral immünomodülatör proteinlerin hedefi olan konakçı hücreleridir. Viral hücre yüzeyi modülatör proteinlerinin bazıları konakçı reseptörlerin yapısını veya işlevini taklit eder. Herpesvirüslerin ve poxvirüslerin G protein-bağlantılı kemokin reseptörü (vGPCR) süper ailesini taklit edecek şekilde kodlama yaptığı bilinmektedir (96).

Antijenik aşırı değişkenlik DNA virüslerinden çok RNA virüsleri tarafından kullanılan bir immün yanıtın kaçış mekanizmasıdır. İnfluenza virus, HIV ve Hepatit C virüsleri en fazla antijenik değişim saptanan virüslerdir. DNA virüslerinden CMV'de de antijenik aşırı değişkenlik gözlenirse de DNA virüslerinde daha çok tek iplikli DNA virüslerinde antijenik kayma görülmektedir. Virüslerde antijenik değişim antijenik kayma (antigenic drift) ve antijenik sapma (antigenic shift) şeklinde olmak üzere iki şekilde gelişir. Antijenik kayma nokta mutasyonlar sonucu gelişirken antijenik sapma ise genetik reassortment sonucu virüs yüzey proteinlerindeki büyük değişimler sonucu oluşur. Antijenik kayma en tipik olarak HIV'de antijenik sapma ise İnfluenza tip A virüsünde gözlenir (96,110).

Birçok virüs nitrik oksitinin antimikrobiyal fonksiyonlarını ve aktive edilmiş fagositlerin, özellikle makrofajın ürettiği oksijen radikallerinin zararlı etkilerini önlemek için çeşitli koruyucu mekanizmalar geliştirmiştir. Bazı viruslar indüklenebilir nitrik oksit sentazın (iNOS) sentezini indüklerken, diğer bazı virüsler ise iNOS indüksiyonunu önleme stratejileri geliştirmiştir. Tip I interferonun indüklenmesini bloke eden virüs-

ler sıklıkla iNOS gen ekspresyonunu baskılar. CD200'ü taklit eden yüzey proteinleri bulunduran Herpes virüs ve Poxvirüs gibi bazı virüslerin fagosit aktivasyonunu doğrudan etkileyen modülatör proteinleri eksprese ettiği gösterilmiştir. TLR'ler enfeksiyonun başlangıcında mikrobiyal etkenin tanınmasında en önemli rolü olan konak yapılarıdır. Viral enfeksiyonlarda hücre yüzeyinde yer alan TLR2 ve TLR4 viryon bileşenlerini tanıdığı, hücre içi TLR3, 7, 8 ve 9 ise viral nükleik asitleri veya nükleoprotein komplekslerini tanıdığı düşünülmektedir. Bazı viral etkenler TLR sinyal yollarını nötralize etmek için viral stratejiler geliştirmiştir. Kompleman sistemi konak kompleman inhibitör/düzenleyici proteinleri tarafından kontrol edilir. İnsan sitomegalovirüs (HCMV), HIV ve HTLV-1 gibi bazı virüsler kompleman sisteminin düzenlenmesi üzerine stratejiler geliştirmiştir. HCMV enfekte olmuş hücrelerin yüzeyinde DAF ve MCP gibi hücresel kompleman inhibitörlerinin ekspresyonuna neden olurken, HIV ve HTLV-1'in kendi zarf yapılarına konakçı kompleman inhibitörlerini eklediği belirtilmektedir. HSV'nin gliko-protein C-1'i C3b'yi bağlar ve inhibe eder (96).

Bazı viruslar kemokinleri taklit ederek bağışıklık sisteminden korunmaya çalışmaktadır. Özellikle bazı DNA virüsleri konakçı kemokinlerini taklit eden kemokinler sentezlemektedirler. Konakçı kemokinleri ile etkileşime giren veya konakçı kemokin reseptörlerini tetikleyen bu viral kemokinler konakçı immün yanıtını değiştirebilmektedir (96,109,110).

Apoptozisin azaltılması veya indüklenmesi de virüslerin kullandığı savunma mekanizmalarındandır. Adenovirüsler, bakulovirüsler, herpesvirüsler ve poksvirüsler konak hücrelerinde apoptozisi azaltırken, Ebola virüs ve HIV -1 konak hücre apoptozunu indükler. Bazı viral enfeksiyonların seyri sırasında proteinler ve organeller dahil tüm hücre partiküllerini bloke eden otofaji olarak bilinen durum gözlenir. HSV-1, Kaposi sarkomu ile ilişkili KSHV virüsü ve fare herpes virüsü-68 (MHV-68) gibi bazı viral etkenlerin otofaji ilişkili protein Beclin-1 ile etkileşime girerek otofaji yolunu bloke eden proteinler kodladıkları belirtilmektedir. CD4+T lenfositlerinde HIV-1 zarf glikoprotein (Env) aracılı otofaji apoptozise yol açar. İnfluenza virüsün viral matriks proteini-2'si tarafından otofajinin inhibisyonu virüs enfekte hücrelerde apoptozu kolaylaştırır (**Tablo 7**) (111).

Parazitler ve Virülans Faktörleri

Parazitler insanlarda geçici veya kalıcı olarak yaşayan ve konağın besinlerinden yararlanan protozoa, helmint ve eklembacaklılar gibi canlılardır. Paraziter etkenler ciddi enfeksiyon klinik belirtilerine yol açabilir veya asemptomatik enfeksiyona neden olabilirler. Ağır amebiyazis ve sıtma gibi istisnalar dışında akciğerleri etkileyen parazitlerin çoğu helmintlerdir (solucanlar). Helmint enfeksiyonları sestod, trematod ve

Tablo 7: Virusların bağışık yanıtı karşı oluşturdukları bazı stratejiler (96)	
Strateji	Viral mekanizma örnekleri
Salgısal modülatörler veya toksinler	- Ligand taklitçiler (virokinler) - Reseptör taklitçiler (viroresptörler)
Patojen yüzeyindeki modülatörler	- Kompleman inhibitörleri - Koagülasyon düzenleyicileri - İmmün reseptörler - Adezyon molekülleri
Bağışık yanıtıtan korunma	-Latensi -İmmün imtiyazlı dokuları enfekte etmek
Antijenik aşırı değişkenlik	- Hataya açık replikaz ekspresyonu - Antikor tanınmasından kaçış - "Outrun" T hücre tanıma
Fagositer ve bağışık yanıt hücrelerinin yıkımı veya öldürülmesi	- İmmün hücreleri enfekte etmek (Dentritik hücreler, T lenfositler, makrofajlar) - CTLve NK hücrelerinin öldürme yollarını inhibe etmek - İmmün hücre sinyallerini ve efektör fonksiyonları değiştirmek - Süperantijen eksprese etmek
Edinsel bağışıklığın engellenmesi	- MHC-I veya II downregülasyonu - Antijen sunumunun ve proteozomların inhibisyonu - İmmün yanıt genlerinin uyarımının engellenmesi
Kompleman inhibisyonu	- Kompleman sisteminin çözünür inhibitörleri - Viral Fc reseptörler
Sitokin, interferon ve kemokinlerin inhibe edilmesi	- Ligand gen ekspresyonunun inhibisyonu - Ligand/reseptör sinyal inhibitörleri - Efektör proteinler ile interferans
Apoptozis ve otofajinin modüle edilmesi	- Hücre ölümünü inhibe veya aktive etmek - Ölüm sinyallerini engellemek - Serbest radikalleri temizlemek - Ölüm reseptörlerini veya ligandlarını downregüle etmek - Ölüm duyarlı yolları inaktive etmek
TLR'lerinin interfere edilmesi	- TLR sinyallerini engellemek - TLR tanınmasına engel olmak
Antimikrobiyal küçük moleküllerin bloke edilmesi	- İNOS uyarımını önlemek - Antiviral RNA sessizliğini inhibe etmek
Hücre içi yolların engellenmesi	- RNA düzenlemesini inhibe etmek - Ubiquitin/ISGylation yollarını düzenlemek

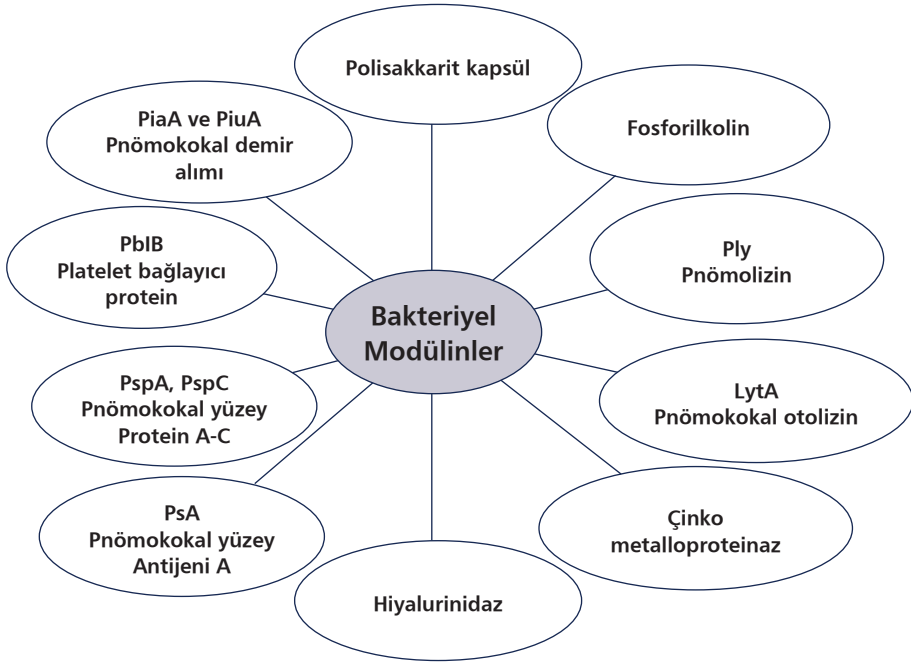
nematod türlerinden kaynaklanabilir. *Taenia saginata* (T. saginata), *Taenia solium* (T. solium), *Diphyllobothrium latum* (D. latum), *Hymenolepis* türleri, *Dipydium caninum* (D. caninum), *Echinococcus granulosus* (E. granulosus) akciğer enfeksiyonu oluşturan sestodlardır. Akciğerde sestodların neden olduğu en önemli enfeksiyon E. granulosus'un neden olduğu hidatoz /ekinokokozdur. *Schistosoma mansoni* (S. mansoni), *Schistosoma haematobium* (S. haematobium) ve *Schistosoma japonicum* (S. japonicum) ve *Paragonimus westermani* (P. westermani) akciğer enfeksiyonlarına neden olabilen trematodlardır. *Ancylostoma duodenale* (A. duodenale), *Necator americanus* (N. americanus), *Strongyloides* türleri, *Wuchereria bancrofti* (W. bancrofti) ve *Toxocara canis* (T. canis) akciğerde enfeksiyon yapabilen nematodlardan bazılarıdır (112). Paraziter virülans faktörleri arasında en önemlilerinden biri proteazlardır. Sistein, serin, aspartil, metallo ve treonin proteazlar gibi farklı proteaz tiplerinin parazit virülansında rol aldığı bilinmektedir (113). İnsan parazitlerinin genomlarında Clan CA (papain ailesi) sistein proteazlar, Clan CD asparajinil endopeptidazlar ve kaspazlar gibi çeşitli sistein proteaz tipleri kodlanmıştır. Clan CA sistein proteazları protozoalarda dominant proteaz ailesidir (114). Sistein proteazların genel katabolik fonksiyonları yanı sıra invazyon, çoğalma, besinlerin parçalanması, inflamasyon, antikoagülasyon gibi paraziter enfeksiyonların farklı süreçlerinde önemli rolleri tanımlanmıştır. Parazit sistein proteazları aynı zamanda immünojenik- tir ve aşı hedefleri olarak da kullanılmıştır (**Tablo 8**) (113,115).

Solunum Sistemi Enfeksiyonlarında Virülans Faktörlerinin Rolü

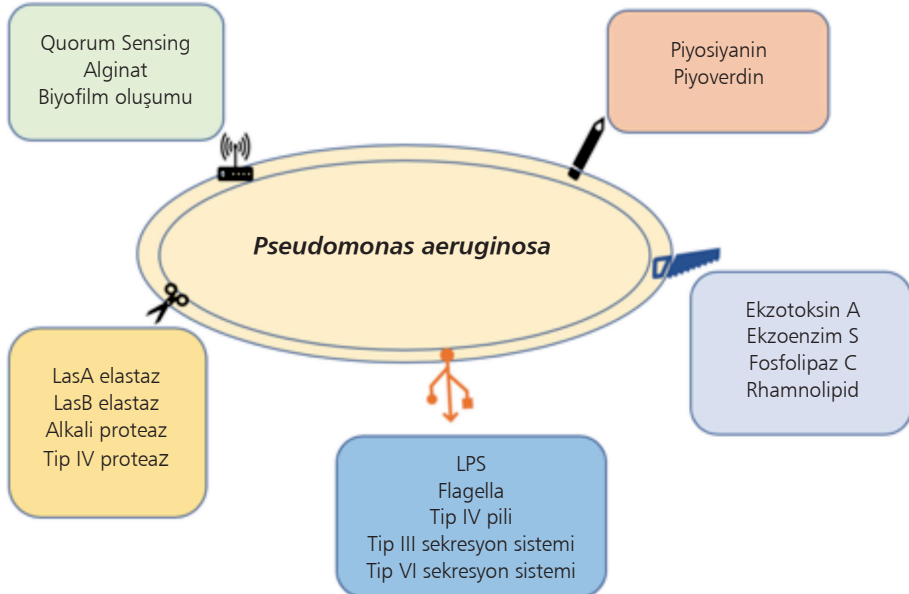
Akut ve kronik solunum yolu enfeksiyonları, özellikle de akut pnömoni hem yetişkinlerde hem de çocuklarda en önemli ölüm nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Pnömoni ve diğer solunum sistemi enfeksiyonları doğrudan ve ilişkili sekelleri nedeniyle aynı zamanda önemli bir halk sağlığı sorunudur. İnsan üst solunum yolu *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* ve *S. aureus* gibi solunum yolunun mikrobiyatasında yer alan ancak zaman zaman solunum yolu hastalıklarına neden olan potansiyel patojenler ile kolonizedir. Solunum yolu mikrobiyatasında yer alan patojenlerin hastalığa neden olması için öncelikle solunum yolu epitel hücrelerine kolonize olması gerekir. Bu kolonizasyon mikroorganizmalar arasında ve mikroorganizma ile konak arasındaki etkileşimler ile çevresel faktörlerin etkileşimini içeren ve mikroorganizmaya ait virülans faktörlerinin de rol aldığı dinamik bir süreçtir (117). Solunum sisteminde enfeksiyon gelişebilmesi için etken mikroorganizmanın konağın mukus, siliya gibi yerel temizleme mekanizmalarından korunarak epitele tutunabilmesi, lokal olarak besin maddelerini edinebilmesi ve konakçı bağışıklık sistemi yanıtından kaçabilmesi gerekir. Konak hücrenin solunum sistemine invazyon

Tablo 8: Bazı helmintlerde tanımlanmış olan proteazlar ve fonksiyonları (116)

Helmint	Proteaz	Fonksiyonu
Nematod		
<i>Necator americanus</i>	Katepsin B2,3,4,5	Jelatin ve globülin fragmanlarının yıkımı
<i>Ancylostoma caninum</i>	Katepsin B1	Doku yıkımı
	Katepsin B2	Hemoglobin yıkımı
Trematod		
<i>Schistosoma haematobium</i>	Katepsin B	Hemoglobin yıkımı
<i>Schistosoma japonicum</i>	Katepsin B	Doku invazyonu
	Katepsin C	Hemoglobin Yıkımı
	Katepsin L1	Hemoglobin yıkımı ve membran turnover
<i>Schistosoma mansoni</i>	Katepsin B1	Hemoglobin, albümin ve Ig G yıkımı
	Katepsin B2	Endositik proteinlerin yıkımı, tegumental protein turnover
	Katepsin C	Diğer parazit sistein proteazların maturasyonu
	Katepsin L1	Hemoglobin yıkımı
	Katepsin L2	Hemoglonin yıkımı, Fenoloksidaz aktivasyonu
	Katepsin L3	Hemoglobin ve albümin yıkımı
<i>Paragonimus westermani</i>	Katepsin L- like	Ekstrasellüler matris proteinler ve IgG yıkımı
<i>Fasciola hepatica</i>	Katepsin B1 ve B3	İntestinal duvara penetrasyon
	Katepsin B2	İntestinal duvara penetrasyon, albümin ve IgG yıkımı
	Katepsin C	Peptidazların yıkımı
	Katepsin L1	Hemoglobin, TLR3 ve Ig G yıkımı,
	Katepsin L2	Hemoglobin, kollojen ve Ig G yıkımı
	Katepsin L3	Kollajen yıkımı
	Katepsin L5	Hemoglobin, fibronektin, laminin ve Ig G yıkımı
Sestod		
<i>Taenia solium</i>	Katepsin L	Doku ve IgG yıkımı
<i>Echinococcus multilocularis</i>	Katepsin L ve B	Kollajen, fibronektin, albümin ve Ig G yıkımı



Şekil 4: Streptococcus pneumoniae virülans faktörleri.



Şekil 5: Pseudomonas aeruginosa virülans faktörleri.

Tablo 9: Pnömoni etkeni bazı bakterilerin önemli virülans faktörleri ve fonksiyonları

Bakteri (kaynak)	Virülans faktörü	Fonksiyon/Rol aldığı mekanizmalar
S. pneumoniae (20,121-124)	Polisakkarid kapsül	Antifagositik, mukopolisakkaridlere bağlanmayı önler.
	Hidrojen peroksit	Sitotoksik, mukosilyer fonksiyonu bozar.
	Fosforilkolin	Epitele tutunma
	Pnömolizin (Ply)	Sitotoksik, mukosilyer fonksiyonu bozar, dendritik hücrelerin apoptozunu artırır, kompleman proteinlerinin tüketimi, proinflamatuvar etki.
	Pnömokokal otolizin (LytA)	Bir amidazdır. Hücre lizisinde rol alır
	Çinko metalloproteinaz	Sekretuvar IgA'yı parçalar
	Hiyaluridaz	Hidrokarbonat ve pnömolizinin mukosilyer fonksiyon üzerindeki inhibitör etkilerini kuvvetlendirir.
	NanA, NanB	Nöraminidaz, terminal siyalik asidi parçalar
	Pnömokokal yüzey antijeni-A (PsaA)	Epitele tutunma
	Pnömokokal yüzey protein A,C (PspA, PspC)	Epitele tutunma, kompleman aktivasyonu ile interferans
	PiaA (pneumococcal iron acquisition A)	Demir edinimi
	PiuA (pneumococcal iron uptake A)	
H. influenzae (20,122, 133,134)	LOS (lipooligosakkarit)	Epitel adezyonu, kompleman aktivasyonunda rol alır. Mukosilyer fonksiyonu bozar.
	Pili	Ekstrasellüler matrikse bağlanmayı sağlar
	Protein D	Mukosilyer fonksiyonu bozar
	Protein E	Komplemanın litik aktivitesinden korur
	HMW1, HMW2	Amibriyal adezin, Epitel adezyonu
	Hia	Amibriyal adezin, Epitel adezyonu
	P2, P5	Mukusa bağlanmayı ve epitele yapışmayı indükler
	IgA1 proteazlar	Konak IgA antikorlarını yıkar

Tablo 9: Pnömoni etkeni bazı bakterilerin önemli virülans faktörleri ve fonksiyonları (devamı)

Bakteri (kaynak)	Virülans faktörü	Fonksiyon/Rol aldığı mekanizmalar
S. aureus (20,126, 127,128)	Kapsüler polisakkarid	Nötrofil fagositozunu azaltır, bakteriyel kolonizasyonu ve mukozal yüzeylerde kalıcılığı artırır.
	Stafilokokal protein A (SpA)	MSCRAMM ailesinden. IgG'ye bağlanır ve opsonofagisitozu önler
	Fibronektin bağlayıcı protein A, B (FnbpA, FnbpB),	Fibronektin ve plazma pıhtılarına bağlanma
	Kollojen bağlayıcı protein (Cbp)	Kollojen ve kıkırdak dokuya bağlanma
	Kümeleşme faktörü A ve B (ClfA, B)	Fibronektin varlığında kümelenme ve fibrinojene yapışmaya aracılık eder.
	Toksik şok sendrom toksin-1 (TSST-1)	T hücrelerinin massif aktivasyonu, aşırı sitokin salınımı
	Entero toksinler (SEA, SEB, SECn, SED, SEE, SEG, SEH ve SEI)	T hücrelerinin massif aktivasyonu, aşırı sitokin salınımı
	Proteazlar Serin proteaz (exfoliatif toksin ETA ve ETB), Sistein Proteaz (Stafopain)	Nötrofil aktivasyonunu ve kemotaksisi bloke eder. Antimikrobiyal peptidleri inaktive eder
	Panton Valentin Lökosidin (PVL)	Lökosit hücrelerinde lizisi indükler
	α -Toksın (α -Hemolizin)	Sitolitik toksin, trombosit ve monositleri lizise uğratar
	β -Toksın (β -Hemolizin).	Çeşitli hücrelerin (monosit, eritrosit, nötrofil ve lenfosit) plazma membranındaki sifingomyelinini hidrolize eder. Diğer litik ajanlara duyarlılığı artırır. Eritrosit ve lökositleri lizise uğratar.
	Stafiloksanin	Reaktif reaktif oksijen türevlerine dirençde rol alır
	Hiyaluronidaz	Hyaluronik asidi yıkar
	Stafilokinaz (SAK)	Plazminojeni aktive, antimikrobiyal peptidleri inaktive eder.

Tablo 9: Pnömoni etkeni bazı bakterilerin önemli virülans faktörleri ve fonksiyonları (devamı)

Bakteri (kaynak)	Virülans faktörü	Fonksiyon/Rol aldığı mekanizmalar
K. pneumoniae (20)	Tip I fimbriya	Mast hücrelerine bağlanmada rol alır. kemokin üretimini, inflamasyonu ve nötrofil infiltrasyonunu artırır
	Tip III fimbriya	Doku ve cansız yüzeylerde biyofilm formasyonunda rol alır.
	Tip III fimbriya	Doku ve cansız yüzeylerde biyofilm formasyonunda rol alır.
	Kpc fimbriya	Biyofilm formasyonunda rol alır.
	Kapsül	Oponofagositozu ve dentritik hücre maturasyonunu bloke eder
		Nötrofiller tarafından öldürülmekten korur
	LPS	Kompleman aracılı lizise karşı korur
	OmpA	Dış membran proteini, Proinflamatuvar sitokin üretimini inhibe eder. Ğ-defensinlere direnç sağlar.
	OmpK35, OmpK36	Dış membran porini, fagositozu bloke eder, antibiyotik direncinde rol alır.
	Enterobaktin	Siderofor, demir edinimi
	Aerobaktin	Sitrat-hidroksamat yapıda siderofor, demir edinimi.
	Yersiniabaktin	Akciğer enfeksiyonlarında eksprese edilir. Demir edinimi
	Salmokelin	Nazofaringial kolonizasyonda rol alır. Lipokalin-2 nötralizasyonuna karşı korur.
	Biyofilm	Antibiyotiklere direnç oluşturur. Kalıcı süregen enfeksiyon oluşumuna neden olur.
P. aeruginosa (43, 45,46,47, 129–132)	LPS	Lipid A bileşeni aracılığı ile birçok inflamatuvar öncü hücreyi aktive eder. Antimikrobiyal peptidlere karşı direnç, TLR4 aktivasyonunu artırır.
	Flagella	Güçlü immunojen
	Tip IV Pili	Bakterinin kısa, filamentöz yüzey yapılarıdır. Genelde prokaryot hücrelerde pili hareketten sorumlu değil iken P. aeruginosa'da pili seyirme (twitching) şeklinde hareketten sorumludur.

Tablo 9: Pnömoni etkeni bazı bakterilerin önemli virülans faktörleri ve fonksiyonları (devamı)

Bakteri (kaynak)	Virülans faktörü	Fonksiyon/Rol aldığı mekanizmalar
	Tip III sekresyon sistemi	Fagositozdan kaçma, dokulara zarar verme ve bakteriyel yayılmaya katkıda bulunur.
	Ekzotoksin A	Endositoz ile konakçı hücrelere girer. Ökaryotik hücrelerdeki EF-2'nin ADP-ribozilasyonunu katalize eder, protein sentezini inhibe ederek hücre ölümüne neden olur.
	Ekzoenzim S	T3SS ile salınan bir sitotoksindir. Doku hasarına yol açar, bakterinin yayılmasında rol alır.
	LasB elastaz	Elastin, kollojen ve diğer matris proteinlerini bozar. KF hastalarının akciğer enfeksiyonunda önemli bir rol oynar. IgG'yi, fibrini, kollajeni, sürfaktan proteinleri A ve D'yi parçalar. IL-8 üretimini uyarır, proinflamatuvar etki gösterir.
	LasA elastaz	Serin metalloproteinazdır, elastini yıkamaz ancak lasB elastazın elastolitik aktivitesini artırır. Epitelyal bariyeri bozar
	Tip IV proteaz	Sürfaktan proteinleri A, D ve B'yi yıkar.
	Alkalin proteaz (Aeruginolizin)	Fibrinoliz etkili metalloproteazdır. Alveoller içinde oluşan yoğun fibrini eritir. Kornea infeksiyonlarının patogenezinde önemli rolü vardır. Nötrofil fonksiyonlarını inhibe eder.
	Fosfolipaz C	Hemolitik ve hemolitik olmayan fosfolipaz C olarak iki tiptir. Hemolitik fosfolipaz C, fosfatidilkolini ve sfingomyelini hidrolize eder. Hemolitik olmayan fosfolipaz C fosfatidilkolin ve fosfatidilserini hidrolize eder.
	Rhamnolipid	Bir hemolizindir. Sürfaktan üzerine etki eder. Mukosiliyer fonksiyonu inhibe eder. Makrofaj ve polimorfonukleer lökositlerde nekroz yapar.
	Alginate	Hücrelere yapışmada rol alır, fagositoza duyarlılığı azaltarak konakçı savunmasına direnç oluşturur. Antibiyotiklerin etki etmesini engeller. Biyofilm oluşumunda rol alır.
	Piyosiyenin	Konak hücrede oksidatif strese neden olur; Hava yolu siliyer fonksiyonu bozar, kalsiyum hemostazını bozar. Nötrofil hasarı yapar ve gecikmiş inflamatuvar yanıtı neden olur.
	Piyokelin, Piyoverdin	Siderofor, demir ediniminde rol alır.

Tablo 9: Pnömoni etkeni bazı bakterilerin önemli virülans faktörleri ve fonksiyonları (devamı)

Bakteri (kaynak)	Virülans faktörü	Fonksiyon/Rol aldığı mekanizmalar
M. catarrhalis (125)	UspA1	Epitel ve hücre dışı matrise bağlanmada ve biyofilm oluşumunda rol alır
	UspA2, UspA2H ve UspA2V	Ekstrasellülere matrikse bağlanma ve serum direncinde rol alır
	MID / Hag	Dış zarda bulunur ve hemaglutinasyon ve IgD'nin immün olmayan bağlanmasına aracılık eder
	CopB	Demir alımında ve serum direncinde rol oynar
	OmpCD	Dış membran proteini, epitel hücrelerine adherans
	Lipooligosaccharide (LOS)	Epitel hücrelerine adherans ve invazyon
	ModM	Faz değişkenli tip III DNA metiltransferaz, epigenetik düzenleyici olarak görev yapar
	BRO b-lactamaz	Betalaktam antibiyotiklere dirençte rol alır
B. Pertussis (135)	Kapsül	Konakçı savunma mekanizmasından korur
	LPS	Serum direncinden sorumlu
	Fimbriya (FIM)	Kalıcı trakeal kolonizasyonda rol alır
	Tip IV pili	Hareket ve yapışmada rol alır.
	Filamentöz Hemaglutinin (FHA)	Baskın adezin, trakeal kolonizasyon için gerekli
	Ototransporter Pertaktin (PRN)	Ökaryotik hücre bağlanmasına aracılık eder
	Trakeal Kolonizasyon Faktör (TcfA)	Trakeal kolonizasyonda rol alır
	Pertussis Toksini (PT)	A-B tip bir toksin. ADP ribozilasyonu ile etki eder. Pertusis ilişkili lenfositoz gelişiminde rol alır
	Adenilat siklaz A toksin (CyaA)	Hemolizin aktivitesine sahip kalmodulin ile aktive olan RTX ailesi üyesi bir toksin. Antienflamatuvar ve antifagositik faktör görevi görür
	Tip III sekresyon	Bordetella'nın efektör proteinlerini doğrudan konakçı hücrelere aktarmasını sağlar, kalıcı trakeal kolonizasyon için gerekli

Tablo 9: Pnömoni etkeni bazı bakterilerin önemli virülans faktörleri ve fonksiyonları (devamı)

Bakteri (kaynak)	Virülans faktörü	Fonksiyon/Rol aldığı mekanizmalar
	Dermonekrotik toksin (DNT)	Isıya dayanıksız toksin, in vitro nekrozu indükler
	Trakeal sitotoksin (TCT)	Sıkı bağlantı bölgelerine ve siliyal hücrelere zarar verir, IL-1 ve NO üretimi üzerine etki eder
	Alkaligin	Bir siderofor, demir edinimi
M. tuberculosis (20,136)	Mikolik asit	Hidrofobik yapıyı destekler ve zorlu çevre koşullarına direncin artmasına neden olur. Asit ortam ve oksijen radikallerinden koruma
	Kapsül	Opsonofagositozu bloke ederek immün yanıtta kaçışa aracılık eder
	Glikolipitler	İnvazyon ve hücre içi çoğalma ve biyofilm oluşumunda rol alır
	Tip IV pili	Hücreye tutunmadaki rolü tam bilinmiyor
	Curli-like pili (MTP)	Konak hücre laminine bağlanır, agregasyon ve makrofaja tutunmada rol alır.
	Heparin-bağlayan hemagglutinin adezin (HBHA)	Heparan sulfata bağlanır, agregasyon, kolonizasyon ve invazyonda rol alır.
	LBP	Konak lamininine bağlanır
	Kord Faktör (Treholaz dimikolat)	Fagozom-lizozom füzyonunu önler, makrofajlar tarafından öldürülmeyi engeller. Granülom formasyonunda ve proinflamasyonda rol alır
	Antijen 85A, B, C	Fibronektine bağlanır, makrofaj fagositozunu artırır. Kord faktör üretimini katalize eder.
	ESAT-6 (Early secreted Antigenic Target of 6kDa)	Enfekte makrofajlarda apoptozisi indükler. Makrofajlarda otofagozom-lizozom füzyonunu inhibe eder
	KatG	Reaktif oksijen radikallerine karşı koruyucu
	Fenolik-glikolipid-1 (PGL-1)	İmmün supresyonda rol alır. Konak hücre laminine bağlanır. Schwann hücreleri içine aktin bağımlı alımı uyarır. Sinir hücrelerinin demiyelinizasyonunu sağlar

Tablo 9: Pnömoni etkeni bazı bakterilerin önemli virülans faktörleri ve fonksiyonları (devamı)

Bakteri (kaynak)	Virülans faktörü	Fonksiyon/Rol aldığı mekanizmalar
L. pneumophila (20,137)	LPS	Proinflamatuvar sitokin sentezini indükler
	Flagella	Adezyon, invazyon, hareket ve biyofilm formasyonunda rol alır
	Tip 4 pili	Konak dokulara adherans ve invazyon
	Tip II sekresyon sistemi (T2SS-Lsp),	Çevresel kalıcılıkta rol alır
	Tat, Lss ve Lvh Sekresyon sistemi	Özellikle lvh hücre içi çoğalmada rol alır
	Dış membran vezikülleri (DMV)	Konakçı hücre içine madde iletilmesi
	Peptidoglikan ilişkili lipoprotein (PAL)	Proinflamatuvar sitokin sentezini indükler
	Major hücre ilişkili Fosfolipaz A/ Lizofosfolipaza (PlaB)	L. pneumophila'nın akciğerlerde çoğalmasını ve dalağa yayılmasını destekler
	Major dış membran proteini (MOMP),	Konağa yapışmada rol alır
	FeoB	Demir taşıyıcı, Fe+2 alımında önemli rol alır.
	MIP (Macrophage infectivity potentiator)	Doku bariyerinin aşılmasında rol oynar
	Hsp60	İnvazyon ve makrofajlarda sitokin ekspresyonunda rol alır.
C. pneumoniae (20)	MOMP (major dış membran proteini)	Adezyon ve por oluşumu
	Pmp21	İnvazin proteini
		EGFR'e bağlanır
		Konak hücre sinyal yollarını indükler
	Inc	Inklüzyon proteini
CPAF (Chlamydia protease-like activity factor)	Bir serin proteaz Konak hücre proteinlerini yıkar	

Tablo 9: Pnömoni etkeni bazı bakterilerin önemli virülans faktörleri ve fonksiyonları (devamı)

Bakteri (kaynak)	Virülans faktörü	Fonksiyon/Rol aldığı mekanizmalar
M. pneumoniae (20)	Tutunma organeli	Konak hücreye tutunma
	Afimbriyal adezinler (P1, P30)	Konak hücreye tutunma
	CARDS (community-acquired respiratory distress syndrome) toksin	Konak inflamatuvar yanıtını indükler. ADP-ribozilasyonu yaparak B. pertussis pertussis toksin aktivitesine benzer etki gösterir.
	Biyofilm yapımı	Tip-2 suşlar yapar. Antimikrobiyalere direnç.
Nocardia spp (20)	Biyofilm yapısı	Kalıcı süregen enfeksiyon oluşumuna neden olur. Antimikrobiyalere direnç oluşturur.
	İnvazin	Konak hücreye tutunma
	KatN ve KatG	Fagositozda H ₂ O ₂ yıkar.
	SodA	H ₂ O ₂ yıkar
	Kord faktör	Fagolizozom fizyonunu bloke eder Granülom formasyonunu indükler
	Mycolik asit	Çevresel koşullara direnç sağlar
	Fosfolipaz C	Sitolitik aktivitede rol alır. Konak hücre zarlarını yıkar, kutanöz nokardiozda rol oynar
	Hemolizin	Hücre kültürlerinde kaspaz bağımlı apoptozisi indükler
	Nokobaktin	Siderofor, demir edinimi
	Asterobaktin	Siderofor, demir edinimi
B. anthracis (20)	Kapsül	Poly-γ-D-glutamik asit yapısında. Anti-fagositik etkilerden sorumlu.
	Bacillus anthracis S-layer protein A (BslA)	İntegrinler ve C1q bağlanmada rol alır.
	Petrobaktin	Ketakolat tip siderofor, demir ediniminde rol alır
	Bacillibaktin	Ketakolat tip siderofor, demir ediniminde rol alır
	Demir düzenleyici lösün yüzey proteini tip A (IlsA)	Hem, hemoglobin ve ferritine bağlanma, demir ediniminde rol alır
	Antrax toksini A-B	Ekzotoksin, konak hücre hasarı yapar
	Antrolizin O (ALO)	Kolesterol bağımlı sitolizin yapar. Fagositik hücrelerde litik aktivite gösterir.

Tablo 10: İnfluenza A virülans faktörleri		
Virus	Virülans faktörü	Fonksiyon/Rol aldığı mekanizmalar
Influenza A (138,139)	Hemaglütinin (HA)	Doku tropizminden sorumlu. Antijenik değişime uğrar.
	Nöraminidaz (NA)	Siyalik asit reseptörlerini ayırır.
	Polimeraz Protein- PB2	Viral RNA replikasyonunu kontrol eder.
	PB1-F2	Enfekte hücrelerde apoptozisi indükler
	PA-X	Hücrel gen ekspresyonunu modüle eder
	NS1	IFN antagonisti olarak çalışır.

sürecinde bakteriye özgü birçok virülans faktörü rol alır. Bakteriyel etkenler yanısıra viral etkenler de solunum sisteminde önemli enfeksiyon tablolarına neden olur. Bazı viral etkenler solunum yolu epiteline tropizm gösterir ve özellikle solunum sistemine özgü enfeksiyon tabloları oluştururlar. Bazen kronik bakteriyel bir solunum yolu enfeksiyonuna viral bir etken de eşlik edebilir veya eş zamanlı hem bakteriyel hem viral akut enfeksiyon tabloları gelişebilir. Kronik bakteriyel ve akut viral enfeksiyonların ko-patogenezi hastaları her iki patojen tipine daha duyarlı hale getiren bağışıklık fonksiyonlarında bozulma, artmış maruziyet veya altta yatan bir faktörün varlığı ile açıklanabilir. Bakteriyel-viral eş zamanlı enfeksiyon patogenezi bakteriyel bir enfeksiyonun seyirinde viral giriş reseptörlerinin upregülasyonu ve patojenik bakterilere kronik maruziyeti olan hastalarda inflamasyon veya doku hasarı üzerinde sinerjik etkiler ile virüslere değişmiş immün yanıtın da rolü vardır (118). Hastalık ve nedensellik ilişkisi akut solunum yolu enfeksiyonları için değerlendirildiğinde; aynı klinik sendromun farklı patojenler tarafından gerçekleştirilebileceği, aynı etiyolojik ajanın çeşitli klinik sendromlara neden olabileceği, belirli bir klinik sendromdaki baskın patojenin ilgili yaş grubuna, yıla, coğrafi yere ve nüfusun tipine göre değişebileceği ve etiyolojik ajanın tanısının tek başına klinik bulgular temelinde genellikle imkansız olduğu saptaması günümüzde halen geçerliliğini korumaktadır (119).

Solunum sisteminde enfeksiyon oluşturan patojenler akciğerin normal savunma mekanizmalarını önleyecek virülans mekanizmaları geliştirmişlerdir. Solunum yoluna giren bir patojen normal koşullarda alveollerde alveolar makrofaj tarafından fagosite edilir. Bazı mikroorganizmalar fagositozu önleyebilir veya fagosite edilse bile fagozom içinde çoğalmaya devam ederek enfeksiyona neden olabilir. Mikroorganizmalar fagositozu önlemek için birçok yol geliştirmiştir. Fagositoza direnç veya fagozom içinde yaşamını devam ettirmek mikroorganizmaların virülans özellikleri ile

Tablo 11: Solunum sistemi ilişkili bazı fungal enfeksiyon etkeninin önemli virülans faktörleri

Etken	Virülans faktörü	Fonksiyon/Rol aldığı mekanizmalar
Candida spp. (102-105, 140,141,142)	Adezinler	Agglutinin benzeri sekans protein (Als), hifal hücre proteinleri (Hwp), Mannoproteinler Konak hücresi yüzeyine tutunmadan sorumlu
	Fosfolipazlar	Hücre membranında bulunan gliserofosfolipidlerin ester bağlarını hidrolize ederler ve epitel hücrelerine tutunma ve invazyonda rol alırlar
	Salgisal asit proteazlar (SAP)	Kollajen, laminin, fibronektin, musin, laktoferrin, β 2- makroglobulin, immünooglobulinler, IL-1 β , kompleman proteinleri ve albumin gibi konak hücre proteinlerini hidrolize ederler.
	Biyofilm	Dimorfizm, fenotipik dönüşüm, konak savunma sistemlerine ve antifungal ilaçlara karşı duyarlılıkta azalma
	Fenotipik dönüşüm	Konaktaki çevresel koşullara uyumu kolaylaştırır
Aspergillus spp. (104,105,140, 141,143)	Spor	İnvazif pulmoner enfeksiyon, MSS enfeksiyonu ve yaygın enfeksiyonlara neden olur
	Melanin pigment	Reaktif oksijen türevlerine karşı koruyuculuk sağlar
	Fosfolipaz C	Konak hücrelerine tutunma ve hücrelere penetrasyonda rol alır. Kollajen, fibrin ve fibronojeni hidroliz eder.
	Proteazlar	Serin ve metalloproteinazlar ile elastinolitik aktivite
	Endotoksin	Pirojenik, sitotoksik etki
	Isı toleransı	Hsp90 ile ilişkilidir. Oksidatif strese yanıt, sinyal transdüksiyonu ve karbonhidrat metabolizması ve hücre iskeleti organizasyonu üzerine etki
C. neoformans (104,105, 140,141,143)	Kapsül	Fagositozdan korur, fagositer hücrelerin enflamasyon bölgesine göçünü engeller
	Fenil oksidaz varlığı /Melanin pigmenti	Değişen çevre koşullarına adaptasyonu sağlar
	Üreaz	Mikrokapiller sekestrasyonu sağlayarak kan-beyin bariyerinin aşılmasını kolaylaştırır
	Mannitol üretimi	Serbest oksijen radikalleri aracılı nötrofillerin öldürme mekanizmasından korur
	Fosfolipaz	Konak hücre harabiyetini takiben hücrelere penetrasyonda rol alır.
	Fenotipik dönüşüm	Mukoid forma dönüşüm, akciğer enfeksiyonunda konak immün yanıtını modifiye eder
	Kalsinörin	Konakçı proteinlerini defosforile ederek konak dokusunda çoğalmayı artırır
	Demir edinimi	Çoğalma ve yayılıma katkı sunar

açıklanabilir. *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* yaygın olarak solunum yolu enfeksiyonu olan hastaların balgam örneklerinden izole edilir. *H. influenzae*, *S. pneumoniae* ve *M. catarrhalis*'in ortak bazı patojenik özellikleri vardır. Bu bakteriler mukus ile etkileşime girebilir, siliyal epiteler karşı aktivite gösterebilir, bronşiyal epitel hücrelerine yapışabilir ve sonuçta solunum yolu epitelini istila edebilirler. *H. influenzae* ve *S. pneumoniae* suşları serum ve balgamda suşa özgül kalıcı antikorların varlığına rağmen kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastaların solunum yollarında aylarca bulunabilir. Bu bakteriler kapsül yapılarında antijenik değişim göstermektedirler. Bu bakterilerin immünojenitesi kapsüller polisakaritlerine bağlıdır. Kapsüller polisakaritlerdeki değişiklikler ve diğer virülans faktörlerinin varlığı savunma mekanizmalarının bakterilere karşı etkinliğini belirler (120). *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* türlerinde olduğu gibi akciğerde enfeksiyonuna neden olan diğer birçok bakteriyel, fungal, viral ve paraziter etkenin virülans özellikleri enfeksiyon patogenezinde önemli rol oynar (**Tablo 9-11, Şekil 4, 5**).

KAYNAKLAR

1. Casadevall A, Pirofski L. Host-pathogen interactions: The attributes of virulence. *J Infect Dis* 2001; 184: 337-44.
2. Niu C, Yu D, Wang Y, Ren H, Jin Y, Zhou W, et al. Common and pathogen-specific virulence factors are different in function and structure. *Virulence* 2013; 4: 473-82.
3. Casadevall A. The pathogenic potential of a microbe. *mSphere* 2017; 2: e00015-17.
4. Casadevall A, Pirofski LA. Virulence factors and their mechanisms of action: The view from a damage-response framework. *J Water Health* 2009; 7: 2-18.
5. Grimes JD. Koch's Postulates—Then and now. *Microbe* 2006; 1: 223-8.
6. Fredricks DN, Relman DA. Sequence-based identification of microbial pathogens: a reconsideration of Koch's Postulates. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9: 18-33.
7. Salyers AA, Whitt DD. *Bacterial pathogenesis: a molecular approach*. 1st ed. Washington DC: ASM Press; 1994. p. 30-46.
8. Wassenaar TM, Gastra W. Bacterial virulence: Can we draw the line? *FEMS Microbiol Lett* 2001; 201: 1-7.
9. Falkow S. Molecular Koch's Postulates Applied to bacterial pathogenity a personal recollection 15 years later. *Nature Rev* 2004; 2: 67-72.
10. Wilson JW, Schurr MJ, Ramamurthy R, Buchanan K, Nickerson C. Mechanisms of bacterial pathogenicity. *Postgrad Med J* 2002; 78: 216-24.
11. Green ER, Mecsas J. Bacterial Secretion Systems: An Overview. *Microbiol Spectr*. 2016; 4.
12. Öngen B, İlkaç M. Bakterilerin virülans faktörleri. In: Badur S, Abacıoğlu H, Öngen B, editors. *Enfeksiyon Patogenezi ve Bağışıklık*. 1st ed. İstanbul: Akademi Yayınevi; 2015. p. 651-72.
13. Henderson B, Poole S, Wilson M. Bacterial modulins: a novel class of virulence factors which cause host tissue pathology by inducing cytokine synthesis. *Microbiol Rev* 1996; 60: 316-41.
14. Cullen L, McClean S. Bacterial adaptation during chronic respiratory infections. *Pathogens* 2015; 4: 66-89.

15. Ramachandran G. Gram-positive and gram-negative bacterial toxins in sepsis. *Virulence* 2014; 5: 213-8.
16. Moldonado RF, Sa-Correia I, Volvano MA. Lipopolysaccharide modification in Gram negative bacteria during chronic infection. *FEMS Microbiol Rev* 2016; 40: 480-93.
17. Wang X, Quinn PJ. Lipopolysaccharide: Biosynthetic pathway and structure modification. *Prog Lipid Res* 2010; 49: 97-107.
18. Peterson JW. Chapter 7 Bacterial Pathogenesis. In: Baron S, editor. *Medical Microbiology*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8526/>. Accessed Feb 20, 2020.
19. Beutler B. LPS in microbial pathogenesis: promise and fulfilment. *J Endotoxin Res* 2002; 8: 329-35.
20. Johnson DI. *Bacterial pathogens and their virulence factors*. Springer International Publishing. 2018. (eBook). Available at: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-67651-7>. Accessed Feb 20, 2020.
21. Wilson M, McNab R, Henderson B. Bacterial evasion of host defence mechanism. In: Wilson M, McNab R, Henderson B, editors. *Bacterial disease mechanisms: An Introduction to Cellular Microbiology*. Cambridge University Press; 2002. p. 522.
22. Kumar AS, Mody K, Jha B. Bacterial exopolysaccharides - A perception. *J Basic Microbiol* 2007; 47: 103-17.
23. Nwodo UU, Green E, Okoh AI. Bacterial exopolysaccharides: Functionality and prospects. *Int J Mol Sci* 2012; 13: 14002-15.
24. Bazaka K, Crawford RJ, Nazarenko EL, Ivanova EP. Bacterial Extracellular Polysaccharides. In: Linke D, Goldman A, editors. *Bacterial Adhesion - Chemistry, Biology and Physics*. Springer; 2011. p. 213-27.
25. Boyd A, Chakrabarty AM. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: role of the alginate exopolysaccharide. *J Ind Microbiol* 1995; 15: 162-8.
26. Jagannadham MV, Cattopadhyay MK. Role of outer membrane vesicles of bacteria. *Resonance* 2015; 20: 711-25.
27. Ellis TN, Kuehn MJ. Virulence and immunomodulatory roles of bacterial outer membrane vesicles. *Microbiol Mol Biol Rev* 2010; 74: 81-94.
28. Ezzell JW, Welkos SL. The capsule of *Bacillus anthracis*, a review. *J Appl Microbiol* 1999; 87: 250.
29. Zaragoza OML, Rodrigues ML, Jesus MD, Frases S, Dadachova E, Casadevall A. The capsule of the fungal pathogen *Cryptococcus neoformans* Adv Appl Microbiol 2009; 68: 133-216.
30. Monari C, Pericolini E, Bistoni G, Casadevall A, Kozel TR, Vecchiarelli A. *Cryptococcus neoformans* capsular glucuronoxylomannan induces expression of Fas ligand in macrophages. *J Immunol* 2005; 174: 3461-8.
31. Klemm P, Schembri MA. Bacterial adhesins: Function and structure. *Int J Med Microbiol* 2000; 290: 27-35.
32. Ribet D, Cossart P. How bacterial pathogens colonize their hosts and invade deeper tissues. *Microbes Infect* 2015; 17: 173-83.
33. Soutourina OA, Bertin PN. Regulation cascade of flagellar expression in Gram-negative bacteria. *FEMS Microbiol Rev* 2003; 27: 505-23.
34. Goldberg MB. Actin-based motility of intracellular microbial pathogens. *Microbiol Mol Biol Rev* 2001; 65: 595-626.
35. Wetzel DM, Håkansson S, Hu K, Roos D, Sibley LD. Actin filament polymerization regulates gliding motility by apicomplexan parasites. *Mol Biol Cell* 2003; 14: 396-406.

36. Kline KA, Fälker S, Dahlberg S, Normark S, Henriques-Normark B. Bacterial adhesins in host-microbe interactions. *Cell Host Microbe* 2009; 5: 580-92.
37. Pizarro-Cerdá J, Cossart P. Bacterial adhesion and entry into host cells. *Cell* 2006; 124: 715-27.
38. Amano A. Bacterial adhesins to host components in periodontitis. *Periodontol* 2000. 2010; 52: 12-37.
39. Vengadesan K, Narayana SVL. Structural biology of Gram-positive bacterial adhesins. *Protein Sci* 2011; 20: 759-72.
40. Finlay BB, Falkow S. Common themes in microbial pathogenicity. *Microbiol Mol Biol Rev* 1989; 53: 210-30.
41. Annous BA, Fratamico PM, Smith JL. Quorum sensing in biofilms: Why bacteria behave the way they do. *J Food Sci* 2009; 74: R24-37.
42. Antunes LCM, Ferreira RBR, Buckner MMC, Finlay BB. Quorum sensing in bacterial virulence. *Microbiology* 2010; 156: 2271-82.
43. Van Delden C, Iglewski BH. Cell-to-cell signaling and *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Emerg Infect Dis* 1998; 4: 551-60.
44. Sifri CD. Quorum Sensing: Bacteria talk sense. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 1070-6.
45. Karatuna O, Yağcı A. *Pseudomonas aeruginosa*' da virülans faktörleri ve quorum sensing. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2008; 38: 42-51.
46. Alhazmi A. *Pseudomonas aeruginosa* pathogenesis and pathogenic mechanisms. *Int J Biol* 2015; 7: 44-67.
47. Gellatly SL, Hancock REW. *Pseudomonas aeruginosa*: New insights into pathogenesis and host defenses. *Pathog Dis* 2013; 67: 159-73.
48. El-Shaer S, Shaaban M, Barwa R, Hassan R. Control of quorum sensing and virulence factors of *Pseudomonas aeruginosa* using phenylalanine arginyl β -naphthylamide. *J Med Microbiol* 2016; 65: 1194-204.
49. Webb SA, Kahler CM. Bench-to bedside review: Bacterial virulence and subversion of host defences. *Crit Care* 2008; 12: 234.
50. Kalia VC. Quorum sensing inhibitors: An overview. *Biotechnol Adv* 2013; 31: 224-45.
51. Akçelik N, Akçelik M. Bakteriye biyofilmler ve konakçı savunma sistemi ile etkileşimleri. *Erciyes Univ J Nat Appl Sci* 2017; 33: 15-28.
52. Watnick P, Kolter R. Biyofilm, city of microbes. *J Bacteriol* 2000; 182: 2675-9.
53. Donlan RM. Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 881-90.
54. Jamal M, Tasneem U, Hussain T, Andleeb S. Bacterial Biofilm: Its composition, formation and role in human infections *Res Rev J Microbiol Biotechnol* 2015; 4: 1-7.
55. Antunes LCM, Ferreira RBR. Biofilms and bacterial virulence. *Rev Med Microbiol* 2011; 22: 12-6.
56. Xavier JB. Sociomicrobiology and pathogenic bacteria. *Microbiol Spectr* 2016; 4: VMBF-0019-2015.
57. Taga ME, Bassler BL. Chemical communication among bacteria. *Proc Natl Acad Sci* 2003; 100: 14549-54.
58. Moser C, Pedersen HT, Lerche CJ, Kolpen M, Line L, Thomsen K, et al. Biofilms and host response – helpful or harmful. *APMIS* 2017; 12: 320-38.
59. Gülşay Z. Sekresyon sistemleri ve virülans. In: Badur S, Abacıoğlu H, Öngen B. editors. *Enfeksiyon Patogenezi ve Bağışıklık*. 1st ed. Akademi yayınevi; 2015. p. 715-33.
60. Mecsas J, Strauss EJ. Molecular mechanisms of bacterial virulence: Type III secretion and patho-

- genicity islands. *Emerg Infect Dis* 1996; 2: 271-88.
61. Fronzes R, Christie PJ, Waksman G. The structural biology of type IV secretion systems. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7: 1-25.
 62. Fan E, Chauhan N, Gupta Udatha DBRK, Leo JC, Linke D. Type V secretion systems in bacteria In: Kudva IT, Cornick NA, Plummer PJ, Zhang Q, Nicholson TL, Bannantine JP, Bellaire BH, editors. *Virulence Mechanisms of Bacterial Pathogens*, 5th ed Washington, DC: ASM; 2016. p. 305-35.
 63. Cascales E. The type VI secretion toolkit. *EMBO Rep* 2008; 9: 735-41.
 64. Ates LS, Houben ENG, Bitter W. Type VII secretion: a highly versatile secretion system. *Microbiol Spectr* 2016; 4: VMBF-0011-2015.
 65. Aydemir Ş. Bakteri toksinleri ve diğer toksik faktörler. In: Badur S, Abacıoğlu H, Öngen B, editors. *Enfeksiyon Patogenezi ve Bağışıklık*. 1st ed. İstanbul: Akademi Yayınevi; 2015. p. 755-65.
 66. Rudkin JK, McLoughlin RM, Preston A, Massey RC. Bacterial toxins: Offensive, defensive, or something else altogether? *PLoS Pathog* 2017; 13: e1006452.
 67. Nataro J, Kaper JB. Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 142-201.
 68. Croxen MA, Finlay BB. Molecular mechanisms of *Escherichia coli* pathogenicity. *Nat Rev Microbiol* 2010; 8: 26-38.
 69. Carbonetti NH. Pertussis toxin and adenylate cyclase toxin: key virulence factors of *Bordetella pertussis* and cell biology tools. *Futur Microbiol* 2010; 5: 455-69.
 70. Mangmool S, Kurose H. *Gil* protein-dependent and -independent actions of pertussis toxin (ptx). *Toxins (Basel)* 2011; 3: 884-99.
 71. Los FCO, Randis TM, Aroian RV, Ratner AJ. Role of pore-forming toxins in bacterial infectious diseases. *Microbiol Mol Biol Rev* 2013; 77: 173-207.
 72. Dal Peraro M, van der Goot FG. Pore-forming toxins: ancient, but never really out of fashion. *Nature Rev* 2016; 14: 77-92.
 73. Proft T, Fraser D. Bacterial superantigens. *Clin Exp Immunol* 2003; 133: 299-306.
 74. Cox GM, Mukherjee J, Cole GT, Casadevall A, Perfect JR. Urease as a virulence factor in experimental cryptococcosis. *Infect Immun* 2000; 68: 443-8.
 75. Potempa J, Pike RN. Bacterial Peptidases. In: Russell W, Herwald H, editors. *Concepts in Bacterial Virulence*. *Contrib Microbiol*. Basel, Karger: 2005. p. 132-80.
 76. Jeffery CJ. What is protein moonlighting and why is it important? In: Brian H, editor. *Moonlighting proteins: novel virulence factors in bacterial infections* John Wiley & Sons: 2017. p. 3-21.
 77. Jeffery CJ. Why study moonlighting proteins? *Front Genet* 2015; 6: 211.
 78. Henderson B, Martin A. Bacterial virulence in the moonlight: Multitasking bacterial moonlighting proteins are virulence determinants in infectious disease. *Infect Immun* 2011; 79: 3476-91.
 79. Handerson B, Martin A. Bacterial moonlighting proteins and bacterial virulence. *Curr Top Microbiol Immunol* 2013; 358: 155-213.
 80. Schmidt H, Hansel M. Pathogenicity Islands in bacterial pathogenesis. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17: 14-56.
 81. Hacker J, Kaper JB. Pathogenicity islands and the evolution of microbes. *Annual Rev Microbiol* 2000; 54: 641-79.
 82. Sheldon JR, Heinrichs DE. Recent developments in understanding the iron acquisition strategies of gram positive pathogens. *FEMS Microbiol Rev* 2015; 39: 592-630.
 83. Klebba PE, Newton SMC. Bacterial iron acquisition in the host environment. Available at: <https://>

- www.k-state.edu/bmb/labs/pek/Text/GramPositiveResearch.pdf. Accessed Feb 20, 2020.
84. Skaar EP. The battle for iron between bacterial pathogens and their vertebrate hosts. *PLoS Pathog* 2010; 6: e1000949.
 85. Behnsen J, Raffatellu M. Siderophores: More than stealing iron. *MBio*. 2016; 7: e01906-16.
 86. Andrews SC, Robinson AK, Rodríguez-Quiñones F. Bacterial iron homeostasis. *FEMS Microbiol Rev* 2003; 27: 215-37.
 87. Neilands JB. Siderophores: Structure and function of microbial iron transport compounds. *J Biol Chem* 1995; 270: 26723-6.
 88. Ali SS, Vidhale NN. Bacterial siderophore and their application : A review. *Int J Curr Microbiol App Sci* 2013; 2: 303-12.
 89. Miethke M, Marahiel MA. Siderophore-based iron acquisition and pathogen control. *Microbiol Mol Biol Rev* 2007; 71: 413-51.
 90. Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N, Bluhm ME, Raymond KN, Strong RK. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol Cell* 2002; 10: 1033-43.
 91. Abergel RJ, Wilson MK, Arceneaux JE, Hoette TM, Strong RK, Byers BR, et al. Anthrax pathogen evades the mammalian immune system through stealth siderophore production. *Proc Natl Acad Sci* 2006; 103: 18499-503.
 92. Liu GY, Nizet V. Color me bad: microbial pigments as virulence factors. *Trends Microbiol* 2009; 17: 406-13.
 93. Nosanchuk JD, Casadevall A. Budding of melanized *Cryptococcus neoformans* in the presence or absence of L-dopa. *Microbiology* 2003; 149: 1945-51.
 94. Brakhage AA, Langfelder K, Wanner G, Schmidt A, Jahnd B. Pigment biosynthesis and virulence. *Contrib Microbiol* 1999; 2: 205-21.
 95. Brakhage AA, Liebmann B. *Aspergillus fumigatus* conidial pigment and cAMP signal transduction: significance for virulence. *Med Mycol* 2005; 43: S75-S82.
 96. Finlay BB, McFadden G. Anti-immunology: Evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens. *Cell* 2006; 124: 767-82.
 97. Reddick LE, Alto NM. Bacteria fighting back: How pathogens target and subvert the host innate immune system. *Mol Cell* 2014; 54: 321-8.
 98. Kraiczy P, Wurzner R. Complement escape of human pathogenic bacteria by acquisition of complement regulators. *Mol Immunol* 2006; 43: 31-44.
 99. Chamberlain NR. Introduction to lower respiratory tract infections. Available at: <http://www.atsu.edu/faculty/chamberlain>. Accessed Feb 20, 2020.
 100. Miajlovic H, Smith SG. Bacterial self-defence: How *Escherichia coli* evades serum killing. *FEMS Microbiol Lett* 2014; 354: 1-9.
 101. Leying Suerbaum S, Kroll HP, Stahl D, Opferkuch W. The capsular polysaccharide is a major determinant of serum resistance in K1 positive blood culture isolates *E.coli*. *Infect Immun* 1990; 58: 222-7.
 102. Brunke S, Mogavero S, Kasper L, Hube B. Virulence factors in fungal pathogens of man. *Curr Opin Microbiol* 2016; 32: 89-95.
 103. Anđ Ö. Hastalık etkeni mayalarda patojenliğin evrimi.. *Turk Mikrobiyol Cem Derg* 2014; 44: 1-9.
 104. Çerikçioğlu N. Mantarlarda virülans faktörleri. *ANKEM Derg* 2012; 26: 261-9.
 105. Metin DY, Tümbay E. Mantarların virülans faktörleri. In: Badur S, Abacıoğlu H, Öngen B, editors. *Enfeksiyon Patogenezi ve Bağışıklık*. 1st ed. İstanbul: Akademi Yayınevi; 2015. p. 673-86.

106. François ML, Wilson D, Hube B. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms Virulence 2013; 4: 119-28.
107. Icenhour CR, Kottom TJ, Limper AH. Pneumocystis melanins confer enhanced organism viability crystal. Eukaryot Cell 2006; 5: 916-23.
108. Virulence factors of bacterial and viral pathogens. Available at: <https://courses.lumenlearning.com/microbiology/chapter/virulence-factors-of-bacterial-and-viral-pathogens/>. Accessed Feb 20, 2020.
109. Nieva JL, Vanesa Madan V, Carrasco L. Viroporin: Structure and biological functions. Nature Rev Microbiol 2012; 10: 563-73.
110. Us DA. Virüslerin virülans faktörleri. In: Badur S, Abacıoğlu H, Öngen B, editors. Enfeksiyon Patogenezi ve Bağışıklık. 1st ed. İstanbul: Akademi Yayınevi; 2015. p. 699-711.
111. Kaminsky V, Zhivotovsky B. To kill or be killed: how viruses interact with the cell death machinery. J Int Med 2010; 267: 473-82.
112. Pérez-Arellano JL, Andrade MA, López-Abán J, Carranza C, Muro A. Helminths and the respiratory system. Arch Bronconeumol 2006; 42: 81-91.
113. Akisü Ç. Parazitlerin virülans Faktörleri. In: Badur S, Abacıoğlu H, Öngen B, editors. Enfeksiyon Patogenezi ve Bağışıklık. 1st ed. İstanbul: Akademi Yayınevi; 2015. p. 687-97.
114. McKerrow JH. The diverse roles of cysteine proteases in parasites and their suitability as drug targets. PLoS Negl Trop Dis 2018; 12: e0005639.
115. Sajid M, McKerrow JH. Cysteine proteases of parasitic organisms. Mol Biochem Parasitol 2002; 120: 1-21.
116. Caffrey CR, Goupil L, Rebello KM, Dalton JP, Smith D. Cysteine proteases as digestive enzymes in parasitic helminths. PLoS Negl Trop Dis 2018; 12: e0005840.
117. Bosch AATM, Biesbroek G, Trzcinski K, Sanders EAM, Bogaert D. Viral and bacterial interactions in the upper respiratory tract. PLoS Pathog 2013; 9: e1003057.
118. Bellinghausen C, Rohde GGU, Savelkoul PHM, Wouters EFM, Stassen FRM. Viral-bacterial interactions in the respiratory tract. J Gen Virol 2016; 97: 3089-102.
119. Evans AS. Causation and disease: the Henle-Koch postulates revisited. Yale J Biol Med 1976; 49: 175-95.
120. van Alphen L, Jansen HM, Dankert J. Virulence factors in the colonization and persistence of bacteria in the airways. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 2094-9.
121. García-Suárez MM, Vázquez F, Méndez FJ. Streptococcus pneumoniae virulence factors and their clinical impact: an update. Enferm Infecc Microbiol Clin 2006; 24: 512-7.
122. Anderson R, Feldman C. Key virulence factors of Streptococcus pneumoniae and non-typeable Haemophilus influenzae: roles in host defence and immunisation. South Afr J Epidemiol Infect 2011; 26: 6-12.
123. Eze UA, Mustapha A, Nworie A. Streptococcus pneumoniae : virulence factors and their role in pathogenesis. Continental J Med Res 2013; 7: 27-45.
124. Kadioglu A, Weiser JN, Paton JC, Andrew PW. The role of Streptococcus pneumoniae virulence factors in host respiratory colonization and disease. Nat Rev Microbiol 2008; 6: 288-301.
125. Blakeway LV, Tan A, Peak IRA, Seib KL. Virulence determinants of Moraxella catarrhalis: distribution and considerations for vaccine development. Microbiology 2017; 163: 1371-84.
126. Moskowitz SM, Wiener-Kronish JP. Mechanisms of bacterial virulence in pulmonary infections. Curr Opin Crit Care 2010; 16: 8-12.
127. Bien J, Sokolova O, Bozko P. Characterization of virulence factors of Staphylococcus aureus: Novel function of known virulence factors that are implicated in activation of airway epithelial

- proinflammatory response. J Pathog* 2011; 2011: 1-13.
128. Costa AR, Batista DWF, Ribas RM, Sousa AM, Pereira O, Botelho CM. *Staphylococcus aureus* virulence factors and disease. *Formatex Res Cent* ;2013. p. 702-10.
 129. Lee J, Zhang L. *The hierarchy quorum sensing network in Pseudomonas aeruginosa Protein Cell* 2015, 6: 26-41.
 130. Demir M, Cavahir N, Kaleli I, Yıldırım U, Sahin R, Çevik Tepeli E. Investigation of siderophore, total matrix protease, and elastase in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from lower respiratory tract and extra-respiratory tract samples. *Mikrobiyol Bul* 2008; 42: 197-208.
 131. Veessenmeyer JL, Hauser AR, Lisboa T, Rello J. *Pseudomonas aeruginosa* virulence and therapy: Evolving translational strategies. *Crit Care Med* 2009; 37: 1777-86.
 132. Hoge R, Pelzer A, Rosenau F, Wilhelm S. Weapons of a pathogen: proteases and their role in virulence of *pseudomonas aeruginosa*. *Curr Res Technol Educ Top Appl Microbiol Biotechnol* 2010; 1: 383-95.
 133. Finney LJ, Ritchie A, Pollard E, Johnston SL, Mallia P. Lower airway colonization and inflammatory response in COPD: a focus on *Haemophilus influenzae*. *Int J COPD* 2014; 9: 1119-32.
 134. Kostyanev TSL, Sechonova LP. Virulence factors and mechanisms of antibiotic resistance of *Haemophilus influenzae*. *Folia Med (Plovdiv)* 2012; 54: 19-23.
 135. Mattoo S, Cherry JD. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* Subspecies. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 326-82.
 136. Sakamoto K. The pathology of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Vet Pathol* 2012; 49: 423-39.
 137. Zhan X-Y, Hu C-H, Zhu Q-Y. *Legionella* pathogenesis and virulence factors. *Ann Clin Lab Res* 2015; 3: 1-16.
 138. Schrauwen EJA, De Graaf M, Herfst S, Rimmelzwaan GF, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Determinants of virulence of influenza A virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33: 479-90.
 139. Tscherne DM, Garcia-Sastre A. Virulence determinants of pandemic influenza viruses. *J Clin Invest* 2011; 121: 6-13.
 140. Hogan LH, Klein BS, Levitz SM. Virulence factors of medical important fungi. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9: 469-88.
 141. Karkowska-kuleta J, Rapala-kozik M, Kozik A. Fungi pathogenic to humans: molecular bases of virulence of *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus* *Acta Biochim Pol* 2009; 56: 211-24.
 142. Yang YL. Virulence factors of *Candida* species. *J Microbiol Immunol Infect* 2003; 36: 223-8.
 143. Raksha, Singh G, Urhekar AD. Virulence factors detection in *Aspergillus* isolates from clinical and environmental amples. *J Clin Diagnostic Res* 2017; 11: DC13-DC8.

Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları

M. Sinan Başoğlu

Giriş

Üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE), insanlarda en sık görülen enfeksiyonlar arasında ilk sırada yer alır. Neden olduğu ciddi iş gücü kayıpları ve gereksiz antibiyotik kullanımı nedeniyle ülke ekonomilerine getirdiği yük önemli boyutlardadır. Solunum yolu enfeksiyonları, lokalizasyonlarına göre iki grupta incelenirler. Üst solunum yolları olarak adlandırılan kısım burun, paranasal sinüsler, nazofarenks, orofarenks ve larenks başta olmak üzere baş ve boyunda yer alan ve toraksın üzerinde bulunan anatomik oluşumlardır ve floralı bir sistemdir. Bunun altında kalan bölüm alt solunum yollarını oluşturur ve steril bir ortamdır. Bu ayırım enfeksiyonların yerinin belirlenmesi yanında tedavide antibiyotik seçimi ve dirençleri yönünden önem taşır.

Etiyolojide sıklıkla viral, daha az oranda da bakteriyel mikroorganizmalar etkili olurlar. Ülkemizde kış aylarında ÜSYE epidemiktir. Rinovirüs enfeksiyonları sonbahar aylarında pik yapar ve ilkbaharda tekrar canlanır. Parainfluenza virüsleri Ekim ve Kasım aylarında siktir, Respiratuvar sinsityal virüs (RSV) ve koronavirüs ise genellikle kış aylarında saptanır. Genellikle başlangıçta viral enfeksiyon varken sekonder olarak bakteriyel özellik kazanabilir veya birden fazla etiyolojik ajan aynı anda izole edilebilir. Enfeksiyonların çoğu viral olmasına karşın, Amerika ve Kanada gibi gelişmiş ülkelerde dahi uygunsuz antibiyotik kullanımı %30–50 oranlarındadır. Bunların da yaklaşık %50'si rinosinüzit, süpüratif akut otitis media ve akut faringotonsillit gibi ÜSYE tedavisi için kullanılmaktadır. Bu nedenle, viral ve bakteriyel ÜSYE ayırımının yapılması büyük önem taşımaktadır (1,2). Üst solunum yolu enfeksiyonlarında rol oynayan patojenler ve yol açtıkları hastalıklar **Tablo 1**'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Akut üst solunum yolu enfeksiyonları	
Hastalıklar	Etkenler
Soğuk algınlığı	Rinovirüs, koronavirüs, influenza, respiratuvar sinsityal virüs, parainfluenza, enterovirüs, adenovirüs
Akut tonsillofarenjit	Rinovirüs, koronavirüs, adenovirüs, influenza, Epstein-Barr virüsü, herpes simpleks virüs, koksakivirüs A grubu beta hemolitik streptokok (<i>Streptococcus pyogenes</i>), <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Morexella catarrhalis</i> , anaerob bakteriler
Akut supraglottit (Epiglottit)	<i>Haemophilus influenzae</i>
Akut laringotrakeobronşit (Krup sendromu)	Parainfluenza, influenza, adenovirüs, rinovirüs, respiratuvar sinsityal virüs, kızamık
Rinosinüzit	Rinovirüs, influenza, parainfluenza, adenovirüs, koronavirüs <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Morexella catarrhalis</i>
Akut otitis media	Rinovirüs, parainfluenza <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Morexella catarrhalis</i>

Soğuk Algınlığı

Soğuk algınlığı ya da diğer adlarıyla “akut koriza, nezle, akut nazofarenjit” insanlarda en fazla görülen solunum yolu hastalığıdır. Tek bir hastalıktan çok 200’ün üzerinde virüsün neden olduğu bir grup hastalığı tanımlar ve üst solunum yolunun kendi kendini sınırlayan nadiren de komplikasyonlara yol açan hafif seyirli viral hastalıklarını ifade eder. Etiyolojide %30–50 oranında rinovirüs, %10–15 koronavirüs, %5–15 influenza virüs ve %5 oranında da RSV ve parainfluenza virüsler sorumludur. Çocuklarda yılda ortalama 5–7, erişkinlerde 2–3 atak yapar (3,4).

Solunum yolunun daha çok nazal bölgesini tutan, akut ve 1–3 gün içinde pik yapan semptomların hâkim olduğu, genellikle 7–10 gün içinde iyileşen bir enfeksiyonudur. Enkübasyon süresi etken virüse bağlı olarak değişmekle birlikte ortalama 12–72 saattir. Enfeksiyon sonbahar ve kış aylarında daha sık görülür. Kötü havalandırma, güneş ışınlarının az oluşu; kreş, okul, kışla gibi toplu yaşam alanları soğuk algınlığının gelişmesini ve yayılmasını kolaylaştırır. Enfeksiyonun yayılımı deri veya enfekte madde ile direkt temas ya da havada taşınan partiküller aracılığıyla olur. Enfekte eller en önemli bulaştırma aracıdır.

Klinik Bulgular

Hafif ateş, kırgınlık, iştahsızlık, üşüme ve titremeden oluşan prodrom dönemini takiben şiddetli seröz karakterli burun akıntısı, burun tıkanıklığı, hapşırma, boğazda tırmalayıcı tarzda yanma ve ağrı, öksürük en sık görülen semptomlardır. Gözlerde kızarıklık gibi konjonktivit bulguları, seste kabalaşma, burun tıkanıklığı, koku ve işitmede geçici kayıplar ve baş dönmesi görülebilir (5,6). Ateş yüksekliği nadirdir ancak küçük çocuklarda ateş görülebilir. Hastalık genellikle bir hafta sürer, nadiren iki haftaya kadar uzayabilir. Fizik muayenede burun mukozası ilk günlerde hiperemik ve parlak görünümündedir, giderek ödemli ve akıntılı bir hal alır. İnflamasyon arttıkça mukozaya ıslak ve soluk görünüme döner. Bol akıntı ve silme nedeniyle burun kenarları masere olur. Sekonder bakteriyel enfeksiyonun gelişmesi, nazal ve postnazal akıntının mukoid, sarı-yeşil renge dönmesine ayrıca ateş ve diğer klinik bulguların ağırlaşmasına yol açar. Normalde 7–10 gün içinde kendiliğinden iyileşen bu hastalık %0.5–5 oranında akut rinosinüzite dönebilir (7). Çocuklarda %20 oranında bakteriyel akut otitis mediaya yol açabilir. Çocuklarda parainfluenza ve RSV laringotrakeit (krup), bronşiyolit ve viral pnömoniye yol açarken erişkinlerde yalnızca soğuk algınlığı yapar (5,6). Enfeksiyon alt solunum yollarına yayılarak bronşit ve pnömoniye neden olabilir. Bu nedenle, astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut alevlenmelerinin önemli nedenlerinden biridir.

Tanı

Tanıda çoğunlukla anamnez ve klinik muayene yeterlidir. Virüs izolasyonu ve identifikasyonu için kültür, antijen ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemleri kullanılabilir. Nazal ve nazofarengeal akıntılardan, ayrıca farenks ve tonsillerden aspirat ve sürüntü örnekleri alınabilir. Kültür, tanıda altın standart olmakla beraber zaman alıcıdır ve pratikte yeri yoktur. Kültürün monoklonal antikorla immünperoksidaz boyanması viral identifikasyonu 48 saate indirmektedir (8). İnfluenza ve RSV için hızlı antijen saptama kitleri 15–30 dakikada sonuçlanabilir ancak bu testlerin duyarlılık ve özgüllüğü tartışmalıdır (9). PCR tetkikleri güvenilir olmakla beraber iş yükü ve maliyeti artırmaktadır. Komplikasyon düşünülen hastalar dışında radyolojik incelemelerin tanıda yeri yoktur. Soğuk algınlığının ayırıcı tanısında alerjik ve vazomotor rinit, bakteriyel farenjit ve tonsillit, akut bakteriyel rinosinüzit ve boğmaca akla getirilmelidir. Özellikle çocuklarda ve mental sorunlu hastalarda tek taraflı burun akıntısında burunda yabancı cisim düşünülmelidir.

Tedavi

Hastalığın spesifik tedavisi yoktur, semptomatik tedavi ön plandadır. Tedavide;

dinlenme, izolasyon, bol sıvı alımı, sigara gibi solunum yollarını rahatsız eden maddelerin kullanılmaması ilk sırada yer alır. Burun akıntısı ve burun tıkanıklığı başlıca rahatsızlık veren semptomlar oldukları için non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİ), sistemik (psödoefedrin, fenilpropanolamin) ya da topikal (oksümetazolin vb.) dekonjestanlar kullanılabilirler. Topikal olarak kullanılan nazal dekonjestanların kullanımı rebound fenomeni nedeniyle 3 günle sınırlandırılmalıdır. Toplumda burun tıkanıklığı olan hastaların %5'inden sorumlu olan rinitis medikamentozanın temelinde sık ve uzun süreli topikal nazal vazokonstriktörlerin yanlış kullanımı söz konusudur. Bu nedenle, bu ajanların yanlış kullanılmasından kaçınılmalıdır. Ayrıca hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, hipertiroidi, diabetes mellitus ve monoamin oksidaz inhibitörü kullananlarda dikkatli olunmalıdır. Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar ateş, baş ve boğaz ağrısı ve öksürüğü azaltmakta, antikolinergik etkileri nedeniyle birinci kuşak antihistaminikler ise burun akıntısında etkilidir. Antikolinergik ajan olan ipratropiyumun nazal yolla uygulanması glandüler hipersekresyonu ve hapşırmayı azaltır. Tuzlu su solüsyonlarının buruna çekildikten sonra sümkürme yapılması koyulaşmış mukusun temizlenmesini kolaylaştırmada etkili bir yöntemdir. Gerekirse antitussif (dekstrometorfan vb.) ve mukolitik ajanlar (asetilsistein vb.) verilebilir. Antibiyotiklerin komplikasyon gelişmedikçe tedavide yeri yoktur ve gereksiz kullanımı dirençli mikroorganizmaların gelişimine ve ciddi yan etkilere neden olmaktadır (10,11).

Akut Tonsillofarenjit

Farenjit, tonsillit, tonsillofarenjit farenksi oluşturan yapıların eritem, eksudasyon, ülserasyon veya membran ile karakterize akut enfeksiyonunu belirtmek için birbirlerinin yerine kullanılan terimlerdir. Tonsilla palatina, lateral faringeal bantlar, lingual tonsiller ve Östaki kanalı orifisindeki lenf dokusu (Gerlach tonsili) Waldeyer'in lenfatik halkasını oluşturur. Waldeyer halkasında aerobik ve anaerobik bakteriler, virüsler, mantarlar ve parazitler enfeksiyona yol açabilirler. Tedavi açısından viral ve bakteriyel farenjit ayrımı son derece önemlidir (12).

En sık karşılaşılan etken %70–90 oranında virüslerdir. Etken olarak virüslerden rinovirüs, koronavirüs, adenovirüs, influenza ve Epstein-Barr virüsleri (EBV); bakteriyel ajan olarak ise en sık Grup A beta hemolitik streptokok (AGBHS) olarak da bilinen *Streptococcus pyogenes*, bunun yanında Grup B, C ve G streptokoklar, *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae* ve anaerob bakteriler sayılabilir (13,14). Kötü oral hijyen, yorgunluk, stres, beslenme bozukluğu ve çeşitli sistemik hastalıklar predispozisyon oluşturur.

Klinik Bulgular

Akut tonsillofarenjit ani başlangıçlı ateş, boğaz ağrısı, bulantı, kusma ve baş ağrısı gibi yakınmalarla seyreden bir enfeksiyon hastalığıdır. Tonsil ve farinksde eritem, eksudasyon ve boyunda lenfadenopati saptanabilir. Viral farinks enfeksiyonlarında farinkste ödem ve hiperemi, tonsillerde kriptik değişiklikler gibi ortak bulgular yanında ses kısıklığı, rinit ve konjonktivit varlığı dikkat çeker. Tonsiller üzerinde kript ve eksudasyon AGBHS enfeksiyonu dışında, EBV, herpes simpleks virüsü (HSV), adeno virus, kandida ve human immunodeficiency virus (HIV) enfeksiyonlarında da görülebilir. Yumuşak damakta peteşi varlığı AGBHS, EBV, kızamık ve kızamıkçığı düşündürmelidir. Ülseratif lezyonlar ise daha çok HSV, herpangina ve enterovirüs enfeksiyonlarda görülen bir bulgudur. Herpangina; koksaki virüslerin neden olduğu ve anterior tonsil plikalarına, damak ve posterior farenkse yayılan eritematöz tabanlı küçük veziküller ve ülserlerle karakterli bir hastalıktır.

Klinik yaklaşımda AGBHS'ye bağlı tonsillofarenjitin viral tonsillofarenjitlerden ayrımı önemlidir. Bu amaçla oluşturulmuş olan puanlama sistemi klinik tanıda yararlıdır. Bu puanlamada AGBHS enfeksiyonunu düşündüren klinik semptom ve bulgular; ateş, tonsillerde büyüme veya eksudasyon, hassas ön servikal lenfadenopati ve öksürük olmamasıdır (**Tablo 2**). Bu bulguların hiç birisi yoksa AGBHS enfeksiyonu

Tablo 2: Tonsillofarenjitte klinik puanlama	
Klinik bulgular	Puan
Ateş >38°C	1
Öksürük olmaması	1
Hassas ön servikal lenfadenopati	1
Tonsillada büyüme veya eksüda	1
Yaş 3–14	1
Yaş 15–44	0
Yaş ≥45	-1
Total skor	AGBHS enfeksiyonu olasılığı
≤0 puan	~%2–5
1 puan	~%6–7
2 puan	~%15
3 puan	~%30–35
≥4 puan	~%50–60

riski %2–3, biri varsa %6–7, ikisi varsa %15, üçü varsa %30–35 ve dördü varsa %50–60'dır (15).

Tüm tonsillofarenjit olgularının %25'ini oluşturan bakteriyel tonsillofarenjitlerde AGBHS en sık karşılaşılan etkindir. Bu bakteri dışında Grup B, C ve G streptokokların semptomatik tonsillofarenjit patogenezindeki rolü tam olarak açıklanamamıştır. Görülme sıklığı yaşa göre değişmekle birlikte esas olarak 5–15 yaş arasındaki çocukların hastalığıdır. Klinik tablo AGBHS tonsillofarenjitinde çok değişken olmakla birlikte, 2–4 günlük inkübasyon periyodunu takiben ortaya çıkan boğaz ağrısı, yutma güçlüğü ve yüksek ateş görülür. Bu bulgulara baş ağrısı, halsizlik, kırgınlık, karın ağrısı, iştahsızlık, üşüme ve titreme eşlik edebilir. Fizik muayenede tonsillerde hipe-remi, konjesyon, sarı-yeşil renkli eksudasyon ve boyunda ağrılı lenfadenopati izlenir. Öksürük yokluğunda 38°C'den yüksek ateş, tonsiller eksuda veya konjesyon, ağrılı servikal lenfadenopati üçlüsünün varlığı tanı koydurucudur. Lökosit sayısı 12000/mm³'ün üzerindedir. Eritrojenik toksin üretenlerde eritamatoz deri döküntülerini eklediği tablo kızıl hastalığı olarak isimlendirilir.

AGBHS'ye bağlı tonsillofarenjitlerin en önemli özellikleri süpüratif ve non-süpüratif komplikasyonlara yol açmalarıdır. Sinüzit, otit, peritonsiller abse, artrit, bakteriyemi süpüratif komplikasyonlar arasındadır. Toksinlere bağlı komplikasyonlarda kızıl ve toksik şok benzeri tablo görülebilenken, nonsüpüratif komplikasyon olarak akut romatizmal ateş ve akut glomerülo nefrit gelişebilir. Çocuklarda nüks eden adenoid ve tonsil enfeksiyonları ile hipertrofileri üst solunum yolunda obstrüksiyonlara yol açarak kor pulmonale, pulmoner vasküler hipertansiyon, uyku apne sendromuna ve kraniyofasial gelişim bozukluklarına neden olabilirler. Bu tür olgularda diyagnostik nazal endoskopi tercih edilmelidir. Adenotonsiller hastalıkların tanı, izlem ve cerrahi endikasyonları açısından kulak burun boğaz hekimlerine refere edilmesi gerekir.

Tanı

Kesin tanı boğaz kültürü ile etkenin izolasyonu sonucunda konur. Boğaz kültürü alınırken eküvyon dile değdirilmeden, direkt tonsil ve farenks dokularından sürüntü ile alınmalıdır. AGBHS bağlı gelişen tonsillofarenjitlerin hızlı tanısı için son 20–30 yılda çeşitli testler geliştirilmiştir. Bu testler boğaz sürüntüsüyle elde edilen materyalden AGBHS hücre duvarı antijenini saptamaya yönelik testlerdir ve çoğu lateks aglütinasyonu ya da enzim immunoassay tekniklerine dayanmaktadır. Bu testler ile yaklaşık 10 dakika içinde sonuç alınabilmektedir. Yapılan çalışmalarda hızlı testler için referans olarak kullanılan kültür yöntemine ve test tekniğine göre değişen duyarlılık (%53–91) ve özgüllük (%85–96) oranları bildirilmektedir. Bu testlerin duyarlılıklarının düşük olması nedeni ile hızlı antijen testi negatif olan olgularda gerektiğin-

de boğaz kültürü yapılmalıdır (16). Anti-streptolizin O (ASO), enfeksiyonun 7–10. günlerinde pozitifleşir. Bu nedenle, retrospektif tanıda yardımcıdır. Anti-DNAz B ise ASO'ya göre daha duyarlıdır (14). Viral kültür yapılması epidemiyolojik araştırmalar dışında önerilmez. Enfeksiyöz mononükleoz düşünülen olgularda monospot veya heterofil antikor testi ile EBV'ye karşı antikorlar araştırılabilir. Bu olgularda periferik yaymada atipik mononükleer hücreler görülür.

Tedavi

Viral tonsillofarenjitlerin tedavisinde öncelikle istirahat, bol sıvı alımı, analjezikler ve antipiretikler gibi semptomatik yaklaşımlar yer alır. AGBHS tonsillofarenjitlerinin tedavisinde ise eradikasyon amacıyla antibiyotikler, semptomlar için analjezik ve antipiretik ajanlar kullanılır. AGBHS tanısı konulan hastada ilk seçilecek antibiyotik penisilinlerdir ve bugüne kadar AGBHS'ye karşı penisilin direnci gösterilememiştir. Penisilin alerjisi olan olgularda alerji anafilaktik tipte değilse tedavide makrolidler veya oral sefalosporinler, anafilaktik tipte alerji mevcut ise makrolidler kullanılabilir. Peritonsiller abse gelişen olgularda penisilin tedavisi ile birlikte cerrahi drenaj uygulanır. Anaeroplarda etken olduğu Vincent anjiniinde penisilin, Ludwig anjiniinde ise penisilin ile birlikte metronidazol verilmelidir. Etken olarak mikoplazma veya klamidya düşünülürse eritromisin veya yeni makrolidler kullanılabilir. Etken gonokok ise tek doz seftriakson etkilidir. Difteri olgularında penisilin tedavisi yanı sıra difteri antitoksini verilmelidir (17,18).

Akut Supraglottit (Epiglottit)

Haemophilus influenzae tip B'nin etiolojide rol aldığı, supraglottik bölgede özellikle epiglot ve komşu yapılarda ödeme yol açan ve yaşamı tehdit eden bir sellülit tablosudur. Klinik tablo 2–6 saat içinde gelişecek şekilde anidir. Yüksek ateş ve belirgin inspiratuvar stridor görülür. Fizik muayenede epiglot kıpkırmızıdır. Epiglot ve band ventrikülde ödem, aşırı yapışkan sekresyon ve odinofaji izlenir. Lateral yumuşak doku grafisi tanı koydurucudur. Tedavide ikinci veya üçüncü kuşak sefalosporin (seftriakson, sefuroksim aksetil vb.), beta laktamaz inhibitör etki olan antibiyotikler kullanılır. Kortikosteroid tedavisi eklenebilir. Solunum problemi varsa 24–48 saat için hasta entübe edilebilir (19).

Akut Laringotrakeobronşit (Krup Sendromu)

Subglottik bölgenin inflamasyonu sonucu stridor ile ortaya çıkan, sıklıkla 3 ay-3 yaş

arası çocuklarda görülen ve sıklıkla parainfluenza virusün neden olduğu tablodur. Viral krup tipik olarak burun akıntısı, hafif öksürük ve subfebril ateş ile seyreden prodrom dönemini izler. Stridor ön plandadır. Subglottik bölgedeki ödem çocuktaki en dar solunum noktası olması nedeniyle tehlike arz eder. Ayırıcı tanıda epiglottitle karışabilir. Epiglottitten farklı olarak kruplu hastaların yaşı daha küçüktür (2 yaşında pik yapar), hastalık daha düşük ateşle seyreder ve 12–72 saatte ortaya çıkar. Tanı anamnez, klinik ve fizik muayene ile konur. Radyolojik incelemeye yabancı cisim ayırıcı tanısı ve tedaviye yanıt olmaması durumunda başvurulur. Tedavide nemlendirme, rasemik epinefrin (nebulizatörle), kortikosteroid kullanılır. Hospitalizasyon, gerektiğinde endotrakeal entübasyon veya trakeotomi planlanabilir (20).

Rinosinüzit

Paranasal sinüsleri döşeyen mukozanın enfeksiyonudur ve sıklıkla rinitle birlikte olması nedeniyle rinosinüzit olarak da isimlendirilir. Sinüslerin sağlıklı çalışabilmesi bazı faktörlere bağlıdır. Bu faktörler, burun ve sinüs mukozasının siliyalarının sağlam olması, sinüs sekresyonlarının miktar ve kalitesinin normal olması, ostiumlarının açık olması ve drenajlarını engelleyen patolojilerin bulunmamasıdır. Bunlardan biri veya birkaçında izlenen bozukluk rinosinüzitlerin gelişimine zemin hazırlar. Etiyolojide en sık soğuk algınlığına neden olan virüsler rol oynar.

Alerjik rinit, anatomik anomaliler, kuru hava, hava kirliliği, astım, HIV, diş enfeksiyonları, topikal dekonjestanlar, kistik fibrozis, primer siliyer diskeneziler gibi mukosilyer fonksiyonu bozan durumlar, yabancı cisim, yüzme ve dalma, septum deviasyonu, koanal atrezi, polip, tümör, nazal tampon uygulanması, kraniyofasiyal anomaliler ve travmaya bağlı anatomik obstrüksiyonlar, komşu organ enfeksiyonları, immun yetmezlik akut rinosinüzite predispozisyon oluşturan risk faktörleridir. Sonuçta sinüs ağzının inflamasyon veya anatomik bozukluklar sonucu tıkanması ve sekresyonların birikmesi sinüzite yol açar (6) Rinosinüzit akut, subakut ve kronik olarak üçe ayrılır. Sinüzit bulgularının 4 haftaya kadar sürdüğü durumlar akut, 4–12 hafta arası subakut ve 12 haftadan uzun süren olgular kronik sinüzit olarak tanımlanır. Yılda 4 defadan fazla akut rinosinüzit atağının geçirilmesi durumunda rekürrent bakteriyel rinosinüzitten söz edilir (21).

Rinosinüzite sıklıkla virüsler neden olur. Rinovirüs, influenza virüs, parainfluenza virüs ve adeno virüsler en sık karşılaşılan etken mikroorganizmalardır. Viral bir enfeksiyon sırasında siliyer fonksiyonlar bozulur, ortaya çıkan inflamasyon ile mukoza ve ostiomeatal sistemde ödem ve obstrüksiyon gelişebilir. Sonuçta nazofarinksten kaynaklanan sekonder bir bakteriyel enfeksiyon tabloya eklenebilir ve bu durumda akut bakteriyel rinosinüzit ortaya çıkar. Akut rinosinüzitte en sık rastlanılan bakte-

riyel patojenler *Streptococcus pneumoniae* (%25–30), *H. influenzae* (%20–30) ve *Morexella catarrhalis* (%15–20)'dir. Kronik sinüzit ise aerob ve anaerob bakterilerin katıldığı polimikrobiyal bir enfeksiyondur ve en sık rastlanılan anaerobik bakteriler arasında *Prevotella*, *Fusobakterium* ve *Peptostreptokok* türleri sayılabilir (22).

Kronik rinosinüzitlerde akut bakteriyel rinosinüzitlerden farklı olarak etiopatogenezde birden fazla faktörden bahsetmek gerekir. Bu faktörlerden biri koruyucu bir ekstrasellüler matriks içerisinde üç boyutlu bakteri toplulukları olan biyofilmlerdir ve biyofilmler vücut savunma sistemine ve antibiyotiklere dirençli yapılardır. Kronik rinosinüzit olgularında en sık biyofilm oluşturan mikroorganizmalar *Pseudomonas aureginosa*, *Staphylococcus aureus* ve *H. influenzae*'dir (23). Diğer bir faktör olan osteit, klinik ve radyolojik olarak kemik yapıda değişikliklere yol açar. Kronik rinosinüzit hastalarında paranasal sinüslerin kemik dokusunda inflamasyon ve remodeling gösterilmiştir. Kronik rinosinüzitte agresif bir tedavi ile mukozal alan tedavi edilse bile altındaki kemik inflamasyonunun devam edebileceği akıld tutulmalıdır. Alerji, funguslar, immun yetmezlik ve genetik faktörler, kronik rinosinüzit gelişiminde rol oynayan diğer faktörlerdir.

Klinik Bulgular

Akut rinosinüzitlerde görülen başlıca semptom ve bulgular majör ve minör olarak gruplanabilir. Bir hastada iki veya daha fazla majör, bir majör ve iki minör veya üçten fazla minör semptom ve bulgunun varlığında rinosinüzitten şüphe edilmelidir (**Tablo 3**) (24). Özellikle çocuklarda öksürük ve iritabilite gibi nonspesifik semptomlar görülebilir.

Akut rinosinüzit, akut bakteriyel ve akut viral rinosinüzit olarak ikiye ayrılır ancak birçok semptomun benzerliği nedeni ile bu ayrımı yapmak güçtür. Viral rinosinüzitler sıklıkla kendi kendini sınırlayan ve ortalama 10 gün içinde düzelen enfeksiyonlardır. Viral üst solunum yolu enfeksiyonlarında semptomların giderek şiddetlenmesi

Tablo 3: Rinosinüzitte klinik bulgular

Majör bulgular	Minör bulgular
Fasiyal ağrı/basınç	Baş ağrısı
Fasiyal konjesyon/dolgunluk	Yorgunluk
Nazal obstrüksiyon/tıkanıklık	Halitozis
Nazal/ postnazal akıntı/pürülan	Diş ağrısı
Hiposmi/anosmi	Öksürük
Ateş	Kulak ağrısı/basınç hissi

ve 10 günden uzun sürmesi bakteriyel rinosinüzitin göstergesidir. Pürülan burun akıntısı, nazal konjesyon, öksürük ve baş ağrısı her iki hastalıkta da görülebilir. Sinüslere veya dişe lokalize ağrı, dekonjestanlara zayıf yanıt ve pürülan burun akıntısı bakteriyel sinüzit için daha spesifiktir. Viral rinosinüzitlerin yaklaşık %0.5–2’si bakteriyel enfeksiyonla komplike olur (21).

Tanı

Rinosinüzit tanısında hastanın öyküsü ve fizik muayene bulguları önemlidir. Birçok hastada burun akıntısı, hapşırma, nazal konjesyon, boğaz ağrısı, ateş ve miyalji ile karakterli viral bir ÜSYE öyküsü vardır. Ancak bu bulguların 5–7 gün içinde daha da ağırlaşması veya 10 gün içinde iyileşmemesi durumunda akut bakteriyel rinosinüzit düşünülmelidir. Fizik muayenede maksiller ve frontal bölgelerde şişlik, eritem; anterior rinoskopide nazal mukozada hiperemi, ödem, kabuklanma, pürülan akıntı ve polip saptanabilir. Nazal endoskopide ile burun lateral duvarı, ostiometal bölge ve nazofarenks gözden geçirilmelidir. Anterior rinoskopinin tanıda spesifitesi %75 iken, nazal endoskopi ile %85 oranında tanı konulabilir. Mikrobiyolojik tanı için sekresyonlardan kültür alınabilir ancak bununla sinüs enfeksiyonunun patojeni arasında ideal bir korelasyonun olmadığı bilinmelidir. Tedaviye yanıt vermeyen olgularda sinüs aspirasyon materyalinden kültür yapılabilirse de rutin olarak önerilmez. Burun kültürü ve nazofarengeal akıntı kültürlerinin sinüzit tanısında yeri yoktur. Bu muayeneler sırasında minör ve majör bulgular kaydedilerek tanıya gidilebilir. Rinosinüzitte baş ağrısı, özellikle başın öne eğilmesi sırasında basınç hissiyle beraber ve zonklayıcı bir tarzdadır. Kronik rinosinüzitte ağrı, künttür ve dolgunluk hissi ile beraberdir. Tek başına baş ağrısının varlığı yalnızca kronik sfenoiditte izlenebilir. Baş ağrısı olan bir hastada pürülan sekresyon gibi diğer semptomlar olmadan sinüzit tanısının konulması uygun değildir. Ayırıcı tanıda migren, gerilim ve “cluster tipi” baş ağrıları ile göz hastalıkları ve temporomandibüler eklem rahatsızlıkları göz önüne alınmalıdır. Tek taraflı burun tıkanıklığı ve akıntısı, yabancı cisim veya tümör düşündürmelidir.

Radyolojik Bulgular

Komplike olmayan rinosinüzitte tanı koymak için klinik bulgular yeterlidir ve görüntüleme gerekli değildir. Direkt grafiler frontal ve maksiller sinüzit tanısında yardımcıdır, ancak %20–54 oranında akut sinüzit tanısı koydurabilir (25). Bu nedenle, tanıda direkt grafi önerilmemektedir. Bilgisayarlı tomografi osteomeatal yapıların ve altta yatan anatomik anormalliklerin gösterilmesi açısından direkt grafiye göre daha duyarlıdır ve %73–97 olguda tanı koydurucudur. Komplikasyon düşünülen olgularda veya ayırıcı tanıda farklı bir etiyojiden şüphe ediliyorsa ve cerrahi girişim planlanı-

yorsa mutlaka bilgisayarlı tomografi kullanılmalıdır. Manyetik rezonans görüntüleme, orbital ve intrakraniyal yayılım gibi sinüs yapılarının dışına çıkan patolojilerde ve fungal enfeksiyonların tanınmasında kullanılır (22).

Komplikasyonlar

Sinüs enfeksiyonları yaygın görülmesine karşın komplikasyona yol açma oranları oldukça düşüktür. Genellikle çocuklarda, immun yetmezliği olan uygun ve erken tedavi edilmeyen olgularda enfeksiyon komşu doku ve organlara kan veya komşuluk yolu ile yayılarak orbital ve intrakraniyal komplikasyonlara yol açabilir. Morbidite ve mortaliteleri önemli boyutlara ulaşabilir. Periorbital ve orbital sellülit, subperiostal abse, osteomyelit, menenjit, intrakraniyal abseler, kavernoöz sinüs tromboflebiti komplikasyon olarak gelişebilir. Bu durumda yoğun medikal ve cerrahi girişimler gerekir (26).

Bu komplikasyonların klinik özellikleri aşağıda belirtilmiştir (27):

- Periorbital (preseptal) sellülit: Rinosinüzitli olgularda gözde ağrı, göz kapağında şişme ve eritem ile karakterizedir.
- Orbital sellülit: Periorbital sellülitten farkı orbital septum arkasındaki yumuşak dokuların da enfeksiyona dahil olmasıdır. Klinik olarak periorbital sellülit bulguları yanında, ağrılı göz hareketleri, propitozis ve diplopi görülebilir. Acil tanı ve tedaviyi gerektirir. Tedavide gecikme subperiostal abse gelişmesine yol açar.
- Subperiostal abse: Orbital sellülitin komplike olmasıyla gelişir. Semptomları benzerdir. Acil cerrahi girişimi gerektirir.
- Osteomyelit: Devamlı bir ağrı, lokal hassasiyet, sıcaklık, şişlik, eritem ve ateş yüksekliği bulguları ile kendini gösterir.
- Menenjit: Hastalarda ateş yüksekliği, ense sertliği ve bilinç bulanıklığı görülür.
- İntrakraniyal abse: Ağrı kesicilere yanıtız baş ağrısı en sık görülen bulgudur. Bunun yanında ateş yüksekliği, ense sertliği, bilinç bulanıklığı ve kafa içi basınç artışına bağlı kusma görülür.
- Kavernoöz sinüs tromboflebiti: Yukarıdaki bulgulara ek olarak kraniyal sinir tutulumları ön plandadır.

Tedavi

Tedavide ana amaç, enfeksiyonun kontrolü, doku ödeminin azaltılması, sinüslerin drenajının kolaylaştırılması ve ostiumların açıklığının sağlanmasıdır. Tedavinin anah-

tarı, etiopatogenezde en önemli rolü oynayan ostiomeatal kompleks problemini çözmektir. Akut rinosinüzitin tedavisi medikaldir ve analjezik, antihistaminik, antibiyotik, dekonjestan ve mukolitik ilaçlar kullanılır. Öksürük, hapşırık, rinore, boğaz ağrısı ve nazal konjesyonla seyreden viral rinosinüzitin kendiliğinden iyileşme özelliği nedeniyle ayırıcı tanıda dikkatli olunması, gereksiz antibiyotik kullanımlarının önlenmesi yönünden önemlidir. Bu nedenle, viral rinosinüzitin tedavisinde semptomlara yönelik ilaçlar kullanılır. 7–10 gün içinde iyileşmeyen veya daha ağırlaşan tablolarda akut bakteriyel rinosinüzit düşünülerek antibiyotik başlanmalıdır. Tedaviye yardımcı olarak dekonjestanlar, mukolitikler ve tuzlu su irrigasyonları eklenebilir. Dekonjestan ilaçlar (oksimetazolin ve ksilometazolin), alfa adrenerjik reseptör stimülasyonu aracılığı ile vazokonstriksiyon sağlar ve mukozal ödemi azaltır, drenajı kolaylaştırır ve semptomatik iyileşme sağlar. Ancak siliyer disfonksiyona neden olmaları ve uzun süreli kullanımlarının persistan mukozal konjesyona yol açması istenmeyen etkileridir. Bu nedenle, topikal dekonjestanlar kısa süreli (3–5 gün) kullanılmalıdır. Oral dekonjestanlar topikal olanlara tercih edilebilir. Oral dekonjestanlarda (fenilpropranolamin ve psödoefedrin) topikal dekonjestan kullanımında gelişen rebound vazodilatasyon, obstrüksiyon ve farengal irritasyon görülmez. Ancak sistemik etkileri nedeniyle hipertansiyon ve prostat hipertrofisi olan olgularda dikkatli olunmalıdır. Antihistaminikler sinüs sekresyonlarının viskozitesini artırır ve drenajı bozarlar. Bu nedenle, kullanılmaları önerilmez. Altta yatan bir atopi var ise antihistaminikler tedaviye eklenebilir. Sinüs irrigasyonu ve drenajı ağrılı dramatik olarak geçirebilir. Tuzlu su ile nazal irrigasyon uygulanması nazal kaviteyi mukustan temizler, nemlendirilme sağlayarak mukosilyer transportu hızlandırır ve bu yolla semptomları azaltır. Mukolitik ajanlar (guaifenasin ve asetilsistein), mukusu inceltir, mukus stazını önler ve özellikle mukosilyer klirens bozukluğu ile karakterize olan kistik fibrozisli hastalarda yararlıdır.

Bakteriyel rinosinüzitlerin tedavisinde 10–14 gün antibiyotik verilir. Tedavide sıklıkla kullanılan antibiyotikler, amoksisilin (klavulanik asit ile birlikte veya tek başına), oral veya parenteral sefalosporin, makrolid ve kinolon grubu antibiyotiklerdir. Amoksisilin ilk sıradaki güvenli ve ucuz bir seçenek olup daha önce tedavi verilmiş olgularda kullanılır. Yüksek dozlarda verildiğinde, penisiline duyarlı *S.pneumoniae*'ya karşı uygun ilaçtır (22). Birinci kuşak sefalosporinler, *H.influenzae* ve *S.pneumoniae*'ya karşı etkilerini kaybetmişlerdir. İkinci kuşak sefalosporinler (sefuroksim aksetil, sefdinir, sefprozil, sefpodoksim) penisiline dirençli *Hemofilus*, *Moraksella* ve *Pnömonokok türlerine* karşı daha etkindir. Sefiksime ve seftibuten gibi üçüncü kuşak sefalosporinler ise *Hemophilus* ve *Moraksella*ya karşı daha etkindir ancak *Pnömonokok* karşı daha az etkilidir. Trimetoprim sulfametoksazol ve eritromisine karşı artan direnç gelişimi göz önünde bulundurulmalıdır. Klindamisin, aerob Gram pozitif or-

ganizmalara karşı etkinken Gram negatif bakterilere karşı etkili değildir. Siprofloksasin ve ofloksasin gibi eski kinolon türevleri, *S.pneumoniae*'ya karşı minimal etkinliğe sahiptir. Yeni geliştirilen kinolonlar (levofloksasin, gatifloksasin, moksifloksasin vb.) ise *S.pneumoniae*'ya karşı daha fazla etkinlik gösterirler. Ancak çocuk yaş grubunda kullanımları kıkırdak gelişimine zarar verebilir. Kronik rinosinüzitin tedavisinde alta yatan predispozan faktörün ortaya konmaya çalışılması esastır. Antibiyotik akut alevlenmelerde etkilidir ve en az 21 gün (10 haftaya kadar uzatılabilir) kullanılmaktadır. Kronik rinosinüzitte izole edilen çoğu patojen beta-laktamaz üretimi nedeniyle penisilinlere dirençlidir. Seçilebilecek antibiyotikler, beta-laktamlara karşı etkili amoksisilin+klavulanik asit, klindamisin, makrolid+metronidazol kombinasyonu ve yeni kinolonlar gibi ajanlardır. Ancak antibiyotiklerin uzun dönemde hastalığın prognozunu değiştirmedeği düşünülmektedir. Medikal tedaviye cevap vermeyen kronik olgularda cerrahi tedavi endikedir. Asıl tedavi cerrahi olarak obstrüksiyonun ortadan kaldırılmasıdır. Antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen kronik sinüzitli olgularda noninvaziv fungal sinüzit gelişebilir. Fungal sinüzitte tedavi cerrahidir. İnvaziv fungal sinüzitte cerrahi girişime ek olarak antifungal tedavi uygulanır.

Otitis Media

Orta kulak ve mastoid kemiğin havalı boşluklarını döşeyen mukozanın enfeksiyonudur. Özellikle 3 yaş altı çocuklarda siktir, daha az olarak büyük çocuk ve erişkinlerde görülür. Östaki tüpü disfonksiyonu, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, alerjik rinit ve üst solunum yolundan kaynaklanan nazal inflamasyon orta kulak enfeksiyonlarının gelişimindeki temel faktörlerdir. Kreş ve okullar gibi kapalı ve kalabalık ortamlar, düşük sosyoekonomik durum, pasif sigara maruziyeti, anne sütü alamama, larengofaringeal reflü, alerji, adenoid vejetasyon, immün yetmezlik ve çeşitli kronik hastalıklar çocuk yaş grubunda sık görülen orta kulak enfeksiyonları için risk faktörleri olarak sayılabilir (28). Bu tür olgularda nazofarenkste patolojik olarak büyüyen adenoid dokusu bakteri rezervuarı olarak patogeneze yer almaktadır. Otitis media üç hafta sürerse akut, üç hafta-üç ay arası sürerse subakut, üç aydan fazla devam ederse kronik otitis media olarak adlandırılır.

Akut Otitis Media

Çoğunlukla viral üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben ortaya çıkar ve bakteriyel özellik kazanır. Viral ÜSYE'de nazofarenkste başlayan inflamasyon doğrudan tuba Östaki ve orta kulak mukozasına yayılabilir. Ortaya çıkan obstrüksiyon orta kulakta negatif basınca oluşturur. Bu durumda, tuba Östaki yoluyla nazofarenkstekteki bakte-

riyel ajanlar orta kulağa ulaşır. Buna ek olarak viral enfeksiyonların immün ve inflamatuvar yanıtta negatif etkisi bakterilerin orta kulağa yerleşmesine zemin hazırlar (27). İlk üç yaş içerisinde çocukların 2/3'ü birden fazla akut otitis media atağı geçirir. Olguların %30'unda etken virüslerdir. Bakteriyel akut otitis mediaya sıklıkla *S.pneumoniae* (%30–50), *H.influenzae* (%15–30) ve *M.catarrhalis* (%5–20) neden olur. *S.pyogenes* (%3), *S.aureus* (<%2) ise az rastlanan patojenlerdir (29). Anaeroblar akut otitis mediaya nadiren neden olur. Viral ÜSZE geçirmekte olan bir hastada tek taraflı kulak ağrısı akut otitis media gelişimini gösterir.

Klinik Bulgular

Kulak ağrısı, ateş, irritabilite sık rastlanan semptomlardır. %30–50 olguda ateş görülür, nadiren 40°C'yi geçer. Ateş nedeniyle gelen ve odak saptanamayan her çocukta kulak muayenesi yapılmalıdır. İşitme kaybı, baş dönmesi, kulak çınlaması, bulantı ve kusma olabilir. Enfeksiyonun süpürasyon evresinde kulak zarının rüptürü ortaya çıkabilir ve bu durumda kulak akıntısı görülebilir. Otoskopide kulak zarı hiperemik, eksuda ve süpürasyondan dolayı bombeleşmiş izlenirken ışık refleksinin azaldığı dikkati çeker.

Tanı

Tanıda anamnez ve otoskopik muayene yeterlidir. Otoskopik muayenede hastalığın evresine göre kulak zarında damarlanma artışından tüm zara yayılan hiperemiye, zarda bombeleşmeden perforasyon ve pürülan akıntıya kadar giden bir dizi bulguya rastlanır. Timpanosentez ile orta kulak sıvısının alınarak kültürünün yapılması akut otitis media tanısında altın standarttır ama invaziv bir girişim olması nedeniyle rutin olarak önerilmez. Odiyometrik incelemede iletim tipi işitme kaybı gözlenebilir. Timpanometri ile timpanik zarın kompliyansı ve orta kulak basıncının ölçülmesi hastalığın izleminde ve kronik olgularda ön plana çıkan bir yöntemdir (30,31).

Tedavi

Akut otitis media tedavisinde amaç bakteriyel eradikasyon sağlamak ve süperatif komplikasyonların gelişmesini önlemektir. Tedavide antibiyotik kullanımı empiriktir ve antibiyotik seçiminde antibiyotiğin orta kulakta ulaşabileceği konsantrasyon, antibakteriyel direnç sıklığı ve bakteriyel eradikasyon oranı göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavide optimal süre 10 gündür. Amoksisilin (tek başına veya klavulonatla birlikte), ampisilin, trimetoprim sulfametoksazol, klaritromisin, sefprozil, sefurok-

sim aksetil ve seftriakson gibi antibiyotikler kullanılır. Semptomlara yönelik oral ve nazal dekonjestanlar ve antiinflamatuvar nitelikli analjezikler tedaviye eklenebilir. Antihistaminikler, alerjinin eşlik ettiği olgular dışında verilmez. Şiddetli kulak ağrısı ve komplike olgularda miringotomi (parasentez) uygulanabilir. Tekrarlayan olgularda alerjik hastalıklar için önlem alınmalı, evde sigara içimi yasaklanmalı, immun yetmezlik yönünden araştırma yapılmalıdır. Akut otitis media seyri sırasında, timpan zarı perforasyonu, adeziv otit, enfeksiyonun komşu doku organlara yayılımı sonucu hayatı tehdit eden menenjit, ekstradural abse, subdural abse, beyin absesi, labirentit ve lateral sinüs trombozu gibi intrakraniyal komplikasyonlar görülebilir (32).

KAYNAKLAR

1. McCullough AR, Pollack AJ, Plejdrup Hansen M, Glasziou PP, Looke DF, Britt HC, et al. Antibiotics for acute respiratory infections in general practice: comparison of prescribing rates with guideline recommendations. *Med J Aust* 2017; 207: 65-9.
2. Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, Bartoces M, Enns EA, File TM Jr, et al. Prevalence of inappropriate antibiotic pre-scriptions among US ambulatory care visits, 2010-2011. *JAMA* 2016; 315: 1864-73.
3. Kirkpatrick GL. The common cold. *Prim Care* 1996; 23: 657-75.
4. Heikkinen T, Jarvinen A. The common cold. *Lancet* 2003; 361: 51-9.
5. Ballenger JJ. Acute inflammations of the nose and face. In: Ballenger JJ, editor. *Diseases of the nose, throat, ear, head & neck*. 14th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1991. p. 136-9.
6. Gwaltney JM. The common cold. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. 8th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 651-6.
7. Ramadan HH. Pediatric sinusitis: update. *J Otolaryngol* 2005; 34: 14-7.
8. Waris M, Ziegler T, Kivivirta M, Ruuskanen O. Rapid detection of respiratory syncytial virus and influenza A virus in cell cultures by immunoperoxidase staining with monoclonal antibodies. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 1159-62.
9. Krilov LR, Lipson SM, Barone SR, Kaplan MH, Ciamician Z, Harkness SH. Evaluation of a rapid diagnostic test for respiratory syncytial virus (RSV): potential for bedside diagnosis. *Pediatrics* 1994; 93: 903-6.
10. Kim SY, Chang YJ, Cho HM, Hwang YW, Moon YS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 9: CD006362.
11. Taverner D, Latte J. Nasal decongestants for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1: CD001953.
12. Kara A, Kanra G. Çocuklarda tonsillofarenjitler. In: Kaya S, editor. *Tonsil*. 1st ed. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2005. p. 86-131.
13. Weber R. Pharyngitis. *Prim Care* 2014; 41: 91-8.
14. Windfuhr JP, Toepfner N, Steffen G, Waldfahrer F, Berner R. Clinical practice guideline: tonsillitis I. Diagnostics and nonsurgical management. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016; 273: 973-87.
15. Kose E, Sirin Kose S, Akca D, Yildiz K, Elmas C, Baris M, et al. The effect of rapid antigen detection test on antibiotic prescription decision of clinicians and reducing antibiotic costs in children with acute pharyngitis. *J Trop Pediatr* 2016; 62: 308-15.

16. Tanz RR, Gerber MA, Kabat W, Rippe J, Seshadri R, Shulman ST. Performance of a rapid antigen-detection test and throat culture in community pediatric offices: implications for management of pharyngitis. *Pediatrics* 2009; 123: 437-44.
17. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM Jr, Kaplan EL, Schwartz RH; Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 2002; 35: 113-25.
18. Bisno AL, Peter GS, Kaplan EL. Diagnosis of strep throat in adults: are clinical criteria really good enough? *Clin Infect Dis* 2002; 35: 126-9.
19. Alcaide ML, Bisno AL. Pharyngitis and epiglottitis. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21: 449-69.
20. Leung AK, Kellner JD, Johnson DW. Viral croup: a current perspective. *J Pediatr Health Care* 2004; 18: 297-301.
21. Snow V, Mottur-Pilson C, Hickner JM; American Academy of Family Physicians; American College of Physicians-American Society of Internal Medicine; Centers for Disease Control; Infectious Diseases Society of America. Principles of appropriate antibiotic use for acute sinusitis in adults. *Ann Intern Med* 2001; 134: 495-7.
22. Brook I. Microbiology and antimicrobial management of sinusitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2004; 37: 253-66.
23. Wood AJ, Fraser J, Swift S, Amirapu S, Douglas R. Are biofilms associated with an inflammatory response in chronic rhinosinusitis? *Int Forum Allergy Rhinol* 2011; 1: 335-9.
24. Meltzer EO, Hamilos DL. Rhinosinusitis diagnosis and management for the clinician: a synopsis of recent consensus guidelines. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 427-43.
25. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, Brook I, Ashok Kumar K, Kramper M, et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 152: S1-S39.
26. Zinreich SJ. Rhinosinusitis: Radiologic diagnosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 117: S27-S34.
27. Sobol SE, Marchand J, Tewfik TL, Manoukian JJ, Schloss MD. Orbital complications of sinusitis in children. *J Otolaryngol* 2002; 31: 131-6.
28. Gwaltney JM. Sinusitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. 8th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 676-86.
29. Cherry DK, Woodwell DA, Rechtsteiner EA. National ambulatory medical care survey: 2005 summary. *Adv Data* 2007; 387: 1-39.
30. Kalu SU, Ataya RS, McCormick DP, Patel JA, Revai K, Chonmaitree T. Clinical spectrum of acute otitis media complicating upper respiratory tract viral infection. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 95-9.
31. Palmu AA, Herva E, Savolainen H, Karma P, Makela PH, Kilpi TM. Association of clinical signs and symptoms with bacterial findings in acute otitis media. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 234-42.
32. Yorgancılar E, Yildirim M, Gun R, Bakir S, Tekin R, Gocmez C, et al. Complications of chronic suppurative otitis media: a retrospective review. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013; 270: 69-76.

Akut Bronşit

Berna Akıncı Özyürek

Giriş

Akut bronşit beş günden uzun süredir olan balgamlı ya da balgamsız öksürük ile karakterize trakea bronşiyal ağaçta geçici inflamasyonla seyreden klinik bir durumdur (1). Klinik pratikte en sık karşılaşılan alt solunum yolu enfeksiyonudur. Sonbahar ve kış mevsiminde üst solunum yolu enfeksiyonlarını takiben görülme sıklığı artar. Sıklıkla viral ajanlara bağlı olarak gelişir.

Etyoloji

En sık sebep olan virüsler; influenza A ve B, parainfluenza, adeno, koronavirüs tip 1 ve 3, rinovirüs, respiratuar sinsityal virüs ve insan metapnömovirüs'tür (2). Nadiren bakteriyel ajanlar da akut bronşite yol açabilir. *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae*. en sık saptanan bakterilerdir (**Tablo 1**) (3). Bilinenin aksine *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, ise daha az akut bronşite yol açarken. *Moraxella catarrhalis* ile birlikte daha çok kronik bronşitin akut alevlenmesinde rol oynarlar (3). Çeşitli fiziksel ya da kimyasal ajanlar da akut bronşit nedeni olabilir. Viral enfeksiyon üzerine bakteriyel ajan eklenerek süperenfeksiyonda görülebilir.

Klinik

Öksürük ana semptomdur. Üst solunum yolu enfeksiyonlarından farklı olarak 5 günden uzun sürer. Bir ile üç hafta arasında devam eder. Ortalama görülme süresi 18

Tablo 1: En sık akut bronşite yol açan ajanlar (3)

Virüsler
İnfluenza virüsleri
Parainfluenza virüs
Respiratuar sinsityal virüs
İnsan metapnömovirüs
Coronavirus
Adenovirus
Rinovirus
Bakteriler
Mycoplasma pneumoniae
Chlamydia pneumoniae

gündür (4,5). Öksürüğe pürülan ya da nonpürülan balgam eşlik edebilir (4,6). Üst solunum yolu infeksiyonu şeklinde başlar, ilk 1–2 gün başağrısı, boğaz ağrısı, nazal konjesyon, halsizlik de görülebilir. Wheezing, ve dispne de öksürükle birlikte olabilir. Ateş ve sistemik semptomlar nadiren tabloya eşlik edebilir (1).

Solunum sisteminin fizik muayenesinde wheezing ve ronküsler işitilebilir. Ronküsler genellikle öksürükle kaybolur. Solunum fonksiyon testinde bronkospazmı olan hastalarda FEV1 düşüşü saptanır. Bronkoprovakasyon testinde aşırı öksürüğe bağlı bronş aşırı duyarlılığı mevcuttur. Altı hafta içerisinde düzeler (1).

Tanı

Tanı öykü ve fizik muayene bulguları ile beş günden uzun süren öksürüğü olan hastalarda pnömoni ve kronik obstrüktif akciğer hastalıklarının dışlanması ile konulur (1). Kan tetkiki, balgam kültürü, viral kültür, akciğer grafisi tanı da rutin olarak önerilmez. Ateş $>38^{\circ}\text{C}$, kalp hızı >100 /dk, solunum sayısı >24 /dk ve fizik muayenede konsolidasyon bulguları, egofoni veya fremitus olan hastalarda pnömoniyi dışlamak amacıyla akciğer grafisi istenmelidir (7).

Akut bronşitte akciğer grafisi ya normaldir ya da nonspesifik değişiklikler mevcuttur. Alt loblarda bronş duvarlarında kalınlaşma, bronkovasküler dallanma artışı görülebilir (8). Tanı koydurucu bir laboratuvar testi yoktur.

Ayırıcı tanıda, pnömoni, postnazal drip sendromu, reflü, astım ve KOAH atak, kalp yetmezliği, akciğer kanseri, anjiyotensin converting enzim (ACE) inhibitörü kullanımını akla gelmelidir (1).

Tedavi

Tedavi; hasta eğitimi ve semptomların tedavisidir. Antibiyotik kullanımı rutinde önerilmez. Akut bronşit tanısı konulan hastalarda öksürük şiddetini azaltmak amacıyla beta2 agonistler kullanılmış fakat bir fayda sağlamadığı gözlenmiştir (9).

Öksürüğe wheezing eşlik ediyorsa Beta 2 agonistler yararlı olabilir (7). Antitusif ilaçlar öksürüğün şiddeti ve sıklığını azaltmak için kısa süreli kullanılabilirler (7). Mukokinetik ajanlar kullanılmamalıdır. Öksürüğe eşlik eden baş ağrısı, halsizlik, miyalji, artrit gibi semptomların varlığında analjezikler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar kullanılabilir. Antihistaminikler, oral ve nazal dekonjestanlar yararlı olabilir (1).

Akut bronşitte ampirik olarak antibiyotik tedavisi başlanması önerilmemektedir. Yaşlı ve debil hastalarda ampirik tedavinin yararı gösterilmiştir. Bakteriyel ajanların saptanması ya da klinik şüphe varlığında antibiyotikler kullanılabilir. En sık makrolid grubu antibiyotikler önerilmektedir. Mycoplasma, Chlamydomphila ve Bordetella saptanan olgularda makrolid tedavisi başlanmalıdır (2). Amoksisilin, doksisislin, eritromisin, trimetoprim-sülfometosaksozole de kullanılan diğer antibiyotiklerdir.

KAYNAKLAR

1. Thomas MF. Acute bronchitis in adults. UpToDate. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/acute-bronchitis-in-adults>. Accessed Feb 20, 2020.
2. Sayiner A, Polatlı M, Çöplü L. Türk Toraks Derneği Akut Bronşit Ve Koah Ve Bronşektazi Alevlenmelerinde Antibiyotik Tedavisi Uzlaş Raporu 2009.
3. Miller JM, Binnicker JM, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, Gilligan HP, et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clinical Infectious Diseases* 2018; 67: e1-e94.
4. Wenzel RP, Fowler AA 3rd. Clinical practice. Acute Bronchitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 2125-30.
5. Ebell MH, Lundgren J, Youngpairoj S. How long does a cough last? Comparing patients expectations with data from a systematic review of the literature. *Ann Fam Med* 2013; 11: 5-13.
6. Kinkade S, Long NA. Acute bronchitis. *Am Fam Physician* 2016; 94: 560-5.
7. Sidney S. Braman Chronic Cough Due to Acute Bronchitis ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2006; 129: 95S-103S.
8. Bushyhead JB, Wood RW, Tompinks RK, Wolcott BW, Diehr P. The effect of chest radiographs on the management and clinical course of patients with acute cough. *Med Care* 1983; 21: 661-73.
9. Smucny J, Flynn C, Becker L, Glazier R. Beta2-agonists for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD001726.

Toplumda Gelişen Pnömoni

Dursun Tatar
Tuba Nihal Ursavaş

Giriş

Pnömoni, infeksiyöz ajana bağlı olarak akciğer dokusunun inflamasyonu ve konsolidasyonu olarak tanımlanmaktadır. Günümüzde antibiyotiklerin yaygın kullanımı ve bağışıklama politikalarına rağmen pnömoni, tüm dünyada ve tüm yaş gruplarında mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir hastalık olma özelliğini devam ettirmektedir. Ayrıca hekim başvurularının tedavi giderlerinin, iş/okul günü kayıpları ve ölümlerin önemli bir kısmından sorumludur. Pnömoninin neden olduğu klinik tablo basit ateş ve öksürük yakınmalarının hakim olduğu hafif form ile yaşamı tehdit eden solunum yetmezliği geliştiren ağır form arasında değişim gösterir (1).

Klinik tanım olarak pnömoni; balgamlı öksürük, pürülan balgam, dispne ve/veya takipne, akciğer grafisinde infiltrasyonlarla birlikte olan plöritik göğüs ağrısı semptom ve bulgularından iki veya daha fazlasının olmasıdır (2,3). Pnömoniler, geliştiği yer ve konak özelliği dikkate alınarak üç ana başlık altında toplanmaktadır (**Tablo 1**).

Hastaneye başvuru anında inkübasyon döneminde olmayan ve başvurudan 48 saat ve sonrasında ortaya çıkan pnömonilere hastanede gelişen (nazokomiyal) pnömoni denir (4,5). Hastanede gelişen pnömoniler içinde yer alan klinik formlardan biri olan ventilatör ile ilişkili pnömoni, endotrakeal entübasyondan 48 saat ve daha uzun süre sonra ortaya çıkan pnömoniler olarak tanımlanmaktadır. Bir diğer form olan sağlık bakımı ile ilişkili pnömoni ise 2005 yılı sonrasında sağlık bakımı uygulamaları sonrası oluşan pnömonileri tanımlamak amacıyla literatürümüze girmiştir ancak artık kullanılmamaktadır. Uzun süreli bakım ünitelerinde kalan, son 30 gün

Tablo 1: Kökenlerine göre pnömoniler

- Toplumda gelişen pnömoni
- Hastanede gelişen pnömoni
 - o Ventilatör ilişkili pnömoni
 - o Sağlık bakımı ilişkili pnömoni
- İmmün yetmezlik zemininde gelişen pnömoni

içinde yara bakımı için intravenöz tedavi almış, son 90 gün içinde akut bakım birimlerinde yatış öyküsü olan, son 30 gün içinde ayaktan tedavi ünitelerinde veya hemodiyaliz biriminde tedavi alan hastalarda gelişen pnömoniler sağlık bakımı ile ilişkili pnömoni olarak tanımlanmıştır. Toplumda gelişen pnömoni (TGP) ifadesi; bilinen herhangi bir immün yetmezlik durumu olmayan bireylerin, hastane dışında, toplumdaki edindiği patojenler ile geliştirdiği pnömonileri kapsar.

Bu bölümde toplumda gelişen pnömonileri gözden geçireceğiz.

Epidemiyoloji

Pnömoniler, Amerika Birleşik Devletleri(ABD)'nde tüm ölüm nedenleri içinde altıncı, enfeksiyona bağlı ölümler içinde birinci sırada yer almaktadır. TGP sıklıkla hastane yatışı gerektiren, yüksek morbidite, mortalite ve sağlık bakımı maliyetine neden olan bir hastalıktır. ABD'de yıllık insidansı 10.000 yetişkinde 248 civarında tahmin edilmekte olup yaşlı ve immünyetmezlikli özel gruplarda daha da yükselme eğilimindedir. 2001'de immünyetmezlikli popülasyonda TGP insidansı %18.7 iken 2014'de bu oran %29.9 saptanmıştır. Pnömoni nedenli hastane gideri 2014 yılında 84 milyar doların üzerinde bulunmuştur (6). Pnömoni olgularının çoğu ayaktan izlenir ve bunlarda mortalite %1 civarındadır. Hastane yatışı gerektiren olgularda mortalite hızı %20'lere kadar çıkabilir. İngiltere'de erişkin popülasyonun yaklaşık %1'i TGP'den etkilenir, 100.000'den fazla hastane başvurusundan sorumludur. Hastane yatış süresi ortalama 6 gün olup, sağlık bakım giderininin 441 milyon sterlin olduğu tahmin edilmektedir (7).

İspanya'da her 1000 kişide yıllık insidans 4.63 olarak bildirilirken; İzlanda'da yetişkinlerde hastaneye yatışı gerektiren TGP'nin yıllık insidansı 10.000'de 20.6 olarak saptanmıştır (8,9). Güney Afrika'da alt solunum yolu enfeksiyonu insidansı 15 yaş ve üzerinde 100 000' de 400 iken 25–64 yaş aralığında yüksek HIV prevalansı nedeniyle insidansın pik yaptığı bildirilmektedir (10).

Pnömoni ülkemiz için de önemli bir sağlık sorunudur. TC Sağlık Bakanlığı Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü ve Başkent Üniversitesinin gerçekleştirdiği Ulusal Hastalık

Yükü ve Maliyet Etkinlik Projesi sonuçlarını açıklayan 2004 yılındaki raporda, hane halkında son iki ayda hekim tarafından tanısı konulmuş ilk 20 hastalık arasında pnömoniler %1.15 sıklıkla 15. sırada yer almaktadır (11). Yine sağlık bakanlığının 2004 yılı verilerine göre tüm hastane yatışlarının %1.9'unu pnömoni hastaları oluşturmaktadır (12). Tüm dünyada olduğu gibi sıklığı yaşla birlikte artmakta, mortalitesi hastalığın ağırlığı ile değişmekle birlikte (%1–60) hastaneye yatırılanlarda mortalite oranı belirgin olarak yükselmektedir (%10.3–60) (13,14).

Risk Faktörleri

Yaş: İleri yaşla birlikte TGP gelişme riski artar. Yıllık hastane yatış insidansı genel toplumdaki 3 kat fazla olarak ABD'de ≥ 65 yaş TGP'li hastalarda 2000/100.000 civarındadır. Bu durum yaşlı bireylerin yıllık %2'sinin TGP nedenli hastane yatışı olacağı anlamına gelmektedir.

Kronik komorbiditeler: Kronik akciğer hastalıkları (Kronik obstrüktif akciğer hastalığı 'KOAH', bronşektazi, astım vb), kronik kalp hastalığı, inme, şeker hastalığı (diabetes mellitus), malnutrisyon ve immün yetmezlik durumları gibi komorbid hastalıklar pnömoni gelişimi için yüksek risk taşır. Risk KOAH'lı hastalarda en yüksektir (ABD'de yıllık insidans 5832/100.000).

Viral sonunum yolu enfeksiyonları: İnfluenza başta olmak üzere viral solunum yolu enfeksiyonları, primer viral pnömoni gelişimi yanısıra sekonder bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlığı artırır.

Havayolu korunma mekanizmasında zayıflık: Mide içeriğinin makrospirasyonu (disfaji, özefageal lezyonlar, dismotilite) ve/veya üst solunum yolu sekresyonları mikrospirasyonlarının geliştiği hastalıklar (bilinç değişikliği yapan durumlar: strok, anestezi, ilaç ve alkol kullanımı gibi) TGP gelişimine zemin hazırlar.

Sigara ve alkol alışkanlığı: Lokal ve genel savunma mekanizmalarını olumsuz etkileyerek TGP riskini artırır.

Diğer yaşamsal faktörler: Dar alanda kalabalık yaşam (hapishane gibi), düşük gelir ve çevresel toksinlere maruziyet gibi durumlar da TGP gelişimi için zemin hazırlar (1).

Etyoloji

Bir çok mikroorganizma pnömoni etkeni olabilir. Sıklıkla viral/bakteriyel miks enfeksiyonlar gelişir. Toplum kökenli pnömonide en sık ajan patojen global olarak sıklığı azalmakla birlikte *Streptococcus pneumoniae*'dir. Pnömokokal konjüge aşı uygulanmayan bölgelerde sıklığı %27 dolayındadır (10,15).

Diğer sık tipik patojenler *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* ve *Klebsiella pneumoniae*'dir. TGP'de sık görülen atipik etkenler ise *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae* ve *Legionella pneumophila*'dır (16).

Bordetella pertussis, büyük çocuklar ve yetişkinlerde atipik TGP etkeni olabilir. 2014'de tüm alt solunum yolu infeksiyonlarında ve tüm yaş gruplarında %5'in altında *Bordetella pertussis* infeksiyon nedeni olarak saptanmış olup, bunda aseptik akciğer enfeksiyonu sorumlu tutulmuştur. Özellikle aspirasyon riski yüksek olan hastalarda anaerobik mikroorganizmalar pnömoni etkeni olabilir. *Pseudomonas aeruginosa*, sık olmayan bir diğer TGP etkenidir. Ciddi pnömoni kliniği sergileyen ve özellikle malignite, kardiyovasküler hastalık ya da kistik fibrozis gibi yapısal akciğer hastalığı olan hastalarda göz önünde bulundurulması gereken bir ajan patojendir (10).

Metisilin dirençli *Stafylokokkus aureus* (MRSA) TGP'nin nadir nedenlerinden biridir. Tahmini insidansı 100.000'de 0.51–0.64 olarak bildirilmiştir. Mortalite oranı %20–60 gibi yüksek oranlardadır. Ağır pnömoni tablosuna yol açması ve mortalite oranlarının yüksek olması nedeni ile özellikle gribal infeksiyon sonrası gelişen, progresif seyirli ve anaerobik infeksiyon düşünülmeyen kaviter lezyonlu olgularda, MRSA etken olarak düşünülmelidir. Respiratuvar virüsler, dönem dönem yaptıkları pandemiler sırasında ciddi seyirli, akut solunum yetmezliği kliniği ile seyreden ve mortalitesi yüksek olan pnömoni tablolarına yol açabilmektedirler. 2003 yılında gelişen influenza A (H5N1) pandemisinde infekte hastaların çoğunda pnömoni saptanmış ve %60 gibi yüksek oranlarda mortalite seyretmiştir. 2009 yılında gözlenen influenza A (H1N1) pandemisinde ağır pnömoni en sık hospitalizasyon ve ölüm sebebi olarak saptanmıştır (17). Ortadoğu solunum sendromu (Middle East Respiratory Syndrome 'MERS'), koronavirus türünün neden olduğu bir hastalıktır. İlk olarak 2012'de Suudi Arabistan'da tanımlanmıştır. Vakaların hepsinde solunumsal semptomlar ve anormal akciğer grafisi bulguları görülmüş ve vakaların %10–20'si ARDS'ye ilerlemiştir (18).

ABD'de 2259 pnömoni tanılı hastanın bakteriyel ve viral tetkik için alınan test örneklerinden 853'ünde (%38) ajan patojen saptanmıştır. Örneklerin 530 (%23)'ünde bir veya daha fazla virüs, 247 (%11)'sinde bakteri, 59 (%3)'ünde virüs ve bakteri ve 17 (%1)'sinde fungal ya da mikobakteriyel patojen saptanmıştır. İspanya'da yapılan prospektif bir çalışmada benzer şekilde TKP'li 4431 hastanın %40'unda ajan patojen tespit edilmiş ve en sık etken olarak *Streptococcus pneumoniae* ve solunumsal virüsler saptanmıştır (6). Hollanda'da 2007-2010 yılları arasında görülen *Coxiella burnetii*'nin neden olduğu Q ateşi (Q fever) salgınında en sık hastane başvurusu TGP nedeniyle olmuştur (14). Ülkemizde yapılan konuyla ilgili çalışmalarda benzer şekilde mikrobiyolojik örneklerde etken izole edilme oranları %21–62.8 arasında olup en sık izole edilen ajan patojen de *Streptococcus pneumoniae* olmuştur (19).

Streptococcus pneumoniae TGP'nin en sık etkeni olmakla birlikte antibiyotik direnci nedeniyle de tedavide soruna neden olmaktadır. Direnç oranları eritromisin için %12, ko-trimoksazol için %7, doksisisiklin için %9 oranında bildirilmektedir. Levofloksasilin ve moksifloksasilin için direnç oranları çok daha düşüktür. Hollanda'da pnömokoklara karşı penisilin direnci %1'in altında bildirilmektedir (14). Reinert ve ark. Avrupa'da yaptıkları çok merkezli bir çalışmada *S.pneumoniae* suşlarının %12.5'inde orta düzey, %12.1'inde ise yüksek düzey penisilin direnci tespit etmişlerdir (20).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda da penisilin direncinde artış olduğu gözlenmiştir. Balaban ve ark. yaptıkları çalışmada *S.pneumoniae* suşlarının %21.8'ini penisiline orta duyarlı ve % 7.7'sini ise dirençli olarak bulmuşlardır (21). Gür ve ark. 260 *S.pneumoniae* suşu ile yaptıkları çalışmada orta düzey penisilin direncini %22.7, yüksek düzey penisilin direncini ise %11.5 olarak tespit etmişlerdir (22). Berkaş ve ark.'nın çalışmasında eritromisine %33, tetrasikline %25, trimetoprim-sulfametoksazole %21, klindamisine %14, penisiline %8, meropeneme %8, sefepime %6, kloramfenikole %5, amoksisiline %5, telitromisine %5, levofloksasine %4, moksifloksasine %4 ve sefotaksime %3 oranında direnç saptanmıştır. Tüm suşlar linezolid ve vankomisine duyarlı bulunmuştur (23). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda pnömokokların penisilin rezistans oranlarının daha düşük oranlarda saptanması ümit verici olarak değerlendirilmektedir (24).

Tanı

Klinik Bulgular

Toplumda gelişen pnömoniler klinik olarak tipik ve atipik tablolarla karşımıza çıkabilir (**Tablo 2**). Özellikle yaşlı ve komorbiditesi olan hastalarda atipik seyretme riski daha yükselebilmektedir. Uygun semptomlar ve fizik muayene bulguları varlığında eğer çekilebiliyorsa akciğer filminde infiltrasyon görülmesi tanı için yeterlidir (4). Tipik pnömonide genellikle izlenen semptomlar; üşüme titremeye yükselen ateş, terleme, nefes alırken veya öksürürken batma şeklindeki plöretik tipte göğüs ağrısı, öksürük ve pürülan balgam çıkarmadır. Bilateral yaygın radyolojik tutulumu olan veya KOAH, kalp yetmezliği gibi komorbid hastalığa sahip hastalarda nefes darlığı ve solunum yetmezliği tablosu gelişebilir. Halsizlik ve iştahsızlık da sık görülen yakınmalardır. Bazen, bulantı, kusma veya kas, eklem ağrıları da bulunabilir.

Atipik pnömonilerde ise ani ve gürültülü başlangıç yerine genellikle sinsi bir başlangıç vardır. Bir prodromal dönemin ardından klinik belirginleşir. Ateş ve inatçı kuru öksürüğe rağmen, hasta balgam çıkarmayabilir veya balgamı az miktarda ve mukoid

Tablo 2: Toplumda gelişen pnömonilerde klinik ve laboratuvar bulguları		
	Tipik	Atipik
Etkenler	Pnömonokok, stafilokok, H.Influenza, M.Catarrhalis, Aerobik gram negatif basiller (Klebsiella, pseudomonas, Proteus)	Mycoplasma, Chlamydia, Legionella
Semptomlar	Akut başlangıç Ateş veya hipotermi Öksürük, balgam çıkarma Pürülan, pas rengi balgam Hemoptizi Dispne, takipne, siyanoz Herpes labialis	Sinsi başlangıç Subfebril ateş Kuru öksürük Halsizlik iştahsızlık Gastrointestinal semptomlar Kas ağrısı Baş ağrısı
Radyografi	Sıklıkla lobar tutulum	Subsegmental infiltrasyonlar Yama tarzda opasiteler Bronkopnömoni intersitsiyel tutulum
Laboratuvar	Lökositöz ve nötrofili Balgam gram boyamada PNL ve tek tip bakteri dominansı	Lökosit sayısı normal Balgam boyamada PNL ve bakteri izlenmez
Muayene Bulguları	Krepitan raller veya konsolidasyon bulguları	Silik fizik bakı bulguları

karakterde olabilir. Solunumsal yakınmalar yanında, sistemik semptomlar da tabloda belirgindir. Baş ağrısı, baş dönmesi, bilinç bulanıklığı, meninks irritasyon bulguları gibi merkezi sinir sistemi infeksiyonunu düşündüren belirtiler görülebilir. Boğaz ağrısı, yutkunma güçlüğü, postnazal akıntı gibi üst solunum yolu infeksiyonunu düşündüren yakınmalar yanısıra bulantı, kusma, diyare gibi gastrointestinal yakınmalar, eklem ve kas ağrıları gibi kas iskelet sistemi yakınmaları tabloya eşlik edebilir.

Fizik Muayene

Pnömonili hastalarda inspeksiyonda solunum sayısında ve derinliğinde artma veya plöretik ağrı nedeniyle yüzeysel solunum, ağır olgularda ortopne, siyanoz, venöz dolgunluk, interkostal ve substernal retraksiyonlar görülebilir. Palpasyonda pnömoni gelişen akciğer alanında göğüs ekspansiyonunda azalma, lokal fremitusta artma ve perküsyonda matite alınır. Oskültasyonda, tutulan alan üzerinde solunum sesleri kulağa daha yakından ve daha net olarak gelir (tuber sufl, bronşiyal solunum sesi) ve inspiyum sonunda raller duyulabilir. Bronkofoni, egofoni ve tuber sufl konsolidas-

Tablo 3: Pnömonili hastada fizik bakı bulguları

İnspeksiyon: <ul style="list-style-type: none">• Solunum sayısı ve derinliğinde artış (hipoksi) veya azalma (plöritik ağrı)• İnterkostal ve substernal retraksiyonlar• Ortopne• Siyanoz
Palpasyon: <ul style="list-style-type: none">• Pnömoni olan tarafta göğüs ekspansiyonunda azalma
Perküsyon: <ul style="list-style-type: none">• Pnömoni olan tarafta matite
Oskültasyon: <ul style="list-style-type: none">• Tubersufl• Bronşiyal solunum sesi• İnspiryum sonunda raller

yon bulgularıdır. Plörezi ile komplike hastalarda, pnömonik konsolidasyon bulguları maskelenebilir. Atipik pnömonilerde konsolidasyon bulguları genellikle beklenmez (**Tablo 3**).

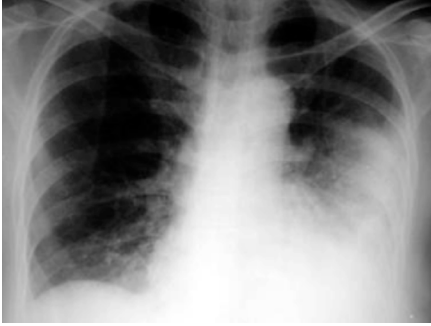
Radyolojik Bulgular

Akciğer Radyogramı

Göğüs radyografisi, pnömoni düşünülen hastalarda sıklıkla ilk muayenede başvurulmuş radyolojik yöntem olup, hala hastalığın tanısında önemini korumaktadır. Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve infeksiyon hastalıkları derneğinin (IDSA) ortak rehberinde semptom ve fizik muayene bulguları ile pnömoni düşünülen hastalarda, postero-anterior (PA) akciğer radyografisinin (mümkünse yan grafi ile), tanıyı destekleyici olması, hastalığın yaygınlığının değerlendirilmesi ve plevral effüzyon varlığının tespiti amacıyla, çekilmesi önerilmektedir (**Şekil 1, 2**) (4,25).

Pulmoner opasiteler genellikle semptomların başlamasından sonra 12 saat içinde ortaya çıkmaktadır (26). Toplumda gelişen pnömonide akciğer grafisi erken çekilen (ilk 4 saat) grubun hastanede yatış süresi, geç çekilen gruba göre oldukça kısa bulunmuş olup bu durum doğru tanı ve etkin tedavi ile açıklanmıştır (27).

Akciğer radyogramı pnömoniyi taklit eden diğer patolojilerin ayırıcı tanısına da yardımcı olması, pnömoninin ağırlığı konusunda fikir sahibi olmak, komplikasyon-



Şekil 1: PA akciğer radyogramında sağ alt zonda opasite ve plevral efüzyon (25).



Şekil 2: PA akciğer radyogramında bilateral periferde daha yoğun heterojen opasiteler (25).

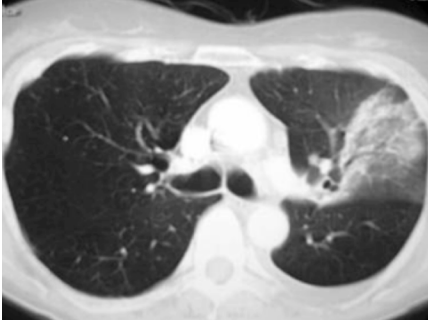
ların tespiti ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde önemli bilgiler sağlaması nedeniyle önemlidir. Algoritmik olarak, invaziv girişim gerektiren bazı hastalarda, invaziv girişim öncesinde rehberlik etmesi amacıyla da kullanılabilir (17).

Semptomları 5 ila 7 gün içerisinde düzelen TGP'li hastalarda, rutin olarak kontrol akciğer görüntülemesi yapılması önerilmemektedir. Mevcut veriler, tekrar görüntülemeden elde edilen pozitif verimin %0.2–%5 arasında olduğunu göstermektedir. Yararlı olunan ve yeni patolojileri saptanan hastalar, sıklıkla geçmişte ya da halen sigara bağımlılığı olup, akciğer kanseri için tarama kriterlerini taşıyan hastalardır. Pnömoni sırasında atlanan malignite oranı %1.3–%4 olup, hemen hepsinin sigara bağımlısı olduğu görülmüştür. Özellikle sigara öyküsü olanlarda kontrol görüntüleme önerilmektedir (28).

Eğer akciğer radyogramı pnömoniyi desteklemiyorsa, ancak klinik kuşku devam ediyorsa, kalp ve diyafragma arkasını değerlendirmek amacıyla yan grafiye başvurulabilir. Pnömonili bir hastanın akciğer radyogramında; ciddi nötropeni varlığında, pneumocystis jiroveci pnömonisinde, dehidratasyon varlığında ve pnömoninin ilk 24 saatinde pnömoniyi destekleyen bulgu olmayabilir (2,14).

Bilgisayarlı Toraks Tomografisi: Özellikle yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisi (YRBT), PA akciğer grafisine göre küçük patolojileri göstermede daha duyarlı bir yöntemdir. Yapılan çalışmalarda YRBT ile pnömoni düşündürülen bulguların, akciğer radyogramına göre 5 güne kadar daha erken tespit edildiği saptanmıştır (**Şekil 3, 4**) (29,30). Pnömoni yanında eşlik eden tümör düşünülyorsa veya tedaviye beklenen yanıt alınamıyorsa, hasta BT ile de değerlendirilebilir.

Toplumda gelişen pnömonilerde radyografik patern sıklıkla etkene bağlıdır ve havayolları ve/veya parankim tutulumu ile tipik olarak üç ayrı formda izlenir;



Şekil 3: Pnömonokokal pnömonili bir hastanın Toraks BT parenkim kesitinde periferik uzanan sol üst lob opasitesi (25).



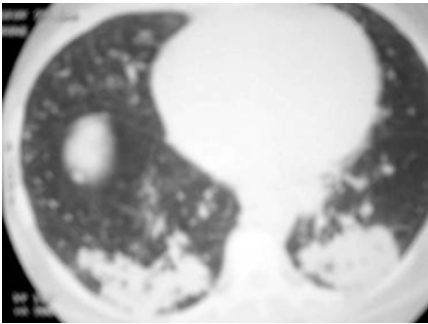
Şekil 4: Legionella pnömonili hastanın PA akciğer radyogramında bilateral yoğun alt lob konsolidasyonu (31).

1. Fokal/Lober Pnömoni

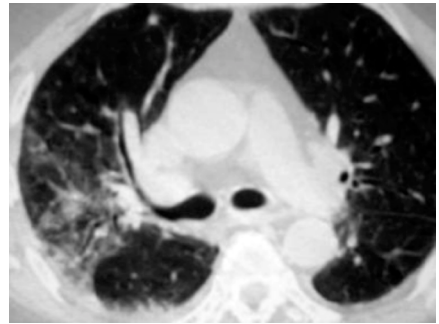
Toplum kökenli pnömonilerde en sık görülen radyolojik tiptir. Bir veya daha fazla lob tutulabilir. Tutulum homojendir ve tipik olarak hava bronkogramı görülür. Etken sıklıkla *S. pneumoniae*, *Legionella* ve *Klebsiella* türleridir (Şekil 4, 5) (31).

2. Bronkopnömoni

Çoğunlukla her iki akciğerde yer yer yoğunlaşmış, yamalı tarzda ve lob segment ayrımı göstermeyen pnömonilerdir. Bazen homojen segmental konsolidasyon ve kaviteleşmeler de izlenebilir. *Stafilokokklar*, *H. İnfluenza*, *Pseudomonas*, mantarlar, virüsler parazitler etken olabilir.



Şekil 5: Legionella pneumonia pnömonili bir hastanın Toraks BT parenkim kesitinde bilateral alt lobda yoğun pnömonik konsolidasyon (31).



Şekil 6: Chlamydia pneumoniae pnömonili bir hastanın Toraks BT parenkim kesitinde sağ üst lobda pnömonik infiltrasyon (31).

3. İntersitisyel Pnömoni

Her iki akciğerde lob segment ayrımı göstermeyen pnömonilerdir. Genellikle M.pneumonia, C.pneumonia, virüsler, moraxella catarrhalis ve nadiren legionella interstisyel pnömoni yapabilmektedir (**Şekil 6**).

Ayırıcı Tanı

Bir çok pnömoni dışı patoloji, pnömoninin klinik bulgularını ve radyolojik görünüm-lerini taklit edebilir. Ayırıcı tanıda gözönünde bulundurulması gereken hastalıklar;

- Üst ve alt solunum yolu infeksiyonları
- Tümörler ve metastazlar,
- Atelektazi,
- Tromboemboli ve infarktüs,
- Hemoraji,
- Pulmoner ödem
- İlaç akciğeri,
- Kollajen vasküler hastalıklar,
- Pnömonitis,
- Bronşiyolitis obliterans organize pnömoni,
- Diğer infeksiyon dışı nedenlerdir (1,32).

Toraks Ultrasonu

Toraks ultrasonu özellikle acil servislerdeki instabil hastalar veya yoğun bakımlardaki iyi kalitede akciğer grafisi elde edilemeyen hastalarda pnömoni tanısı için kullanılabilir. İki büyük meta analizde akciğer ultrasonunun sensitivitesi yaklaşık %80–90, spesifitesi yaklaşık %70–80 civarında bulunmuştur (33,34).

Laboratuvar bulguları

Toplumda gelişen pnömonide tanıyı koymak, genellikle semptomların varlığı, pnömoni düşündüren muayene bulgularının saptanması ve akciğer grafisinde pnömonik infiltrasyonun görülmesi ile kolaydır. Ancak etyolojik ajanın belirlenmesi zordur. Neredeyse TGP olgularının yaklaşık yarısında etken saptanamamaktadır (35).

TGP'de etyolojik ajan tespiti birçok yönden önemlidir. Bunlardan en önemlisi sonucun antibiyotik tedavisini değiştireceği olgulardır. Etiyoloji tespiti sonrasında antibiyotik spektrumu genişletilebileceği gibi daraltılabilir veya spesifik bir ajan sebebiyle

olduğu gibi değiştirilebilir. Şüphesiz ki etyolojik ajan tespitinin en çok işe yaradığı hastalar ampirik tedavilerin hedefinin dışında olan patojenlerin tespit edildiği (endemik mantarlar, mycobacterium tüberkülozis vb) hastalardır. Etyoloji tespiti açısından hasta grupları ve tanısal testler **Tablo 4**'te verilmiştir (4).

Pnömoni olgularında hastane yatış kararı ve tedaviye gecikmeden başlanması prognozu olumlu yönde etkilemektedir (36). Antibiyotik direnci insidansı düşük olan ülkede yapılan randomize kontrollü çalışmada, TGP'lerde ampirik tedavi alan hastalarla etkene yönelik tedavi alan hastalar arasında mortalitede anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır (37). Bu nedenle etken izolasyonu beklenmeden pnömoni tanısı konur konmaz ampirik tedaviye başlanmalıdır. Ampirik tedavi spektrumunu belirlerken TGP'lerde belirli patojenlere, kimi zaman beklenmedik patojenlere yakınlık yapan durumları göz önünde bulundurmamak gerekmektedir (**Tablo 5**).

Kan Kültürü: Hastaneye yatırılan TGP hastalarından oluşan geniş serilerde, tedavi öncesi kan kültürlerinde olası bakteri üreme oranı %5–14 arasında değişmektedir.

Tablo 4: Etyoloji tespiti açısından hasta gruplarına göre tanısal testle

	Kan kültürü	Balgam kültürü	Legionella idrar antijeni	Pnömonokokkal İdrar antijeni	Diğer
Yoğun bakımda yatan	X	X	X	X	Xa
Ayaktan antibiyotik tedavi başarısızlığı		X	X	X	
Kaviter infiltrasyon varlığı	X	X			Xb
Lökopeni	X			X	
Alkol kötüye kullanım	X	X	X	X	
Kronik karaciğer hastalığı	X			X	
Obstrüktif/ yapısal akciğer hastalığı		X			
Aspleni	X			X	
Seyahat öyküsü			X		Xc
Legionella İAT pozitifliği		Xd			
Pnömonokokkal İAT pozitifliği	X	X			
Plevral efüzyon	X	X	X	X	Xe

İAT: İdrar antijen testi; Xa: endotrakeal aspirat; bronkoskopi ile BAL; Xb: Fungal ve tbc kültürleri; Xc: Tablo 5'e bakınız; Xd: legionella kültür; Xe: Torasentez ve plevral sıvı kültür.

Tablo 5: Toplumda gelişen pnömonide belirli patojenlere yatkınlık yapan durumlar	
Yatkınlık yapan durumlar	Sık karşılaşılan patojenler
Alkolizm	S.pneumonia, oral anaeroblar, K.pneumonia, acinetobacter sp. M.tuberculosis
KOAH	H. influenza, P.aeruginosa, Legionella sp., S.pneumonia, M.catarrhalis C.pneumonia
Aspirasyon	Gram negatif enterik patojenler, oral anaeroblar
Akciğer Apsesi	Toplum kaynaklı MRSA, oral anaeroblar, endemik fungal pnömoni, M.tuberculosis, atipik mikobakteriler
Kuş gübresi Maruziyeti	Histoplasma capsulatum
Kuş Besleme	C.psittaci
HIV enfeksiyonu(erken)	S.pneumonia, H.influenza, M. tüberkülozis
HIV enfeksiyonu (geç)	Erken etkenlere ilave olarak, P.jiroveci, Cryptococcus, Histoplasma, Aspergillus, atipik mikobakteri (öz. M.kansasii) P.aeruginosa
2 hafta öncesinde gemi seyahati/ otelde konaklama	Legionella türleri
2 haftadan uzun süren boğuk öksürük veya öksürüğe bağlı kusma	Bordetella pertusis
Yapısal akciğer hastalığı (bronşiektazi, kistik fibrozis, KOAH)	P.aeruginosa, B. Cepacia, S.aureus
Diabetes mellitus	S.pneumonia, K.pneumonia, acinetobacter türleri,
Mukormikoz, M. tüberkülozis	
Orak hücre hastalığı	P.jiroveci, cytomegalovirus, S.stercoralis, S.pneumonia
İv madde bağımlılığı	S.aureus, anaeroblar, M.tuberculosis, S.pneumonia
Endobronşial obstrüksiyon	Anaeroblar, S.pneumonia, H. influenza
Biyoterorizm	B.anthraxis, Y.pestis, F.tularencis
Kötü dış hijyeni	Anaeroblar
Farelerle temas	F. tularencis
Çiftlik hayvanlarıyla temas	C.burnetti
Grip sonrası dönem	İnfluenza, S.pneumonia. S.aureus, S.pyogenes, H. İnfluenza
Fronkül, DM, KBY	S.aureus

Bu yüzden kan kültürünün tedavi yönetimine getirisi ve etkisi düşüktür (38,39). TGP olgularının kan kültüründeki üreme sonucunda en sık görülen bakteri *S.pneumonia* olması sebebiyle, verilen ampirik antibiyotik tedavide genellikle değişikliğe yol açmaz (39). Kan kültüründeki yanlış pozitifliklerin uzamış hastane yatışları ile birlikte olduğu görülmüştür. Bunlar genellikle, sonradan koagülaz negatif stafilokok olduğu saptanan, gram pozitif kok üremeleri olup, ciddi oranda vankomisin kullanımına sebep olmaktadır. Pozitif kan kültürünün yararı, antibiyotik tedavisinden sonra alınırsa yarılanmaktadır. Bu nedenle, kan kültürü TGP ile hastaneye yatan hastalarda ancak seçilmiş vakalara tedavi öncesinde alınarak uygulanmalıdır (40). Kan kültürünün en çok yararlı olduğu hastalar; yaşlılar, ağır seyreden TGP'ler ve bakteriyemiye yatkınlığı olan asplenik, kompleman eksikliği olan ve lökopenisi olan hastalardır (40–43).

Balgam Kültürü: Hospitalize edilen hastalarda balgam kültürünün faydası değişken olup (%7–16), kaliteli örnek alınması, antibiyotik öncesi örneğin alınması, balgamın transportu, hızlıca çalışılması gibi bir dizi prosedürden etkilenmektedir (44). Hastaneye yatan hastalarda özellikle ağır TGP olgularında, **Tablo 2'**de yer alan durumların varlığında, balgam kültürü gram boyama ile birlikte antibiyotik tedavisi başlanmadan önce alınmalıdır (12,13). Balgam kültürü ile alınan gram boyamanın iki faydası vardır. Özellikle başlangıç antibiyotik tedavisinin etkene uygun olma ihtimalini artırır ve akabinde çıkacak olan balgam kültür sonucu değerlendirilirken teyit edilmesinde kıymetlidir.

Yoğun bakım ünitelerinde izlenen geniş mikrobiyolojik etkenlerin olabildiği ağır TGP'li hastalarda *S. pneumonia'*nın tersine, tek doz antibiyotik tedavisinden balgam kültürü etkilenmez. Entübe olan hastalardan alınan endotrakeal aspirat örnekleri orofaringeal kontaminasyon olmaması nedeniyle kıymetlidir. Bundan dolayı entübasyonun hemen sonrasında kültür almak değerlidir (13).

Nekrotizan ve kaviter pnömonilerde toplum kökenli MRSA olabileme ihtimali sebebiyle gram boyama ve balgam kültürü mutlaka alınmalıdır.

Semptomların başlangıcından iki hafta öncesine kadar seyahat ve otel konaklama öyküsü olan hastalarda legionella akılda tutulmalı ve mutlaka balgam örneği Charcoal Yeast agar 'da kültür çalışılmalıdır.

Alkol kullanımı ve ağır KOAH'lı hastalarda, *P.aeruginosa* ve gram negatif patojenler açısından majör risk faktörü olmaları sebebiyle, kaliteli balgam örneği ile gram boyama ve kültür mutlaka çalışılmalıdır (45).

Hastaneye yatırılmayan TGP olgularında ise etyolojik ajan tespitine yönelik testler yapılmasına gerek yoktur. Çünkü ampirik tedavi başarısı (makrolid veya florokinolon ile) %95'in üzerindedir, ve bunlardan sadece %1'inin yatırılması gerekmektedir (46). Eğer verilen tedaviye yanıt alınmıyorsa gram boyama ve balgam kültür çalışılmalıdır.

Ekim 2019'da yayınlanan yeni ATS/IDSA TGP rehberinde balgam ve kan kültürü yapılması önerilen hastalar:

- ATS/IDSA ağır TGP kriterlerine göre değerlendirildiğinde, ağır pnomonili hastalar (özellikle entübe edilen hastalar).
- MRSA veya P. Aeruginosa'ya yönelik ampirik tedavi başlanan hastalar
- Daha önce MRSA veya P. Aeruginosa ile solunum yolu infeksiyonu öyküsü olan hastalar
- Son 90 gün içerisinde hastaneye yatış öyküsü veya parenteral antibiyotik öyküsü olan hastalar (28).

Diğer Kültürler: TGP'lerde bronkoskopi, transtorasik aspirasyon gibi invaziv girişimler rutin olmamakla beraber, tedaviye yanıt alınamaması ve kliniğin kötüleşmesi durumunda uygulanabilir. Bu girişimsel işlemler aracılığı ile alınan örneklerin kültürleri tedavi modifikasyonuna katkıda bulunabilir (47).

İdrar Antijen Testleri (İAT): S. pneumonia ve legionella (sadece L. Pneumophila serogrup 1 için mevcut) için alternatif bir tanı metodudur. İdrar antijen testleri birçok çalışmada gram boyama ve kültüre göre daha yüksek spesifite ve sensitiviteye sahiptir. Balgam çıkaramayan hastalarda, çabuk sonuçlanabilen, antibiyotik tedaviye başlanmasına rağmen kullanılabilen pratik testlerdir. Ancak bakteriyemi olmayan hastalarda sensitivitesi ve spesifitesi düşebilmekte, antibiyotik duyarlılığı ile ilgili fikir vermemektedir. Özellikle yoğun bakım yatışı gerektiren, antibiyotik tedavisi başlanmış olan, alkolik veya plevral sıvısı olan hastalarda ayırıcı tanıda yararlıdır (48,49). İdrarda pnokok antijen testinin ağır hastalar dışında rutin olarak istenmemesi, İdrarda lejyonella antijen testinin de lejyonella salgını ya da seyahat öyküsü gibi epidemiyolojik faktörler nedeniyle endikasyonu olan hastalar veya ağır hastalar hariç rutin olarak istenmemesi önerilmektedir. İdrarda legionella antijeni testi istenen ağır hastalarda, balgamda Legionella kültürü veya Legionella nükleik asit çoğaltma testi istenmesi önerilmektedir (28).

Seroloji: Atipik patojenler olan Chlamydia pneumonia ve Mycoplasma pneumonia ve Legionella Pneumophila haricindeki lejyonella türlerinde çoğunlukla kullanılmaktadır. Ancak bu serolojik testlerde tek bir titrenin yeterli güvenilir seviyede olmaması, kontrolde bakılacak olan titre zamanının (serokonversiyonun) başlangıç tedavisinin tamamlanmasından sonraya kalması dezavantajlardır. Akut dönemde IgM antikorlarının gösterilmesi ya da sınır değer üzerinde IgG titresinin saptanması tanıyı destekler, serokonversiyon ise sadece retrospektif tanıda yararlıdır (50).

Rutin Laboratuvar İncelemeleri: Tam kan sayımı, serum elektrolitleri, karaciğer fonksiyon testleri, kan gazları pnömoni tanısından ziyade, hastalık ciddiyetini belirlemede, fizik muayene ve radyolojinin yanında önem taşımaktadır. Laboratuvar

Tablo 6: İnfeksiyon belirteçlerinin toplum kökenli pnömoni izlemindeki yeri

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

incelemelerin sonucunda hastalık ciddiyetinin belirlenmesi, tedavinin en önemli aşaması olan yatış kararı ve yoğun bakım ihtiyacı kararı için gerekmektedir. Aynı zamanda hastanın metabolik fonksiyonları ile ilgili bilgi sahibi olmak prognoz tahmini, başlanacak antibiyotik seçimi ve dozu konusunda da yol göstericidir.

Biyobelirteçler: Bir çok prognostik biyobelirteç tek başına veya skorlama sistemlerine eklenerek klinik kararda etkili olur (**Tablo 6**) (51). Günlük pratikte en sık kullanılan biyobelirteçler procalcitonin ve C reaktif protein (CRP)'dir. Pnömonili hastalarda kan düzeyleri yükselir. Prokalsitonin rutin olarak kullanılmamakla birlikte özellikle bakteriyel/viral pnömoni ayırımında kullanılmaktadır. Bakteriyel pnömonilerde tanıya yardımcı olarak tanı anında bakılması ve sonrasında antibiyotik tedavisinin süresi hakkında karar verilmesi sırasında yardımcı olur. Pnömoni tanısı konulan hastalarda ampirik antibiyotik tedavisinin prokalsitonin seviyesinden bağımsız olarak başlanması önerilmektedir (28).

CRP'nin sensitivite ve spesifitesi ile ilgili çeşitli çalışmalarda (sensitivite %70–75 civarında spesifite %60–90) farklı seviyeler olmakla birlikte, bakteriyel pnömoni ayırımında CRP prokalsitonine göre daha az sensitiftir (51–54). Her ikisinin de klinik gözlemler ile birlikte yorumlanması gerekmektedir.

Klinik Yaklaşım ve Tedavi

Pnömoni tanısı konulan hastaların yaklaşık yarısında tüm invaziv işlemlere ve yapılan testlere rağmen etyolojik ajan tespit edilememektedir (35). Etiyolojik ajan tespit edilse bile, tespiti zaman alacağı ve etyoloji belirlemek için tedavisiz geçirilecek zaman prognozu olumsuz etkileyeceği için ampirik tedavi gündeme gelmektedir.

Pnömoni tanısı konması akabinde ampirik antibiyotik tedavi seçimi ile eş zamanlı alınması gereken bir diğer karar ise hastanın hastaneye yatırılıp yatırılmayacağı ile ilgili karardır. Bu kararları alırken hastalığın ağırlık derecesini objektif kriterler ile belirleyen birçok skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bu skorlama sistemlerini kullanmak gereksiz hastane yatışlarını önlediği gibi, bazı riskli hastaların da gözden kaçmasını

engellemektedir. Böylesi değişik ve ağır klinik görünümlere neden olan, ciddi klinik sonuçlarla karşılaşabileceğimiz hastalığın ağırlık derecesini tespit etmek, hastalığa yaklaşım tarzımızı ve tedavi yöntemlerimizi belirlememizde etkili olacaktır. TGP'nin ciddiyet düzeyini belirleyen bu skorlama sistemleri benzer klinik kriterleri baz alır. Bunlar, demografik bulgular, eşlik eden hastalıklar, fizyolojik, laboratuvar ve görüntüleme parametrelerini kapsar. Son yıllarda skorlama sistemi olarak, birçok derneğin güncellenen rehberlerinde bulunan CURB 65 ve PSI (Pneumonia Severity Index) skorlama sistemleri önerilmektedir (**Tablo 7-9**). Bu skorlama sistemleri hastaya ilişkin prognoz tahminiyle, yatış endikasyonlarını ortaya koymakta ve tedavi seçiminde yol gösterici olmaktadır. Hastaneye yatış kararında PSI daha hassastır. Ancak hastaneye yatış kararının klinik bir karar olduğu unutulmamalıdır (28,51).

CURB 65'e göre <2 olan, PSI'ye göre evre 1-2-3 olan hastalarda hastane yatışı gerekmemektedir. Bu hastalar Grup 1 TGP hastaları olarak adlandırılır ve **Tablo 10**'daki değiştirici faktörlerin varlığı ya da yokluğuna göre ikiye ayrılır. Değiştirici faktörlerin olmadığı grup, grup 1A iken değiştirici faktörler var ise grup 1B olarak adlandırılır ki bu gruplardaki pnömöni olgularında olası etken ve ampirik antibiyotik seçimi farklıdır.

CURB 65 skoru ≥ 2 veya PSI puanı 4 ve 5 ile uyumlu olan hastaların hastaneye yatarak tedavi edilmeleri gerekir. Bu hastaların öncelikle yoğun bakım ihtiyacı olup olmadığı ile ilgili karar verilmesi gerekmektedir. TGP'de yoğun bakım ihtiyacını belirlemek için klinik skorlamaların (PSI, CURB-65 skorları) kullanılması önerilmemektedir. Bunun için **Tablo 11**'deki ağır TGP kriterlerinin kullanılması önerilmektedir. Bu kriterlere sahip olan hastaların yoğun bakım kliniklerinde izlenmesi gerekir (28).

Grup I

Grup I hastalar hastaneye yatış endikasyonu olmayan hastalardır. Bunlar değiştirici faktör taşıyıp taşımadıklarına göre grup IA ve grup IB olarak ikiye ayrılır. Değiştirici

Tablo 7: CURB 65 skorlaması

1. Confusion (konfüzyon)
2. Urea (Üre >42.8 mg/dl, BUN ölçülüyorsa >20 mg/dl 7 mmol/l)
3. Respiratory Rate (solunum sayısı ≥ 30)
4. Blood pressure (kan basıncı sistolik <90 mmHg veya Diyastolik ≤ 60 mmHg)
5. Yaş ≥ 65 yıl

Her bir maddenin varlığı 1 puan

Tablo 8: Pnömoni ağırlık skorlaması (Pneumonia severity Index 'PSI')

Yaş >50 Bilinç bozukluğu Nabız \geq 125 Solunum hızı >30 Sistolik kan basıncı <90 Kanser Konjestif kalp yetmezliği Serebrovasküler hastalık Böbrek hastalığı Karaciğer hastalığı	<p>Demografik bulgular</p> <p>Yaş (Her yıl için 1 puan, kadınsa -10 puan) Bakımevinde kalma (10 puan)</p> <p>Eşlik eden hastalıklar</p> <p>Kanser (10 puan) Konjestif kalp yetmezliği (10 puan) Serebrovasküler hastalık (10 puan) Böbrek hastalığı (10 puan) Karaciğer hastalığı (10 puan)</p> <p>Klinik bulgular</p> <p>Mental durumda değişim (20 puan) Nabız \geq125 (10 puan) Solunum hızı \geq30 (20 puan) Sistolik kan basıncı <90 (20 puan) Ateş <35 veya \geq40 (15 puan)</p> <p>Laboratuvar bulguları</p> <p>Arterel pH <7.35 (30 puan) Üre \geq30 mg/dL (20 puan) Sodyum <30 mmol/L (20 puan) Glukoz \geq250 mg/dL (10 puan) Hematokrit <%30 (10 puan) PaO₂ <60 mmHg (10 puan)</p> <p>Radyoloji</p> <p>Plevral sıvı (10 puan)</p>
Bu kriterlerin tümü yoksa Sınıf I olarak değerlendirilir, biri varsa 2. aşamaya geçilir.	2. aşama kriterleri

faktöre sahip olmayan hastalarda (Grup IA) etkenler; S. Pneumonia, M. Pneumonia, C. Pneumonia, H. İnfluenza ve virüslerdir. Bu hastalarda tipik pnömoni bulguları varsa etken çoğu zaman S. Pneumonia'dır ve yüksek doz amoksisilin tedavisi ilk se-

Tablo 9: PSI sınıflama

Risk Sınıfı	Puan
II	<70
III	71–90
IV	91–130
V	>130

Tablo 10: Değiştirci faktörler

- 65 yaş ve üzeri
- Eşlik eden hastalık
 - KOAH
 - Bronşiektazi
 - Kistik fibrozis
 - Diyabet
 - Böbrek hastalığı
 - Konjestif kalp yetmezliği
 - Karaciğer Hastalığı
 - Malignite
 - Nörolojik hastalık
- Bir yıl içinde pnömoni tanısı ile yatış
- Aspirasyon şüphesi
- Splenektomi
- Alkolizm
- Malnütrisyon
- Bakımevinde yaşama
- Kortikosteroid kullanımı (Prednizolon ≥ 10 mg/gün, 3 ay süre ile)
- İmmünsupresif tedavi
- İnfluenza sonrası gelişen pnömoni

Tablo 11: Ağır TGP kriterleri (yoğun bakım kliniğine yatırma kriterleri)

- Majör kriterler;
 - İnvaziv mekanik ventilasyon gereği
 - Vazopressör gerektiren septik şok
 - Minör kriterler;
 - Solunum sayısı ≥ 30 /dk
 - $PaO_2/FiO_2 \leq 250$
 - Akciğer radyogramında multilober infiltratlar
 - Konfüzyon/dezoryantasyon
 - Üremi (BUN ≥ 20 mg/dl)
 - Lökopeni (Lökosit $< 4000/mm^3$)
 - Trombositopeni (Trombosit $< 100000/mm^3$)
 - Hipotermi $< 36^\circ C$
 - Yoğun sıvı yüklemesi gerektiren hipotansiyon
- Tek majör veya en az üç minör kriterin var olması gerekmektedir.

çenektir. Eğer klinik tablo ve radyoloji, atipik pnömoni tablosunu düşündürüyorsa, makrolid grubu tercih edilmelidir. Amoksisiline alerji durumunda ise, eğer o bölgede makrolid direnci yüksek değilse tipik pnömonilerde de makrolid kullanılabilir. Grup I hastalarda değiştirici faktörlerden en az birini taşıyan hastalar grup IB olarak sınıflandırılır. Bunlarda etken grup IA'daki etkenlere ilaveten enterik gram negatifler olduğu gibi karma enfeksiyonlar (birden çok bakteri ile) da olabilir. Bunlarda önerilen tedavi beta laktamaz içeren aminopenisilinler veya 2.–3. Kuşak sefalosporinlerdir. Atipik etken düşünülüyorsa makrolid eklenmelidir. Beta laktam ve makrolid tedavisi planlanan olgularda eğer tüberküloz düşünülüyorsa, tek başına florokinolonlar da bir alternatif olabilir.

Grup II

CURB 65 skoru ≥ 2 veya PSI evre IV veya V olan olgular Grup II'de yer alırlar ve hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidirler. Bu hastalardan ağır pnömoni kriterleri olanlar yoğun bakıma alınmalıdır. Bu grupta etkenler S.pneumonia, H. İnfluenza, M. Pneumonia, C. Pneumonia, karma etkenler, aerop gram negatif çomaklar ve L. Pneumophila 'dır. Gram negatif enterik basillerin ön planda olduğu olgularda 3. Kuşak sefalosporinler, anaerobların etken olabileceğini düşündüğümüz olgularda beta laktamaz inhibitörlü aminopenisilinler tercih edilmelidir. Bu grup hastalarda legionella pnömonisi ve polimikrobik etyoloji olasılığı olduğundan makrolid de tedaviye eklenmelidir.

Grup III

Bu grupta parenteral antibiyotik tedavisi ile yoğun bakımda takip edilmesi gereken hastalar vardır. Olgular pseudomonas enfeksiyon riski olmayanlar grup IIIA, pseudomonas riski olanlar grup IIIB olarak gruplandırılmıştır. Genel olarak etkenler S.pneumonia, legionella, H. İnfluenza, enterik gram negatif çomaklar, S. Aureus, M. Pneumonia ve virüslerdir. Polimikrobiyal enfeksiyon ve legionella riski olması sebebiyle makrolidler veya yeni florokinolonlar mutlaka tedavide olmalıdır. Pseudomonas riski olup olmamasına göre 3. Kuşak sefalosporinler/beta laktamaz inhibitörlü aminopenisilinler veya antipsödomonal tedavi şeması uygulanmalıdır (4,13).

Tablo 12'de yeni TGP rehberi önerileri görülmektedir (28). İngiltere kaynaklı NICE (National institute for health and care excellence) Toplumda Gelişen Pnömonide Antimikrobiyal Tedavi Rehberi de benzer önerilerde bulunmaktadır (55).

Bazı klinik durumlarda, özellikle semptomlar laboratuvar ve radyolojik bulguların özel bir mikrobiyal ajanı kuvvetle düşündüğü durumlarda, yukarıda anlatılan

Tablo 12: Toplumda gelişen pnömonilerde ampirik tedavi önerileri

Ayaktan izlenen ve dirençli patojenler için risk faktörü veya değiştirici faktör olmayan hastalarda önerilen rejimler:

1. Amoksisilin 3x1 g/ gün ya da
2. Doksisisiklin 2x 100 mg/ gün ya da
3. Makrolidler (Azithromycin ilk gün 1x500 mg/gün ,sonrasında 1x250mg/gün, Klaritromisin 2x500 mg/gün veya klaritromisin uzatılmış salınımlı 1x1 g/gün (pnomokok makrolid direnci <%25 ise)

Ayaktan izlenen ve değiştirici faktörlerin varlığında önerilen rejimler:

1. Kombinasyon tedavisi (Amoksisilin/klavulonat 3x500/125 mg/gün ya da Amoksisilin/klavulonat 2x875/125 mg/ gün ya da 2x2000/125 mg/gün ya da Sefuroksim 2x500 mg/gün veya sefpodoksım 2x200 mg/gün) VE Makrolid (Azithromycin ilk gün 1x500 mg/gün, sonrasında 1x250 mg/gün, Klaritromisin 2x500 mg/gün veya klaritromisin uzatılmış salınımlı 1x1 g/gün) ya da Doksisisiklin günde 2x100 mg/gün)
YA DA
2. Solunum yolu kinolonları ile monoterapi (Levofloksasin 1x 750 mg/gün, Moksifloksasin 1x400 mg/ gün, Gemifloksasin 1x320 mg/gün)

TGP nedeniyle hastanede izlenen ve MRSA veya P. Aeruginosa için risk faktörü olmayan hastaların ampirik tedavisinde önerilen rejimler

- A. Ağır pnömonisi olmayanlarda
 1. Kombinasyon tedavisi Ğ laktam (Amoksisilin/klavulonat 3x500/125 mg/gün ya da Amoksisilin/klavulonat 2x875/125 mg/ gün ya da 2x2000/125 mg/gün ya da Sefuroksim 2x500 mg/gün veya sefpodoksım 2x200 mg/gün) VE Makrolid (Azithromycin ilk gün 1x500 mg/gün ,sonrasında 1x250mg/gün, Klaritromisin 2x500 mg/gün veya klaritromisin uzatılmış salınımlı 1x1 g/gün)
YA DA
 2. Solunum yolu kinolonları ile monoterapi (Levofloksasin 1x750 mg/gün, Moksifloksasin 1x400 mg/ gün, Gemifloksasin 1x320 mg/gün)
(Makrolid ve ya kinolon kontrendikasyonu olanlarda kombinasyon tedavisinde doksisisiklin 2x100 mg/gün)
- B. Ağır pnömonisi olanlarda
 1. β laktam ve makrolid kombinasyonu(önceki belirtilen dozlarda) ya da
 2. β laktam ve solunum yolu kinolonu (önceki belirtilen dozlarda)

TGP nedeniyle hastanede yatan, MRSA veya P. Aeruginosa için risk faktörleri olan hastalarda geniş spektrumlu antibiyotik rejimleri önerilir

- MRSA'nın ampirik tedavi seçenekleri (Vankomisin 2x15 mg/kg/gün, Linezolid 2x600 mg/gün)
P. Aeruginosa'nın ampirik tedavi seçenekleri (Piperasilin-tazobaktam 4x4.5 g/gün, Sefepim 3x2g/gün, Seftazidim 3x2 g/gün, Aztreonam 3x2 g/gün, Meropenem 3x1 g/gün, İmipenem 4x500 mg/gün)

klasik ampirik tedavi önerileri değişebilir. Bu durumlardan bazıları aşağıda özetlenmiştir.

Aspirasyon Pnömonisi: Bilinç kaybı geçmişi olan, alkol/ilacı kötüye kullanımı olan, özefageal motilite bozukluğu olan, ağız içi bakımı yetersiz olan, entübasyon sırasında aspirasyon olan vb durumlarda ampirik tedavinin anaerop spektrumu da kapsamı gerekmektedir. Bu durumda standart ağır TKP tedavisine anaerop etkinliği olan antibiyotik eklenmesi ve mekanik ventilasyon gerekiyorsa yüksek oksijen sağlanması önerilir (56). Yeni ATS/IDSA rehberinde aspirasyon pnömonisi şüphesi olan hastalarda akciğer absesi veya ampiyemden şüphelenilmiyorsa başlanacak antibiyotik tedavisinin anaerobik etkenleri kapsamı önerilmemektedir (28).

Influenza: İnfluenza testi pozitif olan ayaktan veya hastanede takip edilen TGP'li hastalarda tanı öncesindeki hastalığın süresinden bağımsız olarak antiviral tedavi (oseltamavir) başlanması ve aynı zamanda ampirik antibakteriyel tedavinin rutin olarak verilmesi önerilmektedir (28).

Tedaviye Başlama-Oral Tedaviye Geçiş-Tedavi Süresi

Pnömoni tanısının ardından başlanan antibiyotik tedavisinin ilk dozunun ne zaman alınması gerektiği ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Yapılan retrospektif bir çalışmada başlangıç antibiyotik dozunun ilk 4 saat içinde alınması düşük mortaliteyle korele bulunmuştur (57). Acil serviste tanı konulan hastalara, ilk antibiyotik dozunun acil serviste verilmesi önerilmektedir. Ayaktan başvuran hastalardan yatış kararı alınan hastalarda, eğer yataklı servis yoğun bir servis ise tanı konulduğu anda hekim muayene odasında ilk doz antibiyotiğin verilebileceği yönünde görüşler bulunmaktadır. Uygun antibiyotiğin mümkün olan en kısa zamanda (ilk 4 saat içinde) başlanması tedavi etkinliğini artırır, prognoza pozitif katkı sağlar (4,28,55).

Yoğun bakım hariç hastanede yatan hastalarda klinik stabilizasyon oluştursa hastayı hızlı taburcu edebilmek adına parenteral tedavi oral tedavi ile değiştirilmelidir. Burada hastanın oral alımı olması, gastrointestinal emilim probleminin olmaması, seçilen antibiyotiğin güçlü biyoyararlanımı olan oral formu ile değiştirilmesini mümkün kılar. Ramirez ve ark., yaptıkları çalışma sonucunda oral tedaviye geçiş için klinik stabilite kriterleri belirlemişlerdir (**Tablo 13**). Hastaların 2/3'ü ilk 3 gün içinde, çoğu 7 gün içinde bu kriterleri karşılayıp oral tedaviye geçmişlerdir (58).

Antibiyotik tedavi süresi ile ilgili birçok çalışma göstermiştir ki; hastalığın başlangıçtaki şiddeti, sorumlu etken, hastanın komorbiditeleri ve seçilen antibiyotik, tedavi süresini değiştirebilmektedir. Genel olarak ayaktan tedavi edilen hastalarda

Tablo 13: Klinik stabilite kriterleri

• Ateş $\leq 37.8^{\circ}\text{C}$
• Nabız $\leq 100/\text{dk}$
• Solunum hız $\leq 24/\text{dk}$
• Sistolik TA ≥ 90 mmHg
• Arteriyel oksijen saturasyonu $\geq 90\%$ veya $\text{pO}_2 \geq 60$ mmHg oda havasında
• Oral alım olması
• Normal mental durum

(özellikle S. Pneumonia nedenli) 7–10 günlük tedavi süresi yeterli olmaktadır (58). Bazı çalışmalarda yarılanma ömrü birçok diğer antibiyotiğe göre daha uzun olan azitromisin ile tedavinin 3–5 günde, telitromisin ile 5–7 günde tamamlanabileceği bildirilmektedir (59,60). Yeni rehberlerde kısa süreli tedaviye vurgu yapılmakta ve 5–7 gün tedavinin yeterli olduğu belirtilmektedir Antibiyotik tedavisi vital bulgular normale dönene, oral alım ve bilinç durumu düzeline kadar devam etmeli ve en az 5 gün verilmelidir (MRSA, Pseudomonas ve şiddetli pnomoni hariç) (28,55).

Yatarak tedavi gören hastalarda ise kısa tedaviler çok mümkün değildir. Ağır, endokardit menenjit gibi başka enfeksiyonların eşlik ettiği, az görülen patojenler (fungal, burkholderia vb) ile olan pnömonilerde 14–21 gün tedavi önerilmektedir. Hastanede gelişen P.aeruginosa pnömonilerinde 8 günlük tedavi ile, 15 günlük tedavilere göre daha fazla relaps oranları olduğu görülmüştür (61). Pseudomonas pnömonilerinde ve etiyojisi bilinmeyen ağır pnömonilerde tedavi süresi 2 haftadan az olmamalıdır. Eğer pnömoniye abse eşlik ediyorsa tedavinin 4–6 hafta uygulanması önerilmektedir.

Antibiyotik Tedavisine Verilen Yanıtın Değerlendirilmesi

Hastalığın yüksek mortalitesi nedeniyle genellikle etken tespit edilmeden ampirik antibiyotik tedavisi başlanmakta ve yoğun ve sıkı takip altında tedaviler yapılmaktadır. Ancak bu takipler radyoloji ve laboratuvaradan ziyade ilk 48–72 saatte klinik bulgular ile yapılmalıdır. Başlangıç tedavisi ilk 72 saatte, tedavinin etkili olmadığı bir etken saptanmadığı sürece değiştirilmemelidir. Genellikle TGP'lerde komplikasyon gelişmemişse ateş 2–3 günde düşer ancak fizik muayene bulguları devam edebilir. Bu nedenle, fizik muayene bulguları devam etse de tedavi değiştirilmemelidir.

Akciğer radyogramındaki bulguların rezolüsyonu, hastaların %40'ında 4 haftayı aşarken KOAH gibi kronik akciğer hastalığı olanlarda bu oran %75'lere kadar

çıkılmaktadır. Dolayısıyla, akut fazda akciğer grafisi tedaviye yanıtın değerlendirildiği bir yöntem olmaktan ziyade, kliniği bozulan hastalarda progresyon olup olmadığını kontrol etmek için kullanılmalıdır.

TGP'lerde kısa sürede tedavi yanıtının değerlendirilmesi ile ilgili yapılan birçok çalışmada; persistan olarak yüksek veya progresyon gösteren CRP değerlerinin, antibiyotik tedavisinin yetersizliği veya bir komplikasyon gelişiminin göstergesi olabileceği belirtilmektedir (62).

Erken tanı ve etkin tedavi ile pnömonili olguların büyük çoğunluğunda iyileşme sağlanır. İyileşme hızı klinik tablonun ağırlık derecesine göre değişir. Hastanın izleminde gelişen bazı komplikasyonlar iyileşme süresini uzatmakta, morbidite ve mortalitenin artışına neden olmaktadır. TGP'li hastalarda başlanan ampirik antibiyotik tedavisine rağmen 72 saat içinde hastanın kliniğinde düzelme yoksa veya kötüleşme varsa;

Tablo 14: Pnömonokok aşısı yapılması önerilen kişiler

• 65 yaş ve üzeri
• Kronik hastalıklar (KOA, bronşiektazi, pnömonektomi, kardiyovasküler, renal, hepatik hastalıklar ve diyabetes mellitus)
• Kronik alkolizm
• Dalak disfonksiyonu
• İmmün yetmezlik ve immünsüpresif tedavi kullanımı
• BOS sıvı kaçağı olanlar
• Pnömonokok hastalığı veya komplikasyon riskinin artmış olduğu koşullarda yaşama

Tablo 15: Grip aşısı yapılması gereken kişiler

• 65 yaş ve üzeri
• Kronik akciğer hastalığı (KOA, bronşiektazi, bronşiyal astım)
• Kronik kardiyovasküler hastalık
• Diyabetes mellitus, böbrek fonksiyon bozukluğu, çeşitli hemoglobinopatiler, bağışıklık sistemi baskılanmış kişiler
• Yüksek riskli hastalarla karşılaşma olasılığı olan hekim hemşire ve yardımcı sağlık personeli
• Grip yönünden riskli şahıslarla yaşayanlar
• Güvenlik görevlileri, itfaiyeciler gibi toplum hizmeti veren kişiler
• Grip sezonunda gebelik

- Uygunsuz antibiyotik kullanımı (etkinlik, doz, doz aralığı, emilim bozukluğu)
- İlaç direnci
- Hastanın tedaviye uyumsuzluğu
- Komplikasyon gelişmesi (abse, ampiyem, dekübit, diğer organ infeksiyonları vb)
- Beklenmedik ajan enfeksiyonu (tüberküloz, C.burnetti, C.psittaci vb)
- Bilinmeyen immünsupresyon
- Enfeksiyon dışı etken (Pulmoner tromboemboli, organize pnömoni, wegener granülomatozu, eozinofilik pnömoni vb) düşünülebilir (1).

Korunma

TGP'lerde en sık izole edilen etken olan S.pneumonia'ya ait 23 serotipe karşı hazırlanmış olan polivalan aşı ile aşınarak antikor yanıtı oluşur ve bu yanıt 7–10 yıl devam eder. Pnömonokok aşısı önerilen hasta grubu **Tablo 14'** de verilmiştir (13).

Grip aşısı risk gruplarına, eylül, ekim, en geç kasım ayında her yıl bir defa deltoid kas içine yapılmaz. Aşı A ve B tipini içeren trivalan aşıdır. Yumurta alerjisi olanlara yapılmamalıdır. Grip aşısı yapılması gereken kişiler **Tablo 15'**te görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ramirez JA, File TM, Bond S. Overview of community-acquired pneumonia in adults. Available at: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-community-acquired-pneumonia-in-adults?search=community%20acquired%20pneumonia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Accessed Feb 20, 2020.
2. Alper H. İmmünsupresif Hastalarda Akciğer Patolojilerinin Radyolojisi. In: Uçan ES, editor. Pnömoniler: Bir Devrin Uyanışı. İzmir: Saray Tıp Kitabevi 1996. p. 243-58.
3. Grippi MA, Elias J, Fishman A, Kotloff R, Pack A, Senior R. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 4th ed. McGraw-Hill Professional; 1966-71.
4. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007; 44: S27-72.
5. Işık S. Akciğer Enfeksiyonları Radyolojisi. In: Numanoğlu N, Wilke A, editors. Güncel Bilgiler Işığında Pnömoniler. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2000. p. 129-72.
6. Kollef MH, Betthausen KD. New antibiotics for community-acquired pneumonia. Curr Opin Infect Dis 2019; 32: 169-75.
7. Pick HJ, Bolton CE, Lim WS, McKeever TM. Patient-reported outcome measures in the recovery of adults hospitalised with community-acquired pneumonia: a systematic review. Eur Respir J 2019; 53: 1802165.
8. Rivero-Calle I, Pardo-Seco J, Aldaz P, Vargas DA, Mascarós E, Redondo E, et al. Incidence and risk factor prevalence of community-acquired pneumonia in adults in primary care in Spain

- (NEUMO-ES-RISK project). *BMC Infectious Diseases* 2016; 16: 645.
9. Bjarnason A, Westin J, Lindh M, Andersson LM, Kristinsson KG, Löve A, et al. Incidence, Etiology, and Outcomes of Community-Acquired Pneumonia: A Population-Based Study. *Open Forum Infect Dis* 2018; 5: ofy010.
 10. Boyles TH, Brink A, Calligaro GL, Cohen C, Dheda K, Maartens G, et al. South African guideline for the management of community-acquired pneumonia in adults. *J Thorac Dis* 2017; 9: 1469-502.
 11. TC Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü Başkent Üniversitesi Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkinlik Projesi, 2004. Available at: www.toraks.org.tr. Accessed Feb 20, 2020.
 12. Türkiye İstatistik Kurumu, Sağlık İstatistikleri. Available at: www.tuik.gov.tr. Accessed Feb 20, 2020.
 13. Özlü T, Bülbül Y, Alataş F, Arseven O, Coşkun AŞ, Çilli A, et al. Türk Toraks Derneği Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2009; 10: 3-16.
 14. Fidan A, Kırıl N, Erdem D, Eren A, Sarac G, Caglayan B. Toplum kökenli pnömonilerde hastane mortalitesi ve ulusal pnömoni tanı ve tedavi rehberine göre değerlendirme. *Toraks Dergisi* 2005; 6: 115-21.
 15. Wiersinga WJ, Bonten MJ, Boersma WG, Jonkers RE, Aleva RM, Kullberg BJ, et al. Management of community-acquired pneumonia in adults: 2016 guideline update from the Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) and Dutch Association of Chest Physicians (NVALT). *The Netherlands Journal of Medicine* 2018; 76: 4-13.
 16. Taiwan Society of Microbiology. Recommendations and guidelines for the treatment of pneumonia in Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 2019; 52, 172-9.
 17. Franquet T. Imaging of pneumonia: trends and algorithms. *Eur Respir J* 2001; 18: 196-208.
 18. Ayçiçek O, Özlü T, Ciddi Toplum Kökenli Pnömoni. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2018; 6: 70-9.
 19. Özlü T, Bülbül Y, Özsu S. Ulusal verilerle toplum kökenli pnömoniler. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2007; 55: 191-212.
 20. Reinert RR, Reinert S, van der Linden M, Cil MY, Al-Lahham A, Appelbaum P. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in eight European countries from 2001 to 2003. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 2903-13.
 21. Balaban N, Mumcuoğlu İ, Hayırloğlu N, Karahan ZC, Sultan N, Bodur H. *Streptococcus pneumoniae* suşlarının tedavide sık kullanılan antibiyotiklere karşı duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2007; 37: 147-51.
 22. Gür D, Ünal S, Türkiye E-Basket-II Çalışma Grubu. Solunum yolu enfeksiyonlarından izole edilen *Streptococcus pneumoniae* ve *Streptococcus pyogenes*' in çeşitli antibiyotiklere in-vitro direnç oranları (E-Basket II surveyasının Türkiye sonuçları). *Kuşadası*: 31. Türk Mikrobiyoloji Kongresi; 2004. p. 264.
 23. Berktaş M, Parlak M, Çıkman A, Gündüçoğlu H. Klinik örneklerden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnci. *Fırat Tıp Dergisi* 2013; 18: 30-3.
 24. Alışkan HE, Çolakoğlu Ş, Göçmen JS. Solunum yolu örneklerinden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* suşlarının antibiyotiklere dirençlerinin belirlenmesi. *Cukurova Med J* 2016; 411: 207.
 25. Amanullah S, Lin EC. Typical bacterial pneumonia imaging. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/360090-overview>. Accessed Feb 20, 2020.
 26. Hagaman JT, Rouan GW, Shipley RT, Panos RJ. Admission Chest radiograph lacks sensitivity in the diagnosis of community acquired pneumonia. *Am J Med Sci* 2009; 337: 236-40.
 27. M File, Barlett JG, Thorner AR. Treatment of community acquired pneumonia in adults in the outpatient setting. Literature review current through: Uptodate. Available at: www.uptodate.com.

- com. Accessed Feb 20, 2020.
28. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. *Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia: An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America*. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: e45-e67.
 29. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel G, Fischer B, Mildenerger P, Thelen M. *Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients: use of thin section CT*. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169: 1347-53.
 30. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE, Fischer B, Begrich M, Mildenerger P, et al. *Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: use of high resolution computed tomography* *J Clin Oncol* 1999; 17: 796-805.
 31. Amanullah S, Lin EC. *Atypical bacterial pneumonia imaging*. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/363083-overview>. Accessed 20, 2020.
 32. Çağatay T. *Toplum kökenli pnömoniler*. In: Şen N, Özhan MH, editors. *Pnömoni*. TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi 2017. p. 63-81.
 33. Long L, Zhao HT, Zhang ZY, Wang GY, Zhao HL. *Lung Ultrasound for diagnosis of pneumonia in adults: A meta-analysis*. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e5713.
 34. Llamas-Alvarez AM, Tenza-Lozano EM, Latour-Perez J. *Accuracy of lung Ultrasonography in the Diagnosis of pneumonia in adults: Systematic Review and Meta-analysis*. *Chest* 2017; 151: 374.
 35. Bates JH, Campbell GD, Barron AL, McCracken GA, Morgan PN, Moses EB, et al. *Microbial etiology of acute pneumonia in hospitalized patients*. *Chest* 1992; 101: 1005-12.
 36. Aujesky D, Auble TE, Yealy DM, Stone RA, Obrosky DS, Meehan TP, et al. *Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community acquired pneumonia*. *Am J Med*. 2005; 118: 384-92.
 37. van der Eerden MM, Vlaspolde F, de Graaff CS, Groot T, Bronsveld W, Jansen HM, et al. *Comparison between pathogendirected antibiotic treatment and empirical broad spectrum antibiotic treatment in patients with community acquired pneumonia: a prospective randomised study*. *Thorax* 2005; 60: 672-8.
 38. Campbell SG, Marrie TJ, Anstey R, Dickinson G, Ackroyd-Stolarz S. *The contribution of blood cultures to the clinical management of adult patients admitted to the hospital with community acquired pneumonia: a prospective observational study*. *Chest* 2003; 123: 1142.
 39. Waterer GW, Wunderink RG. *The influence of the severity of community acquired pneumonia on the usefulness of blood cultures*. *Respir Med* 2001; 95: 78-82.
 40. Metersky ML, Ma A, Bratzler DW, Houck PM. *Predicting bacteremia in patients with community acquired pneumonia*. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 342-7.
 41. Marik PE. *The clinical features of severe community acquired pneumonia presenting as a septic shock* *Norasept II Study Investigators J. Crit Care* 2000; 15: 85-90.
 42. Ruiz M, Ewig S, Torres A, Arancibia F, Marco F, Mensa J, et al. *Severe community acquired pneumonia*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 923-9.
 43. Paganin F, Lillenthal F, Bourdin A, Lugagne N, Tixier F, Génin R, et al. *Severe community acquired pneumonia: assessment of microbial aetiology as mortality factor*. *Eur Respir J* 2004; 24: 779-85.
 44. van der Eerden MM, Vlaspolde F, de Graaff CS, Groot T, Jansen HM, Boersma WG. *Value of Intensive diagnostic microbiological investigation in low and high risk patients with community acquired pneumonia*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 241-9.
 45. Arancibia F, Bauer TT, Ewig S, Mensa J, Gonzalez J, Niederman MS, et al. *Community acquired pneumonia due to gramnegative bacteria and pseudomonas aeruginosa: incidence, risk and prognosis*. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1849-58.

46. Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, Wong CJ, Vandervoort MK, Feagan BG. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community acquired pneumonia. CAPITAL Study investigators. Community-acquired pneumonia Intervention Trial Assessing Levofloxacin. *JAMA* 2000; 283: 749-55.
47. Özlü T. Toplum kökenli tipik pnömoniler. *Sendrom* 1996; 8: 41-6.
48. Helbig JH, Uldum SA, Lück PC, Harrison TG. Detection of legionella pneumophila antigen in urine samples by the Binax NOW immunochromatographic assay and comparison with both Binax Legionella Urinary enzymes Immunoassay and Biotest Legionella Urin Antigen EIA. *J Med Microbiol* 2001; 50: 509-16.
49. Rosón B, Fernández-Sabé N, Carratalà J, Verdagué R, Dorca J, Manresa F, et al. Contribution of a urinary antigen assay to early diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 222-6.
50. Bartlett JG. Diagnostic test for etiologic agents of community acquired pneumonia. *Infect Dis Cll North Am* 2004; 18: 809-27.
51. Alizoroğlu D. Enfeksiyon Belirteçleri ve Pnömoni Ağırlık Derecesinin Skorlanması. In: Şen N, Özhan MH, editors. *Pnömoni. TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi* 2017. p. 45-61.
52. Boussekey N, Leroy O, Alfandari S, Devos P, Georges H, Guery B. Procalcitonin kinetics in the prognosis of severe community acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2006; 32: 469-72.
53. Flanders SA, Stein J, Shochat G, Sellers K, Holland M, Maselli J, et al Performance of a bedside C-reactive protein test in the diagnosis of community acquired pneumonia in adults with acute cough. *Am J Med* 2004; 116: 529-35.
54. Holm A, Nexoe J, Bistrup LA, Pedersen SS, Obel N, Nielsen LP, et al. Aetiology and prediction of pneumonia in lower respiratory tract infection in primary care. *Br J Gen Pract* 2007; 57: 547-54.
55. 64. Pneumonia (community-acquired): antimicrobial prescribing NICE guideline Published: 16 September 2019. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng138. Accessed Feb 21, 2020.
56. Sirvent JM, Torres A, El Ebiary M, Castro P, de Battle J, Bonet A. Prospective effect of intravenously administered cefuroxime against nosocomial pneumonia in patients with structural coma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1729-34.
57. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Barlett JG. Timing of antibiotic administration and outcomes for medicare patients hospitalized with community acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004; 164: 637-44.
58. Ramirez JA, Srinath L, Ahkee S, Huang A, Raff MJ. Early switch from intravenous to oral cephalosporins in the treatment of hospitalized patients with community acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2001; 161: 848-50.
59. Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP, Smith LG, Tennenberg AM, Khashab MM, et al. High dose short course levofloxacin for community acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 752-60.
60. Tellier G, Niederman MS, Nusrat R, Patel M, Lavin B. Clinical and bacteriological efficacy and safety of 5 and 7 day regimen of telithromycin once Daily compared with a 10 day regimen of clarithromycin twice Daily in patients with mild to moderate community acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 515-23.
61. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 2588-98.
62. Seligman R, Meisner M, Lisboa TC, Hertz FT, Filippin TB, Fachel JM, et al. Decreases in procalcitonin and CRP are strong predictors of survival in ventilator associated pneumonia *Crit care* 2006; 10: R125.

Hastanede Gelişen Pnömoni

Hatice Eylül Bozkurt Yılmaz
Nazan Şen

Giriş

Hastanede gelişen pnömoni (HGP) en sık görülen hastane infeksiyonlarından biridir. Yüksek mortalite ve hastanede kalış süresinin uzaması yanında finansal yükü de beraberinde getirir. Sorun antibiyotik direncine sahip hastane bakteriyel suşlarıdır. Tanısı ve yönetimi zor bir klinik tablo olup, tedavide kritik nokta uygun ve zamanında başlanan ampirik antibiyotik tedavidir. HGP sonucu gelişen lokal ve ekstrapulmoner komplikasyonlar mortalite ve morbiditeye katkı sağlar. HGP'nin seyrini etkileyen temel belirteçler hastanın yaşı, eşlik eden komorbiditeler, infeksiyona sebep olan bakteriyel ajanlardır. Kitabın bu bölümünde HGP ve HGP nin bir alt grubu olarak sayılabilecek ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) tanımı, etyolojisi, risk faktörleri, tanı ve tedavisi ile ilgili güncel bilgiler paylaşılacaktır. Sağlık bakımı ile ilişkili pnömoni güncel rehberlerde bu konu başlığı altında yer almadığından bu bölümde bahsedilmeyecektir.

Tanımlar ve Genel Bilgiler

Hastanede gelişen pnömoni (HGP); Bir hastanın hastaneye yatırılmasından en az 48 saat sonra ortaya çıkan, mekanik ventilasyon ile ilişkili olmayan ve başvuru sırasında inkübasyon döneminde olmadığı bilinen pnömoni ile hastaneden taburcu olduktan sonraki 48 saat içerisinde ortaya çıkan pnömonileri tanımlar (1,2).

Ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP); Entübasyon sırasında pnömonisi olmadığı bilinen bir olguda entübasyondan 48 saat sonra gelişen pnömoni olarak tanımlanır (1,2).

Ventilatör ilişkili trakeobronşit (VİTB); 48–72 saattir ventilatöre bağlı hastalarda akciğer grafisinde infiltrasyon olmaksızın başka nedene bağlı olmayan ateş (vücut sıcaklığının $>38^{\circ}\text{C}$), pürülan balgam, lökositoz ya da lökopeni kriterlerinden ikisinin varlığı durumudur (2).

HGP, üriner sistem infeksiyonlarından sonra ikinci en sık görülen hastane infeksiyonudur. Hastaneye yatan hastalar arasında %0.2–2 oranında görülür (2). Mekanik ventilasyon tek başına HGP riskini 6–21 kat arttırmaktadır. VİP insidansının her 1000 ventilatör gününde 2–16 olduğu gösterilmiştir (3,4). Travma ve beyin hasarı olan hastalarda VİP insidansı %50'ye kadar çıkmaktadır (5).

HGP ve daha da önemlisi VİP hastanede kalış süresini ve tedavi maliyetini artırır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada VİP'in YBÜ hastalarının tedavi maliyetini 4 kat artırdığı gösterilmiştir (6). İngilterede yapılan başka bir çalışmada VİP'in YBÜ'nde 7 gün kalış süresine eşdeğer maliyet arttırdığı bildirilmiştir (7).

VİP ile ilişkili mortalite oranları %20–50 arasında bildirilmektedir (2). Doğrudan VİP'e bağlı mortalitenin tahmin edilmesi zordur. VİP'e atfedilen mortalite riski özellikle cerrahi hastalarda ve orta ağırlıktaki hastalarda %10 bulunmuştur. Ölümün üçte biri infeksiyonun doğrudan sonucu olup *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp. ajanlarının saptandığı olgularda mortalite oranının yüksek olduğu görülmüştür (3).

HGP'nin başlangıç zamanı olası etyolojik ajanı, ampirik antibiyotik tedaviyi ve sonuçları etkiler. Önceden VİP erken ve geç başlangıçlı olarak sınıflandırılırdı. Ancak yapılan çalışmalar, çok ilaca dirençli (ÇİD) mikroorganizmalar ile oluşan VİP gelişiminde entübasyon süresinin ≥ 7 günden fazla olması, önceki antibiyotik kullanımı ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı öyküsü, YBÜ'nin lokal florası, HGP ve VİP'in başlangıç şiddetinin (ör sepsis) önemli olduğunu vurguladı (3). Ayrıca gereksiz antibiyotiklere maruz kalmayı en aza indirmek ve antibiyotik direncini azaltmak için gram-negatif mikroorganizmalara ve ampirik metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'a (MRSA) yönelik tedavide antibiyogram verilerinin kullanılması önerilmektedir. Bunun yanında mikrobiyolojik etkenden bağımsız olarak HGP veya VİP'li hastaların çoğunda kısa süreli antibiyotik tedavi önerilmektedir (8).

Patogenez

HGP'nin temel patogenezini alt solunum yoluna ulaşan mikroorganizmaların sayısı, virülansı ve konakçının yanıtı ile ilişkilidir. HGP patogenezinde başlıca rol oynayan mekanizmalar:

1. Orofarinkse veya gastrointestinal sisteme kolonize mikroorganizmaların aspirasyonu

2. İnhalasyon yolu
3. Hematojen yol

HGP gelişiminde en sık görülen mekanizma orofarinkse veya daha az ölçüde gastrointestinal sisteme kolonize organizmaların mikroaspirasyonudur (9). Endotrakeal tüpün varlığı, orofaringeal materyalin veya gastrointestinal kaynaklı bakterilerin akciğerlere aspirasyonunu kolaylaştırır (10).

Hastanede yatan hastalar genellikle hastane ortamında bulunan mikroorganizmalarla 48 saat içinde kolonize olurlar (9). Mekanik ventilasyon yapılan hastalarda ek kontaminasyon yolu solunum cihazları ve kirlenmiş su depoları dahil olmak üzere çevresel rezervuarlarla doğrudan temastır. Hastaların solunum devreleri, trakeostomi veya endotrakeal tüpleri rutin hemşirelik bakımı sürecinde veya hastane personelinin elleri ile kontamine olabilir. Kontaminasyon ventilatör ekipmanının titiz bir şekilde temizlenmesine rağmen ortaya çıkabilir. İlaçlar ve enterik beslemeler nedeniyle mide pH'sındaki değişiklikler gastrointestinal sistem florasını değiştirebilir ve HGP oluşumuna katkıda bulunabilir (9,10).

HGP gelişiminde diğer bir neden enfekte aerosollerin inhalasyonudur. Kontamine solunum ekipmanlarından (solunum cihazları, entübasyon tüpleri, nebulizasyon cihazları, vs) kaynaklanan 5 µm'den küçük mikroorganizmalar içeren partiküllerin inhalasyon yolu ile alt solunum yollarına ulaşması sonucu da HGP gelişebilmektedir (2). HGP nadiren de olsa başka bir odakta ortaya çıkan bakteriyemiden kaynaklanır. Üriner sistem kataterizasyonu ve intravenöz kataterizasyon ile gelişen infeksiyon sonucu oluşan bakteriyemi en sık karşılaşılan hematojen yayılım nedenidir (4).

Etyoloji

HGP'ye neden olan patojenin tahmini ve antibiyotik dirençli bakteri ile infeksiyon riskinin belirlenmesi tedavi öncesi ilk basamağı oluşturur. Gram-negatif bakteriler HGP'ye en sık neden olan patojenlerdir. HGP'lerin %55–85'i gram-negatif, %20–30'u gram-pozitif bakterilerle oluşurken, %40–60'ı polimikrobiyaldir (4). Bağışıklığı baskılanmamış olgularda nadiren viral veya fungal patojenler pnömoni etkeni olabilir (3).

HGP için en önemli risk faktörü mekanik ventilasyondur. HGP için çok çeşitli risk faktörleri belirlenmiştir ve bu risk faktörleri **Tablo 1**'de özetlenmiştir (11).

HGP'de hastanın sahip olduğu klinik risk faktörleri ve komorbiditeler etken patojen tahmininde yardımcı olabilir. Diabetes mellitus, böbrek yetmezliği, koma, kafa travması varlığında *S. aureus* infeksiyonlarına yatkınlık varken, uzamış yoğun bakım yatışı, önceden antibiyotik kullanımı, kortikosteroid kullanımı ve yapısal akciğer hastalığı varlığı *P. aeruginosa* infeksiyonları için risk oluşturur (12).

Tablo 1: Hastanede gelişen pnömoni için risk faktörleri

<ul style="list-style-type: none"> • İleri yaş (>55 yaş) • Kronik akciğer hastalığı • Bilinç bulanıklığı • Aspirasyon • Göğüs ve üst abdominal cerrahi • Artmış intrakranial basınç • Artmış gastrik PH (H2 bloker, antiasit, proton pompa inhibitör kullanımı ile) • Antibiyotik kullanım öyküsü (özellikle geniş spektrumlu antibiyotik) • Tekrarlayan entübasyon ve uzamış entübasyon 	<ul style="list-style-type: none"> • ARDS sonucu mekanik ventilasyon gereksinimi • Sık ventilatör devre değişimi • Toplam opioid maruziyeti • Multiple travma • Paralizi • Santral venöz katater uygulanması • Kas gevşetici ve glukokortikoid kullanımı • Malnütrisyon, anemi, kronik böbrek yetmezliği, hastanede yatış öyküsü, yüksek Charlston komorbidite indeksi
---	--

HGP ve VIP’de tedavi ve prognozu etkileyen ÇİD patojenlerdir. ÇİD; üç veya daha çok antibiyotik grubunda en az birer ilaca direnç varlığı, aşırı ilaç direnci; bir-iki grup dışında hemen hemen tüm gruplarda en az bir ilaca direnç, tam ilaç direnci; tüm ilaçlara dirençli olarak tanımlanır. Yapılan bu tanımlar ve tedavi edilemez infeksiyonlar gelecek nesiller için ilaç endüstrisini yeni antibakteriyel ajanların üretimi için küresel liderleri uyarmaya teşvik etmektedir (13). ÇİD patojenler için risk faktörleri **Tablo 2’**de özetlenmiştir (4,8). MRSA, antibiyotik duyarlılık profiline bakılmaksızın çok ilaca dirençli olarak kabul edilir (14). Anaerobik patojenler HGP’ye nadiren neden olurlar ancak gingivitis veya periodontal hastalık, yutma bozukluğu, bilinçte bozulma, orotrakeal girişim varlığında anaerobik infeksiyon riski artmıştır (2). HGP ve VIP gelişiminde, hastaya özel riskler ile birlikte izlenmekte olduğu birim ve birimde sıklıkla izole edilen patojenlerin direnç özellikleri de rol oynar.

Tanı

HGP ve VIP tanısı klinik bulguların nonspesifik olması nedeni ile kısmen zordur. Pratikte uygulanabilecek altın standart tanı yöntemi yoktur. Tanı için klinik bulgular, akciğer grafisi ve mikrobiyolojik testlerin değerlendirilmesi gereklidir. Ekstrapulmoner infeksiyonların ve infeksiyon dışı nedenlerin dışlanması için hasta ayrıntılı sorgulanmalı, sistemik muayene yapılmalıdır. HGP tanısı için akciğer grafisinde yeni gelişen veya ilerleyici infiltrasyonlarla birlikte aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı yeterlidir:

1. Yeni başlangıçlı hipo/hipertermi (ateş >38°C veya <36°C)
2. Pürülan balgam veya trakeal sekresyon

Tablo 2: Çok ilaca dirençli patojenler için risk faktörleri

ÇİD VİP için risk faktörleri

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

ÇİD HGP için risk faktörleri

- Son 90 gün içerisinde antibiyotik kullanımı

MRSA VİP/HGP'si için risk faktörleri

- Son 90 gün içerisinde antibiyotik kullanımı

ÇİD Pseudomonas VİP/HGP'si için risk faktörleri

- Son 90 gün içerisinde antibiyotik kullanımı

3. Lökositoz/ lökopeni

4. Oksijenizasyonda azalma

Bu kriterlerin sağlanması durumunda ampirik antibiyotik tedavi başlanabilir (2,8).

Akciğer grafisi ile yeni veya ilerleyici infiltrasyon varlığı hemen her zaman dışlanamaz. Teknik problemler, çekim kalitesi özellikle YBÜ hastalarında ve ventilatörde izlenen hastaların akciğer grafilerinin değerlendirilmesinde problem oluşturabilir, bu durumda bilgisayarlı tomografi ve ultrason gibi yöntemlerden faydalanılabilir. Ancak normal akciğer grafisinin varlığında VİP tanısından uzaklaşılır (15).

Alt solunum yolu örnekleme tanı ve tedavide kritik rol oynar. HGP'de solunum yolu örneklerinin elde edilmesinde invaziv olmayan yöntemler; spontan balgam, indükte balgam, nazotrakeal aspirasyondur. VİP tanısı için; invaziv olmayan örnekleme yöntemi endotrakeal aspirasyon (ETA), invaziv örnekleme yöntemleri ise bronkoskopik yöntemler [bronkoalveoler lavaj (BAL), korumalı fırça (KF)] ve kör bronşiyal örnekleme yöntemleri [kör mini-BAL veya kör KF (kör bir teleskopik kateter distal havayollarını örnekleme için endotrakeal tüp içerisinden yerleştirilir)]. Kültür sonuçlarında KF için 10³, BAL için 10⁴ ve ETA için 10⁵ koloniform U/mL anlamlı kabul edilir (3,4). Son yayınlanan kılavuzda VİP için invaziv yöntemlerin ve kantitatif kültürlerin invaziv olmayan örnekleme ve non-kantitatif kültürlerle göre daha çok tercih edilmesi önerilmiştir. Bunun nedeni tanısal doğruluk, antibiyotik maruziyetini azaltma potansiyeli ve uygun antibiyotik seçimine yöneltmesidir (3). Diğer taraftan Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) / Amerikan Toraks Derneği (ATS)

VİP tanısı için yarı-kantitatif kültürlerle, noninvaziv örnekleme yöntemlerinin tercih edilmesini önermektedir (8). İdeal olanı örneklerin antibiyotik tedavisinin başlatılmasından veya değiştirilmesinden önce (antibiyotik alan hastalarda) alınmasıdır. Çünkü antibiyotik tedavisi hem mikroskopik incelemenin hem de kültürün duyarlılığını azaltır (16–19). Bununla birlikte, şiddetli hastalık (ör sepsis, septik şok) varsa veya tanısız örneklemede gecikme olacak ise örneklemeden önce ampirik antibiyotik tedavisinin başlanması gerekir. Solunum yolundan alınan örneklerde (balgam, ETA, BAL) kültürlerin yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlanabileceği de akılda tutulmalıdır (8).

Güncel kılavuzlarda HGP/VİP tanısında CRP, prokalsitonin ve BAL sıvısında miyeloid hücreler üzerinde eriyebilen tetikleyici reseptörlerin [“soluble triggerin greceptor expressed on myeloid cells” (sTREM)] değerlendirilmesinin klinik kriterlere ek fayda sağlamadığı için antibiyotik başlanması kararında kullanılması önerilmemektedir (8). Diğer taraftan prokalsitonin ve CRP'nin prognoz ve antibiyotik tedavisinin süresini belirlemede ve tedaviye yanıtı takipte faydalı olabileceği belirtilmiştir (2).

HGP/VİP den şüphelenildiğinde klinik pulmoner infeksiyon skorunun (KPİS) ampirik antibiyotik tedavi başlanması kararında klinik kriterlere ek faydasının olup olmadığının düşük kalitede kanıt olduğu belirtilmekle birlikte kullanımı önerilmemektedir (8). Ancak İzlemede KPİS ≤ 6 bulunması tedavinin sonlandırılması konusunda yol gösterici olabileceği belirtilmiştir (2). KPİS **Tablo 3**'de gösterilmiştir (2).

HGP/VİP Tedavisi

HGP/VİP tedavisinde en önemli basamak hasta için en uygun ampirik antibiyotik te-

Tablo 3: Klinik Pulmoner İnfeksiyon Skoru (KPİS)

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

*Gram boyamada saptananla aynı mikroorganizma ürerse 1 puan daha eklenir.

davisinin başlanmasıdır. Güncel rehberlerde ÇİD mikroorganizmaların varlığı gelecek nesiller için tehlike yarattığından gereksiz geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının önüne geçmek adına hastanelerin lokal antibiyogramlarını, yoğun bakımlar da dahil olmak üzere, düzenli olarak oluşturması ve yayması önerisi yapılmıştır. Pnömoniye neden olan etkenlerin lokal dağılımına ve antibiyotik duyarlılıklarına göre ampirik tedavi başlanması önerilir (4,8). HGP şüphesi varlığında, kültürler alındıktan hemen sonra uygun ampirik antibiyotik tedavinin başlanması mortaliteyi azaltır (2–4). Tedaviye başlarken pnömoninin ağırlığı gibi mortaliteyi arttıran risk faktörleri ve ÇİD patojen ile infeksiyon riski varlığı gözönünde bulundurulmalıdır. ÇİD yoksa tedavide tek ajan kullanılması yeterlidir. Karbapenemlere dirençli gram negatif bakteri infeksiyonlarının sık görüldüğü ünitelerde, ÇİD riski olan ve/veya yüksek mortalite riski bulunan (septik şok ya da ağır solunum yetmezliği) olgularda kombine antibiyotik tedavileri tercih edilmelidir (2,4,8). Başlangıçta geniş spektrumlu olarak düzenlenen ampirik antibiyotik tedavinin spektrumu kültür ve antibiyogram sonuçlarına göre daraltılır ve bu uygulamaya “de-eskalasyon” olarak adlandırılır (2,8).

HGP'nin ampirik tedavisinde *S. aureus*'a yönelik tedavi verilmesi önerilmektedir. MRSA riski olan HGP'li hastalarda (son 90 gün içerisinde iv antibiyotik kullanımı, *S. Aureus* suşlarının >%20 metisilin dirençli olduğu bir üniteye yatış, MRSA prevelansının bilinmemesi veya mortalite riskinin yüksek olması) vankomisin veya linezolid tedavisi önerilir (mortalite açısından risk faktörleri; HGP nedeniyle MV gereksinimi ve septik şok varlığıdır). MRSA riski olmayan ve mortalite riskinin düşük olduğu hastalarda ise MSSA'ya yönelik antibiyotik tedavisi başlanması önerilmektedir. Bunun için önerilen tedavi rejimleri piperasilin-tazobaktam, sefepim, levofloksasin, imipenem veya meropenemdir. Oksasilin, nafsilin veya sefazolin kanıtlanmış MSSA tedavisinde tercih edilir, ancak yukarıdaki ajanlardan herhangi birinin kullanıldığı durumlarda, ampirik tedavide gerekli değildirler (4,8). HGP'nin ampirik tedavisinde *P. aeruginosa* ve diğer gram-negatif bakterilere yönelik tedavi de verilmelidir. *Pseudomonas* veya diğer gram-negatif bakterilerle infeksiyon riski varlığında (bronşektazi, kistik fibrozis gibi yapısal akciğer hastalığı varlığı veya son 90 gün içerisinde intravenöz antibiyotik kullanımı gibi) veya mortalite riski yüksek hastalarda *P. aeruginosa*'ya karşı etkili iki farklı grup antibiyotik kullanılması önerilmektedir. HGP tanısı alan diğer tüm hastalara *P. aeruginosa*'ya etkili tek bir ilaçla tedavi verilebilir. Aminoglikozidlerin antipseudomonal ajan olarak tek başına kullanılması önerilmez (4,8). HGP/VİP de kullanılan ampirik antibiyotik tedavi önerileri **Tablo 4**'de gösterilmiştir (8). Ülkemizde dirençli gram negatif bakteri görülme oranları yüksek olduğundan dirençli gram negatif bakterilere yönelik tedavide kombine antibiyotik tercih edilmiştir (2). Türk Toraks Derneği (TTD) 2018 uzlaşısı raporunda gram boyamada stafilokok morfolojisinde gram pozitif kok varlığında vankomisin veya teikoplaninin tedaviye eklenmesi

Tablo 4: Hastanede gelişen pnömoni için ampirik antibiyotik tedavi önerileri IDSA/ATS (2016)

Mortalite riski α düşük ve MRSA riskini arttıran faktörler yok Aşağıdakilerden biri	Mortalite riski α düşük fakat MRSA riskini arttıran faktörler var Aşağıdakilerden biri	Mortalite riski α yüksek, veya son 90 gün içerisinde intravenöz antibiyotik kullanımı Aşağıdakilerden biri
Piperasilin-tazobaktam	Piperasilin-tazobaktam	Piperasilin-tazobaktam
Veya	Veya	Veya
Sefepim	Sefepim veya seftazidim	Sefepim veya seftazidim
Veya	Veya	Veya
Levofloksasin	Levofloksasin Ciprofloksasin	Levofloksasin Ciprofloksasin
Veya	Veya	Veya
İmipenem Meropenem	İmipenem Meropenem	İmipenem Meropenem
	Veya	Veya
	Aztroenam	Amikasin Gentamisin Tobramisin Veya Aztroenam
	+ Vankomisin Veya Linezolid	+ Vankomisin veya Linezolid
		MRSA'yı kapsayan bir antibiyotik kullanılmayacaksa, MSSA'yı kapsayanı dahil et Seçenekler: Piperasilin-tazobaktam, Sefepim, Levofloksasin, İmipenem. Oksasilin, Nafsilin ve Sefazolin kanıtlanmış MSSA tedavisinde tercih edilir, ampirik HGP tedavisinde kullanılmaz
Hastada ciddi penisilin alerjisi varsa, aztroenam kullanılacaksa β -laktam antibiyotik yerine MSSA'yı kapsayanı dahil et		

MRSA: Metisilin-rezistan *Staphylococcus aureus*; MSSA: Metisilin-duyarlı *Staphylococcus aureus*; HGP: Hastanede gelişen pnömoni.

α Mortalite için risk faktörleri pnömoniye bağlı mekanik ventilatör desteği ihtiyacı ve septik şoku içermektedir.

önerilmiştir. TTD uzlaşısı raporu HGP/VİP ampirik antibiyotik tedavi önerileri **Tablo 5a, b**'de özetlenmiştir. HGP tedavisine hemen her zaman parenteral antibiyotik tedavi ile başlanmalıdır ancak hastanın kliniği düzeldiğinde, yutma refleksinde patoloji yok ise oral antibiyotik tedaviye geçilmelidir (2).

Tablo 5a: Hastanede gelişen pnömoni için ampirik antibiyotik tedavi önerileri (TTD erişkinde HGP tanı ve tedavisi uzlaşısı raporu)

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

Tablo 5b: Ventilatörle ilişkili pnömoni ampirik tedavisi (TTD erişkinde HGP tanı ve tedavisi uzlaşısı raporu)

Standart tedavi yaklaşımı *, **	
Piperasilin-Tazobaktam	Siprofloksasin veya Levofloksasin
Sefoperazon-Sulbaktam	Aminoglikozit
İmipenem +	Kolistin***
Meropenem	
Sefepim	
Seftazidim	
Acinetobacter baumannii sıklığı yüksek ise önerilen standart tedavi*, **	
Sefoperazon-Sulbaktam	Siprofloksasin veya Levofloksasin
İmipenem	Aminoglikozit
Meropenem	Sulbaktam
	Kolistin***

* Gram boyalı preparatında stafilokok morfolojisinde gram pozitif kok görülen hastaların tedavi rejimine Linezolid, Teikoplanin veya Vankomisin'den biri eklenmelidir.

** Tek bir risk faktörünün olması gereksiz antibiyotik kullanımına neden olabilmektedir. Risk faktörleri sayısının artması çok ilaca direnç olasılığını artırmaktadır.

*** Karbapenemlere dirençli gram negatif bakteri sıklığının yüksek olduğu hastanelerde Kolistin içeren kombinasyonlar tercih edilmelidir.

VİP düşünülen olgularda *S. aureus*, *P. aeruginosa* ve diğer gram-negatif basillere yönelik ampirik tedavi başlanır. MRSA için risk faktörü olan (**Tablo 1**), *S. aureus* suşlarının >%10- %20 metisilin dirençli olduğu bir üniteye yatış ve MRSA prevalansının bilinmemesi durumunda MRSA'ya yönelik tedavi başlanması önerilir (8). MRSA için risk faktörü olmayan ve *S. aureus* suşlarının <%10-%20 metisilin dirençli olduğu bilinen YBÜ'de yatan VİP düşünülen hastalarda MSSA'ya yönelik tedavi başlanır. ÇİD risk faktörü olmayan, gram-negatif bakteri izolatlarının <%10 dirençli olduğu bilinen YBÜ yatan hastalarda monoterapi önerilmektedir (8). VİP ampirik tedavisinde yeterli gram-negatif etkinliği olan ilaçlar kullanılabilirse aminoglikozidler ve kolistin tedavisinden kaçınılmalıdır (8).

VİP tedavisi algoritma şeklinde verilmiştir (**Şekil 1**) (8,20).

Ventilatörle İlişkili Trakeobronşit Tedavisi

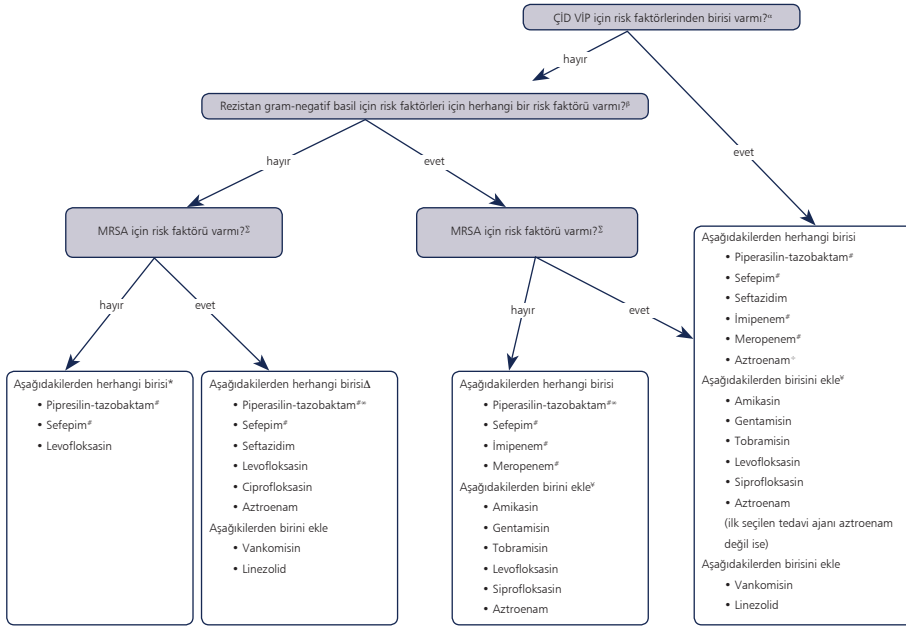
Ventilatörle ilişkili trakeobronşit (VİT) entübasyondan 48–72 saat sonra ortaya çıkan, VİP'in radyolojik bulgusu olan konsolidasyon olmaksızın başka nedenle açıklanamayan ateş, yeni ortaya çıkan balgam veya balgam pürülansında artış ve ETA kültüründe üreme ($\geq 10^6$ cfu/mL) olarak tanımlanır. VİT'de antibiyotik kullanımının klinik sonuçlara etkinliği ile ilgili geniş kapsamlı çalışmalar yoktur. Verilen antibiyotik tedavinin mortalite ve klinik sonuçlara pozitif etkisi konusunda sınırlı veri olması ve yaratacağı direnç sorunu, yan etkiler ve maliyet nedeni ile kullanımı halen tartışmalıdır (2).

Inhale Antibiyotik Tedavisi

HGP tedavisinde inhale antibiyotik tedavisi kullanımının etkinlik ve güvenilirliği ile ilgili yeterli çalışma yoktur. ÇİD organizmalar ve ilaç yan etkileri nedeniyle inhale antibiyotik kullanımı gündeme gelmiştir. Güncel rehberde aminoglikozid ve polimiksine duyarlı olan gram-negatif basillerin neden olduğu VİP'de hem sistemik hem de inhaler antibiyotiklerin birlikte kullanılması önerilmektedir (4,8).

Tedavi Yanıtsızlığının Değerlendirilmesi

Tedaviye yanıt alınmadığı durumlarda tanı tekrar gözden geçirilmeli ayırıcı tanı tekrar yapılmalıdır. Olası komplikasyonlar (pulmoner tromboembolizm, ateletazi, plevral effüzyon, vs.) açısından hasta değerlendirilmelidir. Alınmış olan kültür-antibiogramlar tekrar değerlendirilmeli, kültür tekrarlanmalı ve gerektiğinde kültür için



Şekil 1: Ventilatör İlişkili Pnömoni Tedavi Algoritması.

α: ÇİD VIP için risk faktörlerinden herhangi bir risk faktörü varlığı; Son 90 gün içinde antibiyotik kullanım öyküsü, VIP ile birlikte septik şok, VIP'den önce ARDS, VIP öncesi ≥5 gün hastanede yatış, -VIP öncesi akut diyaliz ihtiyacı. β: Rezistan gram-negatif basil için herhangi bir risk faktörü varlığı; gram-negatif basilin >%10'unun monoterapi için düşünülen bir ajana dirençli olduğu YBÜ'de tedavi, Gram-negatif basiller arasında lokal antimikrobiyal duyarlılık oranlarının bilinmediği YBÜ'de tedavi. Σ: MRSA için herhangi bir risk faktörü varlığı: S. Aureus suşlarının >%10-20 metisilin dirençli olduğu bir üniteye yatış, MRSA prevalansının bilinmemesi. *: Bu ajanlar arasında genellikle piperacillin-tazobaktam veya sefepim tercih edilir, çünkü levofloksasine göre gram-negatif basile karşı etkinliği daha yüksektir. IDSA/ATS kılavuzları ayrıca imipenem ve meropenem seçeneklerini de içerir, ancak bu ajanları genellikle genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) üreten gram-negatif basil ile enfeksiyon olasılığı yüksek olan hastalar için ayrılmasının daha uygun olacağı belirtilmektedir. #: Kritik hastalardaki ampirik ve hedefe yönelik etkene duyarlı fakat minimal inhibitör konsantrasyonları yüksek olan gram-negatif basillerin neden olduğu enfeksiyonlarda geniş spektrumlu beta-laktamların uzun süreli infüzyonlarının verilmesi önerilmektedir. Δ: Bu ajanlar arasında, piperacillin-tazobaktam, sefepim veya seftazidim öncelikle tercih edilmelidir, çünkü gram-negatif basillere karşı florokinolonlardan veya aztreonamdan daha fazla aktiviteye sahip olma olasılıkları vardır. IDSA/ATS kılavuzları ayrıca imipenem ve meropenem seçeneklerini de içerir, ancak bu ajanları genellikle ESBL üreten gram-negatif basiller ile enfeksiyon olasılığı yüksek olan hastalar için ayrılması önerilmektedir. ∞: Vankomisin ve piperacillin-tazobaktam kombinasyonu akut böbrek hasarı ile ilişkilendirilmiştir. MRSA'ya yönelik tedavi ajanı ve bir antipseudomonal beta-laktam gerektiren hastalarda, piperacillin-tazobaktam dışında bir beta-laktam (örneğin, sefepim veya seftazidim) veya piperacillin-tazobaktam verilecekse, vankomisin yerine linezolid kullanılması önerilir. †: IDSA/ATS kılavuzları, gram-negatif basiller için ikinci ajan için seçenekler olarak polimiksinleri (polimiksin B ve kolistin) içerir. Polimiksinler nefrotoksisiteye neden olduğundan bilindiğinden, gram-negatif basillere karşı yeterli aktiviteye sahip alternatif ajanlar mevcutsa kaçınılmalıdır. Gerekli olduğunda, enfeksiyon hastalıkları uzmanına danışılarak başlanmalıdır. ‡: Aztreonam, gram-negatif basillerin direnç oranları tipik olarak diğer beta-laktam antibiyotik seçeneklerine göre daha yüksek olduğundan nadiren tercih edilir.

invaziv yöntemler seçilmelidir. Antibiyotikler uzun süreli infüzyon, yüksek doz ve inhalasyon şeklinde verilebilir (2).

HGP/VİP Tedavi Süresi

HGP ve VIP tedavisine ampirik olarak geniş spektrumlu antibiyotik tedavi ile başlanır. Kültür antibiyogram sonuçlarına göre spektrum daraltılabilir. Ampirik olarak başlanan antibiyoterapiyi ve tedavi süresini etkileyen faktörler; kliniğe ait bakteri florası ve antibiyotik duyarlılıkları gibi lokal epidemiyolojik özellikler, ÇİD patojenleri ile önceden kolonizasyon varlığı, yakın zamanda hastanede yatış ile antibiyotik tedavisi öyküsü ve hastalığın şiddetidir (8). Antibiyotik ile tedavi süresinin kısa tutulması ve spektrumun gerekli olduğunda daraltılması ile ÇİD patojen gelişiminin ve ilaçlara sekonder toksisitenin önüne geçilebilir.

Güncel rehberlerde, infeksiyon etkeni izole edilmiş ve izole edilen etkenin antibiyotik direnci bulunmuyor ise önerilen optimal tedavi süresi ortalama 7 gün olarak belirlenmiştir (3,8). Tedavi sonlandırmada temel belirleyici hastanın kliniğinde düzelme (ateş, balgam miktarında ve pürülansında azalma) akciğer grafisinde infiltrasyonda gerileme, beyaz küre değerleri ve parsiyel arteriyel oksijen basıncı/ inspire edilen havadaki oksijen yüzdesi (PaO_2/FiO_2) oranı, KPİS hesabıdır. Rutin biyobelirteç kullanımı önerilmemekle beraber tedavinin 72–96. saatinde bakılması komplikasyonların ve klinik yanıtın tahmininde yardımcı olabilir (3). Klinik olarak antibiyotiklere yanıt veren bir hastada düşük veya azalan prokalsitonin düzeyinin antibiyotiklerin güvenli bir şekilde durdurabileceğine dair ek güvence sağladığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (3,21,22). HGP/VİP'e neden olan patojen MRSA ise tedavi süresi 14 gün olarak belirtilmiştir. *P.aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ve *Stenotrophomonas spp.* gibi nonfermentatif gram negatif bakterilerin neden olduğu HGP/VİP olgularında da tedavi süresi 14 güne uzatılabilir. Bu bakterilerin neden olduğu invaziv infeksiyonlar ile aspergillus infeksiyonlarında, tedavi süresinin daha uzun tutulabileceği belirtilmektedir (2,4). ÇİD VIP veya tekrarlayan VIP için optimal tedavi süresi henüz belirlenmemiştir (2,23).

HGP/VİP Önleme ve Korunma Stratejileri

HGP ve diğer hastane infeksiyonlarını önleme ve öngörme açısından her kurumun sık karşılaştığı infeksiyon etkenlerini belirleyebilmek, infeksiyon kontrolü ile ilgili bir sorun varlığında problemin kaynağını ortaya çıkarmak, salgınları saptayabilmek için sürveyans çalışmaları yapması gerekmektedir. Koruyucu ekipman (eldiven, maske,

önlük, ve koruyucu gözlük) kullanımı ve el hijyeninin sağlanması gibi temel önlemlere uyulmalıdır.

2014 yılında Amerikan Halk Sağlığı Epidemiyoloji Derneği'nin (The Society for Healthcare Epidemiology of America, SHEA) VIP' i önlemek için önerdiği temel uygulamalar mümkün olduğunca entübasyondan kaçınılması (örneğin invaziv olmayan ventilasyon tercih edilmesi), mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda mümkün olduğunca transferi en aza indirme, ventilatörden ayırma stratejilerinin etkin uygulanması, sedasyonun en aza indirilmesi, fiziksel bakımın sürdürülmesi ve iyileştirilmesi, endotrakeal tüp kafının üzerinde sekresyonların göllenmesinin minimalize edilmesi, yatağın başının yükseltilmesi (30–45 derece) ve ventilatör devrelerinin kontaminasyonunun önlenmesini içerir (24). Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda uygun pozisyon verilmesi ve subglottik drenaj aspirasyonunun önlenmesi için önerilen iki modalitedir. Aspirasyonu azaltabilecek diğer faktörler arasında endotrakeal tüp kaf basıncının 20 ila 30 cm H₂O arasında tutulması ve non-invaziv mekanik ventilasyon uygulanması yer alır (25,26). Sindirim sisteminin dekontaminasyonu kritik hastalarda üst solunum yolları kolonizasyonunu azaltarak pnömoni insidansında azalmaya yol açabilir. Antiseptikler (örn., Klorheksidin) ve orofarinkse uygulanan emilemeyen antibiyotiklerle orofaringeal yolun dekontaminasyonu uygulanan yöntemlerdir. Diğer taraftan klorheksidinin belirsiz etkinliği ve mortalite ile olası ilişkisi nedeniyle kullanımı tartışmalıdır (27,28).

Sonuç

HGP/VIP tanısı ve tedavisinde zaman zaman zorluk yaşadığımız sık karşılaşılan bir klinik tablodur. Tanıya giden yolda temel unsur tipik klinik bulgularla beraber akciğer grafisinde infiltrasyon varlığıdır. Ampirik tedavi başlanırken hastane ve hastanın bulunduğu kliniğin lokal florası ve antibiyogram verileri göz önünde bulundurulur. Tedavi başlamadan önce alınan kültürler tedavinin süresi, yanıtı ve de-eskalasyon konusunda yardımcı olur. Tedavide mümkün olduğunca dar spektrumlu antibiyotik seçilmeli ve tedavi süresi kısa tutulmalıdır; böylece ilaç direnci oluşumu ve toksisitesi en aza indirilebilir.

KAYNAKLAR

1. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416.
2. Bacakoğlu F, Eyüboğlu FÖ. Türk Toraks Derneği erişkinlerde hastanede gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşma raporu. Available at: <http://www.toraks.org.tr/book.aspx?list=2298&menu=337>.

Accessed Feb 21, 2020.

3. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Vandellos PF, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2017; 50: 1-26.
4. Şen N. Hastane kökenli pnömoniler. TÜSAD eğitim kitapları serisi In: Şen N, Özhan MH, editors. Pnömoni. 2017. p. 125-42.
5. Asehnoune K, Seguin P, Allary J, Feuillet F, Lasocki S, Cook F, et al. Hydrocortisone and fludrocortisone for prevention of hospital-acquired pneumonia in patients with severe brain injury (Corti-TC): a double blind multicenter phase 3, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 706-16.
6. Erbay RH, Yalcin AN, Zencir M, Serin S, Atalay H. Costs and risks factors for ventilator-associated pneumonia in a Turkish University Hospital's Intensive Care Unit: a case-control study. *BMC Pulm Med* 2004; 4: 1-7.
7. Wyncoll D, Camporata L. Number needed to treat and cost-effectiveness in the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2012; 16: 430.
8. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016; 63: e61-e111.
9. Garrouste-Orgeas M, Chevret S, Arlet G, Marie O, Rouveau M, Popoff N, et al. Oropharyngeal or gastric colonization and nosocomial pneumonia in adult intensive care unit patients. A prospective study based on genomic DNA analysis *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1647-55.
10. Jaillette E, Girault C, Brunin G, Zerimech F, Behal H, Chiche A, et al. Impact of tapered-cuff tracheal tube on microaspiration of gastric contents in intubated critically ill patients: a multicenter cluster-randomized cross-over controlled trial. *Intensive Care Med* 2017; 43: 1562-71.
11. File MT, Barlett JG, Bond S. Epidemiology, pathogenesis, microbiology, and diagnosis of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in adults. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-microbiology-and-diagnosis-of-hospital-acquired-and-ventilator-associated-pneumonia-in-adults>. Accessed Feb 21, 2020.
12. Flanders SA, Collard HR, Saint S. Nosocomial pneumonia: State of the science. *Am J Infect Control* 2006; 34: 84-93.
13. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for in term standart definitions for acquired resistance. *Clin Microb Infect* 2012; 18: 268-81.
14. Martin-Loeches I, Rodriguez AH, Torres A. New guidelines for hospital-acquired pneumonia/ventilator-associated pneumonia: USA vs. Europe. *Curr Opin Crit Care* 2018; 24: 347-52.
15. Manaker S., Barlett JG. Clinical presentation and diagnostic evaluation of ventilator-associated pneumonia. Available at: www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnostic-evaluation-of-ventilator-associated-pneumonia. Accessed 21, 2020.
16. Torres A, el-Ebiary M, PadróL, Gonzalez J, de la Bellacasa JP, Ramirez J, et al. Validation of different techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Comparison with immediate postmortem pulmonary biopsy *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 324-31.
17. Dotson RG, Pingleton SK. The effect of antibiotic therapy on recovery of intracellular bacteria from bronchoalveolar lavage in suspected ventilator-associated nosocomial pneumonia *Chest* 1993; 103: 541-6.
18. Chastre J, Fagon JY, Bornet-Lecso M, Calvat S, Dombret MC, al Khani R, et al. Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia *Am J Respir Crit Care*

Med 1995; 152: 231-40.

19. Timsit JF, Misset B, Renaud B, Goldstein FW, Carlet J. Effect of previous antimicrobial therapy on the accuracy of the main procedures used to diagnose nosocomial pneumonia in patients who are using ventilation *Chest* 1995; 108: 1036-40.
20. File MT. Treatment of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in adults. Available at: www.uptodate.com/contents/treatment-of-hospital-acquired-and-ventilator-associated-pneumonia-in-adults. Accessed Feb 21, 2020.
21. Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 819-27.
22. Luyt CE, Combes A, Trouillet JL, Chastre J. Value of the serum procalcitonin level to guide antimicrobial therapy for patients with ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2011; 32: 181-7.
23. Garnacho-Montero J, Corcia-Palomo Y, Amaya-Villar R, Martin-Villen L. How to treat VAP due to MDR pathogens in ICU patients. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 135-42.
24. Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, Greene LR, Howell MD, Lee G, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35: 915-36.
25. Manzano F, Fernández-Mondéjar E, Colmenero M, Poyatos ME, Rivera R, Machado J, et al. Positive-end expiratory pressure reduces incidence of ventilator-associated pneumonia in non-hypoxemic patients. *Crit Care Med* 2008; 36: 2225-31.
26. Lucangelo U, Zin WA, Antonaglia V, Petrucci L, Viviani M, Buscema G, et al. Effect of positive expiratory pressure and type of tracheal cuff on the incidence of aspiration in mechanically ventilated patients in an intensive care unit *Crit Care Med* 2008; 36: 409-13.
27. Klompas M, Speck K, Howell MD, Greene LR, Berenholtz SM. Reappraisal of routine oral care with chlorhexidine gluconate for patients receiving mechanical ventilation: systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 751-61.
28. Price R, MacLennan G, Glen J, SuDDICU Collaboration. Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2014; 348: g2197.

İmmun Yetmezlikli Hastalarda Pnömoniler

Berna Eren Kömürcüoğlu

Giriş

İmmun yetmezlikli hastalarda görülen pnömonilerin sıklığı günümüzde immunsüpresan ilaçların kullanımının; kanser tedavisi, konnektif doku hastalıkları, oto-immun hastalıklar, organ / kemik iliği transplantasyonları gibi nedenlerle yaygınlaşması ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde artan HIV enfeksiyonuna bağlı Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu (AIDS) hastalığı nedeniyle artmıştır (1–4). İmmun yetmezlikli hastalarda oluşan pnömoniler (LYP), akciğer komplikasyonlarının yaklaşık %75’ini oluşturur, erken tanı ve etkin tedavi yöntemlerine rağmen halen yüksek mortalite ve morbiditeye neden olmaya devam etmektedirler (5).

İmmun yetmezlik: Organizmanın immün sistemde zayıflama ya da yetmezlik nedeniyle, enfeksiyon ajanlarına karşı beklenen “normal yanıtı” verememesi durumudur (2). İmmun yetmezlikli hastalarda altta yatan immün yetmezliğin tipine ve ağırlığına göre değişebilen farklı patojen ve klinik tablolarda, başta akciğerler olmak üzere birçok sistemi tutabilen yaygın enfeksiyonların görülme sıklığı artmaktadır (4–6).

İmmun yetmezliğin tipleri başlıca; primer (konjenital) ya da sekonder (edinsel) immün yetmezlikler olarak sınıflanır. Sekonder immün yetmezlikler erişkinde rekürren akciğer enfeksiyonlarının en sık nedenidir (1,5) (**Tablo 1**).

İmmun Yetmezliğin Hücresel Tipi

1. Nötrofiller disfonksiyon,

Tablo 1: İmmun yetmezlik nedenleri

Primer immun yetmezlikler ve otoimmun hastalıklar
Edinsel hastalıklar HIV/AIDS, Sepsis, SIRS
Kanser ve tedavisi; kemoterapi, radyoterapi
Malnütrisyon
Solid organ ve hematopoetik kök hücre transplantasyonu
Edinilmiş immun yetmezlikler; asplenia, uzun dönem steroid kullanımı
Metabolik sorunlar; üremi, siroz, diyabet, alkolizm
İleri yaş
Geirilmif viral infeksiyonlar

2. Hüresel immunit  bozuklukları,

3. Humoral immunit  bozuklukları olarak sınıflanmaktadır.

İmmun yetmezlikli bir hastada da gelişen pnömoni etkenleri; toplumsal kökenli, hastane kökenli, çevresel temasla oluşabileceği gibi, immun süpresyon sonucu organizmada mevcut ve reaktif olan patojenlerle de (M. Tuberculosis complex, cytomegalo virüs (CMV) vb) infeksiyonlar sıklıkla oluşabilir (1–5).

İmmuns pre hastalarda pnömoniler; bakteriyel, mantar, viral ve paraziter kaynaklı olabilir (**Tablo 2**) (3).

Genel Değerlendirme

İmmun yetmezlikli olgularda oluşan pnömonilerde klinik tablo; immun yetmezliğin hüresel tipi, immun yetmezliğin düzeyi ve süresi ile konağın önceden geçirdiği enfeksiyonlar (reaktivasyon riski) ve kullandığı profiltaktik tedaviler ile yakın ilişkilidir. Tedavi başlangıcında kullanılacak ampirik tedaviler bunlar göz önüne alınarak planlanmalıdır (1–6).

Enfeksiyona karşı immun yanıt yetersiz olduğundan, klinik ve radyolojik bulgular genel popülasyona göre daha silik, hafif ve nonspesifik olabilir (5).

Multipl eş zamanlı pulmoner infeksiyon etkenleri bir arada görülebildiği gibi (Pneumocystis Jirovecii ve CMV infeksiyonu birlikteliği ya da akciğer hasarı / ilaç toksitesini üzerine enfeksiyon etkeni eklenebilir...), viral pnömoni sonrası sekonder bakteriyel pnömoni ya da geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı sonrasında mantar enfeksiyonları sıklıkla izlenebilir (2–5).

Tablo 2: Bağışıklığın baskılanma mekanizmasına göre olası enfeksiyon etkenleri

Defekt	Bakteri	Mantar	Virüs	Parazit
Fagosit	Stafilokokus (S.) aureus, Pseudomonas (P.) aeruginosa, Escherichia (E.) coli	Aspergillus (A.) species, Candida (C.) species (spp.)		
B-hücre	Streptococcus (S.) pneumonia Stafillococus aureus Haemophilus (H.) influenzae, Pseudomonas aeruginosa			
T-hücre	Legionella spp., Nocardia spp., Mycobakteria spp.	Pneumocystis (P.) jirovecii Cryptococcus (C.) neoformans, Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Candida spp.	Cytomegalovirüs (CMV) Varicella-zoster virüs (VZV) Herpes Simplex virüs	Toxoplasma (T.) gondii Strongyloides (S.) stercoralis
Splenektomi	Streptococcus pneumonia Stafilococcus aureus Hemofilus influenza			
Steroid tedavisi	Stafilococcus aureus, Legionella spp., Nocardia spp, Mycobakteria spp., Pseudomonas aereginosa, diğer gram negatif bakteriler	Aspergillus spp., Candida spp., Criptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis	Cytomegalovirüs Varicella-zoster virüs Herpes Simplex virüs	Toxoplasma gondii Strongyloides stercoralis

Tanısal Yaklaşım

İmmün yetmezlikli hastalarda, ateş, üşüme titreme, pürülan balgam gibi tipik klinik bulgular ve radyolojik bulgular silik ya da geç olarak ortaya çıkabilir. Pnömoninin erken döneminde (ilk 24–48 saat) posteranterior akciğer grafisinde (PA grafi) anormallik izlenmeyebilir, şüphe edilen olgularda erken ayrıntılı radyolojik inceleme Toraks Bilgisayarlı Tomografisi (BT)/yüksek rezolüsyonlu toraks tomografisi (YRBT) çekilmesi önerilmektedir (1,5,7).

Olası etiyolojik ajanı saptamak için invaziv diagnostik yöntemler; bronkoskopik lavaj, BAL, biyopsi, trans-toraksik iğne biyopsisi (TTİAB) vb. sıklıkla uygulanması gerekebilir. Etiyolojik ajanın ve uygun antimikrobiyal tedavinin planlanması için balgam gram boyama, kültür antibiogram ile ilaç hassasiyet testleri yapılmalıdır. Olası etkeni ortaya koymaya yönelik ayrıntılı testler serolojik testler, immün-histokimya ya da kantitatif moleküler analizler gerekebilir (5–7).

Yüksek morbidite ve mortalite nedeniyle antimikrobiyal tedavi olgulara mümkün olduğu kadar erken başlanmalıdır. Etken izole edildiğinde, başlanmış geniş spektrumlu amprik tedavi daraltılmalıdır (1–6,8).

İmmün Yetmezlikli Hastada Pnömoni

Hematolojik Maligniteler ve Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Alıcılarında Pnömoniler

Hematopoetik maligniteler ve hematopoetik kök hücre transplantasyonu hastalarında (HKHT) pulmoner enfeksiyonlar en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden birisidir. Transplant alıcılarında, değişik zaman dilimlerinde immünite baskılanmasının değişimine bağlı olarak farklı spesifik etkenler etiyolojide rol oynayabilir (**Tablo 3**).

Tablo 3: AIDS'de CD4 düzeyi ve pulmoner enfeksiyonlar		
CD4 >200 hücre/İİL	CD4 50–200 hücre/İİL	CD4 <50 hücre/İİL
Bakteriyel pnömoniler Tüberküloz (TBC) reaktivasyon	Bakteriyel pnömoniler Primer TBC P. jirovecii Mantar enfeksiyonları	Bakteriyel pnömoniler TBC bağlı atipik görünüm P.Jirovecii Fungal enfeksiyon Mycobacterium avium complex (MAC) CMV

Transplant öncesi dönem (Pre-engrafiyent periyod) (0–30 gün); Nakil sonrası hızla gelişen nötropeni (<500 hücre/ μ /L) fungal enfeksiyona meyil yaratır ve bu dönemde oluşan pnömoniler %25–50 fungal kaynaklıdır. *Aspergillus* spesies (*Aspergillus* spp.) en sık rastlanılan etkidir ve transplant sonrası dönemde de sıklıkla izlenebilir. Bakteriyel pnömoniler, bu dönemde yoğun geniş spektrumlu profilaktik antibiyotik kullanımına bağlı olarak daha nadir gözlenirler.

Erken transplant sonrası dönem (31–100 gün): *Aspergillus* spp. ve cytomegalovirüs (CMV) bu dönemde en sık rastlanan etiyolojik ajanlardır. CMV pnömoni sıklığı allojenik kemik iliği transplant alıcılarında daha sıktır (%20-40 arasında izlenmektedir). CMV enfeksiyonu latent virüs enfeksiyonunun reaktivasyonu ya da seronegatif kişilere, pozitif kan ve kemik iliği ürünleri transplantasyonu ile oluşabilir. Koruyucu tedavinin yaygın olarak kullanımından sonra CMV pnömonisi sıklığı azalmıştır.

Geç transplant sonrası dönem (>100 gün): Transplantasyondan, yüz gündün sonraki dönemde humoral ve hücrel immünite yavaşça normale döner, ancak graft versus host hastalığı (GVHD) sıklıkla izlenebilir. GVHD olgularında, *Aspergillus*, mucormycosis en sık görülen fungal enfeksiyonlardır. Adenovirüs, respiratuar sentiyal virüs (RSV), varisella zoster virüsü (VZV) ve parainfluenza virüsü en sık görülen viral pnömoni etkenleridir (1,5,8).

AİDS’li Olgularda Pnömoniler

AİDS ilk tanımlandığı 1980’li yıllardan itibaren ciddi oportunistik enfeksiyonlara ve yüksek mortalite/morbiditeye neden olması nedeniyle, dünya çapında ciddi bir sağlık sorunu olarak tanımlanmıştır. Günümüzde tedavisinde yüksek aktive antiretroviral ajanların “HAART” kullanılmaya başlanması ile tedaviye ulaşabilen ülkelerde oportunistik enfeksiyon sayısı azalarak kronik bir sağlık sorununa dönüşmüştür ancak az gelişmiş/gelişmekte olan ülkelere halen önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir (9).

İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV)’lü hastalarda bakteriyel pnömoniler, normal popülasyona göre yaklaşık 25 kat artmıştır. En sık etkenler *S.pneumonia*, *H. influenza*, *S. aureus* ve *P. aereginosa*’dır. HIV’li olgularda CD4 sayısı düştükçe bakteriyel pnömoni insidansı artar. HIV enfeksiyonu sırasında gelişen sekonder enfeksiyonları, hastaların bağışıklık baskılanmasını yansıtan CD4 düzeyiyle yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (4–5,9,10) (**Tablo 3**).

İmmun Yetmezlikli Pnömonilerde Patojenler

Bakteriyel Pnömoniler

İmmünyetmezlikli olgularda en sık görülen etkenler *P.aereginosa*, *Klebsiella* (K.)

pneumonia, Eshericia (E.) coli, S.pneumonia, S.viridans, S.aureus, koagülaz negatif stafilokoklar, Sternotrofomonas (St.) maltofila enfeksiyon etkeni olabilir. Toplum kökenli enfeksiyon etkenleri de immuns prese olgularda pnömoniye neden olabilir; H.influenzae, mycoplasma, legionella, clamidya vb. Bu olgularda artan oranlarda ilaç direnci ve antibiyotik rezistans ı bildirilmiştir (9–11).

Mantar Pnömonileri

Pnömosistis Jirovecii (P. Jirovecii) pnömonisi: HIV ile enfekte hastalarda en sık gözlenen oport nisttik enfeksiyondur. Günümüzde mantar grubunda sınıflanmıştır. Özellikle CD4 sayısı <200 hücre/ μ L altına inen hastalarda sıklığı artar. HAART ve profilaksi kullanan hastalarda sıklığı azalmıştır. Ancak halen HIV'li olgularda %25 pnömoni nedenidir (12,13).

Klinikte akut ya da subakut seyirli ateş, kuru öksürük, giderek artan dispne, göğüste rahatsızlık hissi en sık bulgulardır. Hipoksi ve LDH y ksekligi sıklıkla tabloya eşlik eder (12,13).

Akciğer grafisinde erken dönemde %39 olguda normal olabileceği bildirilmiştir. Toraks BT'de üst lob hakimiyeti gösteren, bilateral perihiler dağınık buzlu cam infiltrasyonlar ya da diffüz buzlu cam infiltrasyonlar izlenir. İnterlobüler septal kalınlaşmalar ve buzlu cam görünümü "crazy paving" tarzı infiltrasyonlar, 1/3 olguda 5–30 mm kistik lezyonlar ve/veya pnömotoraks görülebilir. Profilaktik inhaler pentamidin kullanan hastalarda da pnömotoraks gelişebileceği gösterilmiştir (5,12,13).

Tanı; indükte balgamda veya BAL'da (%50–99 sensitivite) polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile organizmanın tanınması ile konur (12–13). Beta-D-Glukan; pnömosistis, candida ve aspergillus infeksiyonlarında pozitif sonuç vermektedir. Kan LDH düzeyinin (>220 U/L)  zellikle HIV'li hastalarda ampirik tedavi başlanmasında yararlı olduğu bildirilmiştir (12–14).

Tedavide trimetoprim-sulfometaksazol (TMT-STX) 15–20 mgr/kg/gün / 3–4 doz (14–21 gün HIV'li olgularda)  nerilmektedir. TMT-STX intolerans yada alerjik reaksiyon olan olgularda alternatif tedaviler; TMT (5 mg/kg) – dapson 100 mg/gün PO, veya primaquin 30 mg/gün ve klindamisin 600 mgr IV (4 doz)/gün veya Pentamidin 4 mg/kg/gün IV dozunda veya atovaquone 2x750 mg/gün kullanılabilir (14).

Ağır solunum yetmezligi olan olgularda (alveolo-arteriyel gradient <45 mmHg yada pO₂ <70 mmHg) tedaviye rutin olarak steroid eklenmesi (prednisolon 40 mgr X 2 / 5 gün)  nerilmektedir (13).

Proflakside (CD4 <200 olgularda) aerosol pentamidin ise 600 mg/gün dozda (6 ay) yada TMT-STX kullanılabilir (5,13,14).

Profeksi alamayan hastalarda sıklıkla CMV enfeksiyonu ile gözlenir. Akciğer transplant alıcılarında bazı serilerde 2/3 olguda asemptomatik P.Jirovecii üremesi saptanmıştır. Tedavi verilmezse olguların yarısında semptomatik enfeksiyon gelişebileceği bildirilmiştir (12–14).

Criptococcus species: Özellikle CD4 sayısı 100 altında olan HIV'li hastalarda disemine enfeksiyona neden olur. Menenjit ve pnömoni en sık görülen organ tutulumlarıdır. Genelde daha ciddi HIV enfeksiyonu olan bireylerde gözlenmektedir. Tanıda kriptokokal antijen bakılması yardımcıdır (9–11).

Kriptokok enfeksiyonları özellikle akciğer grafilerinde asemptomatik nodül, ya da lenf nodu genişlemesi görülebilir. Subakut influenza benzeri bulgular, nefes darlığı, öksürük, ateş en sık rastlanan klinik bulgulardır. İmmun yetmezlikli hastalarda akciğer enfeksiyonu sonrasında hızla disemine forma dönebilir (9–11).

İnvaziv pulmoner aspergillozis (İPA): CD4 sayısı 100 altında olan hastalarda aspergillus enfeksiyonu, kriptokok enfeksiyonuna göre daha nadir olarak izlenir. Aspergillus enfeksiyonu nazokomial yada çevresel bulaş olabileceği gibi akciğer hasarı olan olgularda hava yolunda kolonize olan mantarın immünsüpresyon nedeniyle enfeksiyon neden olabilir. Akciğer tutulumları "anjioinvaziv aspergillozis" ve "havayoluna invaziv aspergillozis" şeklinde oluşabilir (13,15,16).

Anjioinvaziv aspergillozis: Ciddi immun-yetmezliği olan olgularda kan damarlarını invaze eden aspergillozis hemorajik nekroza ve pulmoner infarkt alanlarına yol açar. Radyolojik olarak kötü sınırlı soliter ya da multipl infiltrasyonlar ve konsolidasyon alanları izlenir. Karakteristik olarak BT'de orta kısmı daha yumuşak infiltrasyonlar ile nodüllerin etrafında buzlu cam infiltrasyonları "halo işareti" ve periferik kama şeklinde infiltrasyonlar görülebilir. Nadiren nodül merkezinde buzlu cam alanlarının izlendiği "ters halo bulgusu" da izlenebilir. Nekrotik dokunun büzülerek sağlam akciğerden ayrımı ile "hava-hilal bulgusu" ve geç dönemde kaviter lezyonlarda diğer radyolojik bulgulardır (2,5,13,15–17).

Havayoluna invaziv pulmoner aspergillozis: Histolojik olarak hava yolu bazal membranını infiltre eden aspergillus enfeksiyonunu tanımlar. Radyolojik olarak bronş duvar kalınlaşması, düzensiz nodüler infiltrasyonlar, konsolidasyon alanları izlenir. BT'de sentrilobüler nodüller, dallanan opasiteler, budanmış ağaç görünümleri görülebilir (16,17).

Tanı: Kan örneklerinde aspergillus antijeni saptanması, Beta D-Glukan, galaktomannan pozitifliği ya da bronkoskobik örneklerde kantitatif kültürlerde aspergillus üremesi ya da bronkoskobik biyopside dokuya invaze aspergillus görülmesi ile tanı koyulabilir (13,15–17).

Aspergillozis tedavisinde; Öncelikle vorikonazol 6 mgr/kg 1. gün takiben, 4 mgr/kg IV (12 saatte bir) ya da 200 mgr X 2 /gün PO (5.–7. günlerde serum konsant-

rasyonu 2–5.5 mcg/mL arasında tutulmalı). Vorikonazol kullanılmayan olgularda, lipid form amfoterisin-B formları öncelikli tercih edilmelidir (Lipozomal amfoterisin B 3–5 mg/kg/gün, amfotersin B-lipid kompleks 5 mg/kg/gün yada konvansiyonel amfoterisin B 1–1.2 mg/kg/gün), Diğer bir seçenek caspofungin 70 mg/gün ilk gün, devamında 50 mg/gün önerilmektedir. Renal yetmezlikte doz ayarlaması gerekmemesi avantajdır, tek başına ya da dirençli vakalarda lipid form amfoterisin B formlarıyla birlikte kullanılabilir. Isavuconazole 200 mgr yükleme dozu sonrasında, 48 saat / 6-8 saatte IV yada oral 200 mgr devamı (13,15). Aspergillozis idame tedavisinde itrakonazol 2x200 mg önerilmektedir.

İnvaziv aspergilloziste tedavi süresi hastalığın yerleşimi, altta yatan hastalık ve immuns presyonun durumuna bağlı olmakla beraber minimum 6–12 hafta olmalıdır. Tedavi kesilme döneminde hastalığa ait semptom ve klinik bulguların düzelmesi, radyolojik bulguların regresyonu ya da stabilizasyonu gereklidir (13,15–17).

Candida species: Balgamdan sıklıkla izole olsa da immün yetmezlikli hastalarda olduğu nadir enfeksiyon nedenidir. Özellikle Candida albicans deri, orofarinks, gastrointestinal trakt ve vaginada sıklıkla kolonizasyona bağlı görülebilir. Ancak Candida species özellikle port yoluyla hematogen yayılan dissemine enfeksiyona ve pnömoniye neden olabilir. Multiple bilateral nodüller ve çevrelerinde halo bulgusu %30 olguda bildirilmiştir (18).

Mukormikozis (Zygomycosis): Rhizopus, Mucor, Lichtheimia spp. Özellikle kontrolsüz diabetik hastalarda göz ve damak enfeksiyonlarına neden olurken, akciğerlerde vasküler invazyon ile pulmoner infarkt slere neden olur (18). Pulmoner mukormyoziste radyolojik olarak sıklıkla konsolidasyon, nodül ve halo belirtisi izlenir. Ancak nötrofil fonksiyonlarının düzelmesiyle geç dönemde ters halo bulgusu, santal nekrotik kavite, hava- hilal bulgusu da görülebilir. Tedavi edilmezse pulmoner mukormyoziste mortalitesi yüksek olabilir (18–20).

Mikobakteri enfeksiyonları

Gelişmiş  lkelerde HIV’li olgularda tüberküloz enfeksiyonu ciddi bir sağlık sorunudur. HIV’li olguların yaklaşık 1/3’ünün M. Tuberculosis ile enfekte olduğu düşünülmektedir. HIV’li olgular genel topluma göre 50–200 kat daha fazla tüberküloz riski taşımaktadır (9,21). Tüberküloz enfeksiyonu (TBC), HIV’in her döneminde görülebilir ancak CD4 \leq 200 altında risk artmaktadır. En sık görülen form reaktivasyon tüberkülozudur. CD+ sayısı >200 üzerinde olan olgularda tipik post primer reaktivasyon pulmoner TBC görülürken, <200 altına düştüğünde primer tüberküloz benzeri tutulum (lenfadenopati, alveloler dolum tarzı infiltrasyon ve plevral sıvı izlenebilir). CD4 sayısı <100 altına indiğinde ise dissemine yaygın enfeksiyon riski giderek artar (5,9,21).

Viral Enfeksiyonlar

İmmun yetmezlikli hastalarda CMV ve Herpes virüs en sık rastlanılan viral etiyolojik ajanlardır. AIDS'li olgularda CMV en sık rastlanılan viral etkindir. Sıklıkla CMV ye bağlı retinitis ve gastrointestinal hastalık oluşur, pnömoni daha nadir olarak gözlenmektedir. HAART tedavisi ile CMV enfeksiyonunu sıklığı azalmıştır. CMV pnömonisi özellikle CD4 sayısı <100 altında olan olgularda ve sıklıkla P.jirovecii ile birlikte (ko-enfeksiyon) olaraksaptanmaktadır, bu olgularda prognoz daha kötüdür (13,22).

Radyolojik olarak bilateral buzlu cam infiltrasyonlar, dağınık 5–10 mm küçük multipl nodüller ve minimal konsolidasyon alanları özellikle CMV enfeksiyonunu düşündürür (22).

Tanı; Viral pnömonilerde multiplex PCR ile influenza, RSV, adeno virüs tanısı konulabilir. CMV için viral intranükleer inklüzyon cisimcikleri tanısaldır. Bronkoalveolar lavaj (BAL) da CMV kültürde üreme ve kanda PCR ile antijen saptanması tanı koydurucudur (2,5,22).

Viral Pnömonilerde Tedavi: CMV enfeksiyonunda gansiklovir, rezistans varsa foskarnet önerilmektedir (Gansiklovir 2x5 mg/kg/gün 14–21gün, Foskarnet 3x60 mg/kg veya 2x90 mg/kg 14–21 gün).

İnfluenza pnömonilerinde oseltamivir yada peramivir, RSV pnömonisinde ise IV yada aerosol ribavirin tedavide önerilmektedir.

Sonuç

İmmünsüprese hastalarda pnömoni günümüzde halen yüksek mortalite ve morbiditeye neden olan ciddi bir sağlık sorunudur. İmmun yetmezlikli olguda pnömoni, kliniği ve radyolojik bulguları silik ya da geç olarak ortaya çıkabilir, altta yatan hastalığın bulgularıyla karışabilir.

Sıklıkla multipl enfeksiyon etkeni bir arada bulunabilir (viral, bakteriyel ya da fungal). Erken ayrıntılı radyolojik inceleme (Toraks BT) ve ayrıntılı mikrobiyolojik incelemelerle olası etken(ler)in izolasyonu tedavide esastır.

Etken izolasyonu için invaziv yöntemlerle biyopsi /bronkoskopi ile solunum yollarından mikrobiyolojik örnek alınması sıklıkla gereklidir. Antimikrobiyal ampirik tedavi mümkün olduğu kadar erken başlanmalı, immünsüpresyonun tipi, ağırlığı, radyolojisi, alınan profilaktik tedaviler ve önceki kültür sonuçları planlamada dikkate alınmalıdır. Erken başlanan etkin ampirik tedavi bu olgularda hayat kurtarıcıdır.

KAYNAKLAR

1. Fishman JA, Kauffman C, Bond S. Pulmonary infections in immunocompromised patients. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-pulmonary-infections-in-immunocompromised-patients>. Accessed Feb 21, 2020.
2. Rubin RH, Peterson PK. Overview of pneumonia in the compromised host. *Semin Respir Infect* 1986; 1: 131-2.
3. Murray JF, Mills J. Pulmonary infectious complications of human immunodeficiency virus infection. Part II. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1582-98.
4. Rosenow EC 3rd, Wilson WR, Cockerill FR 3rd. Pulmonary disease in the immunocompromised host. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 473-87.
5. Peck KR, Kim TJ, Lee MA, Lee KS, Han J. Pneumonia in immunocompromised patients: updates in clinical and imaging features. *Precision and Future Medicine* 2018; 2: 95-108.
6. Letourneau AR, Issa NC, Baden LR. Pneumonia in the immunocompromised host. *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20: 272-9.
7. Baselski V, Mason K. Pneumonia in the immunocompromised host: the role of bronchoscopy and newer diagnostic techniques. *Semin Respir Infect* 2000; 15: 144-61.
8. Iglesias L, Perera MM, Torres-Minana L, Pena-Lopez MJ. CMV viral load in bronchoalveolar lavage for diagnosis of pneumonia in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52: 895-7.
9. Wolff AJ, O'Donnell AE. Pulmonary manifestations of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Chest* 2001; 120: 1888-93.
10. Feikin DR, Feldman C, Schuchat A, Janoff EN. Global strategies to prevent bacterial pneumonia in adults with HIV disease. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 445-55.
11. Almeida A, Boattini M. Community-acquired pneumonia in HIV-positive patients: an update on etiologies, epidemiology and management. *Curr Infect Dis Rep* 2017; 19: 2.
12. Maschmeyer G, Helweg-Larsen J, Pagano L, Robin C, Cordonnier C, Schellongowski P, et al. ECIL guidelines for treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected haematology patients. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 2405-13.
13. Thomas CF, Limper AH. Treatment and prevention of pneumocystis pneumonia in HIV uninfected patients. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-pneumocystis-pneumonia-in-hiv-uninfected-patients>. Accessed Feb 21, 2020.
14. Yu Q, Jia P, Su L, Zhao H, Que C. Outcomes and prognostic factors of non-HIV patients with pneumocystis jirovecii pneumonia and pulmonary CMV co-infection: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2017; 17: 392.
15. Kauffman CA. Treatment and prevention of invasive aspergillosis. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-invasive-aspergillosis>. Accessed Feb 21, 2020.
16. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 63: e1-60.
17. Logan PM, Primack SL, Miller RR, Muller NL. Invasive aspergillosis of the airways: radiographic, CT, and pathologic findings. *Radiology* 1994; 193: 383-8.
18. Franquet T, Muller NL, Gimenez A, Guembe P, de La Torre J, Bague S. Spectrum of pulmonary aspergillosis: histologic, clinical, and radiologic findings. *Radiographics* 2001; 21: 825-37.
19. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical

- practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2016; 62: e1-50.*
20. Cornely OA, Arian-Akdagli S 3rd, Dannaoui E, Groll AH, Lagrou K, Chakrabarti A, et al. ESC-MID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 5-26.
 21. Nam BD, Kim TJ, Lee KS, Kim TS, Han J, Chung MJ. Pulmonary mucormycosis: serial morphologic changes on computed tomography correlate with clinical and pathologic findings. *Eur Radiol* 2018; 28: 788-95.
 22. Swaminathan S, Padmapriyadarsini C, Narendran G. HIV-associated tuberculosis: clinical update. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1377-86.
 23. Kotton CN. CMV prevention, diagnosis and therapy. *Am J Transplant* 2013; 13: 24-40.

Aspirasyon Pnömonisi, Akciğer Absesi ve Anaerobik Enfeksiyonlar

M. Sezai Taşbakan

Aspirasyon Pnömonisi

Aspirasyon, oral ve üst gastrointestinal içeriğin, larinks ve trakea yolu ile akciğerlere ulaşması olarak tanımlanmaktadır. Ağız içinde kolonize mikroorganizmaların aspirasyon yolu ile akciğerlere ulaşması, toplum kökenli pnömoni (TKP) ve hastanede kökenli pnömonilerin (HKP) patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadırlar. Buna karşın aspirasyon pnömonisi, bu pnömoni tiplerinden daha farklı bir pnömoni tipi olarak kabul edilmekte, özel hasta gruplarında daha büyük miktarlarda aspirasyonlar sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Risk Faktörleri

Disfaji ve Yutma Disfonksiyonu: Parkinson, demans ve multipli skleroz gibi nörolojik hastalıklar ile ortaya çıkan disfaji, aspirasyon pnömonisinin en önemli risk faktörü olarak bilinmektedir (1). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), hiperinflasyona neden olarak, yutma disfonksiyonuna neden olabilir. Yapılan çalışmalarda, KOAH'ın da aspirasyon pnömonisi gelişimine katkısı olabileceği gösterilmiştir (2,3). Sedatifler, antipsikotikler ve ankolinerjikler gibi bazı ilaçların da, mental durumu etkileyerek ve yutma disfonksiyonu yaparak aspirasyon pnömonisine neden oldukları gösterilmiştir (2,4,6).

Bilinç Bozukluğu: Aspirasyon miktarı ile Glasgow koma skoruyla değerlendirilen mental bozukluğun şiddeti arasındaki ilişki gösterilmiştir (6). Bu hastalarda, kusma ve gastrik içeriğin yüksek volümlü aspirasyonu, aspirasyon pnömonisi riskini artırır.

maktadır. Akut alkol intoksikasyonu ve epileptik nöbet de bilinç bozukluğu yaparak, aspirasyon pnömonisi için risk faktörü oluşturduğu gösterilmektedir (7).

Özefagus Motilite Bozukluğu: Gastroözefagiyal reflü dışındaki özefagus motilite bozuklukları ve akalazyaya gibi hastalıklar aspirasyon ile ilişkilidir ve pnömoni riskini arttırmaktadırlar.

Enteral Beslenme: Azalmış gastrik motilite ve yüksek gastrik rezidüel volüm kusma riskini arttırarak, gastrik tüp ile beslenen hastalarda aspirasyon riskini arttırmaktadır (8).

Oroferingeal Kolonizasyon: Sistemik antibiyotik kullanımı ve kötü ağız hijyeni nedeni ile oral flora değişmektedir. Disfaji ve yutma disfonksiyonuna neden olan altta yatan hastalık varlığında, oral floranın değişen mikrobiyolojik içeriği, aspirasyon pnömonisine zemin hazırlamaktadır (9).

Klinik Tablolar

Kimyasal Pnömonitis: Zararlı sıvıların makroaspirasyonu ile ortaya çıkan, hipoksemi, ateş, taşikardi ve akciğer radyolojik bulguları ile karakterize bir tablodur. En sık aspire edilen zararlı sıvı mide içeriğidir ve yol açtığı tablo Mendelson sendromu olarak adlandırılır (10). Kan ve

Gıda Aspirasyonu: Epistaksis sırasında kanın ya da enteral beslenme solüsyonunun akciğerlere aspirasyonu kimyasal pnömonitisin aksine, yoğun enflamasyona neden olmadan daha hafif bir klinik tablo oluşturabilir. Mokosiliyer klirens ve alveoler makrofajlar ile aspire edilen materyal saatler içinde temizlenmektedir.

Toplumda Gelişen Pnömoni ve Hastanede Gelişen Pnömoni: Oroferingeal içeriğin alt solunum yollarına aspirasyonu TKP ve HKP patojenizinde önemli rol oynamaktadır (11). Aspire edilen materyalin mikrobiyolojik virulansı ve konak savunma mekanizmaları pnömoni gelişiminde belirleyici olmaktadır.

Aspirasyon Pnömonisi: Kimyasal pnömonitise neden olmadan, yüksek volümde orofarengal veya gastrointestinal içeriğin alt solunum yollarına ulaşması sonrasında ortaya çıkan akut akciğer enfeksiyonu tablosudur. Aspire edilen içerik, anaerobik bakteriler başta olmak üzere yüksek bakteriyel yük içermektedir. Günlük yaşamda ve hastane ortamında ortaya çıkan pnömonilerin etiolojisinde alt hava yollarına aspirasyon önemli yer tutmaktadır. Bu nedenle aspirasyon pnömonisi ile TKP ve HKP hastalarında tanısız örtüşme söz konusu olmaktadır. Aspirasyon pnömonisi patofizyolojisinde özellikle makroaspirasyon önemli yer tutmaktadır ve kavram kargaşasına neden olmamak için, yüksek volümlü aspirasyonlardan sonra ortaya çıkan öksürük, balgam çıkarma, ateş yakınmalarına anormal radyolojik bulguların eşlik ettiği tablo "Aspirasyon pnömonisi" olarak adlandırılmalıdır.

Tanı

Aspirasyon için risk faktörü olan hastanın akciğer grafisinde dependan alanlarda saptanan infiltrasyon varlığında aspirasyon pnömonisi düşünülmelidir. Yatağa bağımlı hastalarda, akciğerlerin alt lobların superiyor segmentleri ile üst lobların posteriyor segmentleri etkilenirken, mobil hastalarda daha çok alt loblar etkilenmektedir. Yüksek volümlü mide içeriğinin aspire edildiğinin gözlenmiş olması daha çok kimyasal pnömonitisi düşündürürken, herhangi bir aspirasyona tanıklık edilmemiş hastalarda ortaya çıkan tabloda, aspirasyon pnömonisi daha ön planda düşünülmelidir. Aspirasyon pnömonisini, kimyasal pnömoniden ayırt etmede biyomarkırlar da kullanılmaktadır. Prokalsitonin yüksekliğinin, aspirasyon pnömonisini kimyasal pnömoniden ayırabileceği gösterilmiştir (12). Yapılan bir başka çalışmada da, bronkoalveoler lavaj sıvısında amilaz düzeyi, aspirasyon ve aspirasyon pnömonisi riski ile körele bulunmuştur (13).

Mikrobiyoloji

1980'li yıllara kadar yapılan çalışmalarda *Bacteroides species*, *Prevotella melanigenica*, *Fusobacterium species* ve *Peptostreptococci* gibi anaerobik bakteriler en sık aspirasyon pnömonisi etkeni olarak saptanmıştır (14,15). Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise, aspirasyon pnömonisi etiolojisinde anaerobik bakteriler daha az oranda saptanırken, *Escherichia coli*, *Stafilococcus aureus* ve *Klebsiella pneumoniae* gibi bakteriler daha sıklıkla izole edilmiştir (16,17). Bu etiyojik değişikliğin nedeni, aspirasyon pnömonisine yatkın hastaların daha fazla hastane temasının olması ve bu hastaların üst solunum yollarında hastane kökenli patojenlerin kolonize olması olarak açıklanabilir.

Tedavi

Son yıllarda aspirasyon pnömonisinin mikrobiyolojik etiolojisinde yaşanan değişiklikler, tedavi yaklaşımlarında da değişikliği beraberinde getirmiştir (18). Geçmişte intravenöz penisilin aspirasyon pnömonisinin ampirik tedavisinde ilk tercih edilen ilaç olmuştur. Günümüzde ise aspirasyon pnömonisi etiolojisinde anaerob bakterilerin daha nadir görülmesi ve penisiline direnç oranlarının artması nedeniyle, klindamisin, karbapenem, ampisilin/sulbaktam ve moksifloksasin toplum kaynaklı aspirasyon pnömonisinin ampirik tedavisinde seçilecek ilk antibiyotikler olarak değerlendirilmektedir. Eğer hastanede yatan bir hastada aspirasyona bağlı pnömoni söz konusu ise, çok ilaca dirençli mikroorganizmalar başlangıç antibiyotik tedavisinde göz önünde bulundurulmalıdır.

Korunma

Aspirasyon riski olan hastaların özel kalınlaştırıcı sıvılarla yumuşatılmış gıdalar ile beslenmesi önerilmektedir (19). Öksürük refleksini arttırdığı için anjiyotensin-konvertin enzim (ACE) inhibitörlerinin aspirasyon pnömonisi riskini azalttığı gösterilmiştir (20). Bunların yanında, aspirasyon riski olan hastalara düzenli ağız bakımı yapılması ve yutma fonksiyonları yeterli olmayan hastalarda gastrik ya da jejunal tüp ile beslemeye geçilmesi aspirasyon pnömonisini engellemede yararlıdır.

Akciğer Absesi

Akciğer absesi, bakteriyel bir enfeksiyon sonucu akciğer dokusu içinde püy birikmesi olarak tanımlanır. Radyolojik olarak, sıklıkla hava sıvı seviyesi veren bir kavite olarak kendini gösterir.

Klinik

İki haftadan daha uzun süren, öksürük, hemoptizi, ateş, gece terlemesi, kilo kaybı ve plöritik göğüs ağrısı en sık karşılaşılan semptomlardır. Hastaların yaklaşık yarısında da kötü kokulu balgam çıkarma yakınması vardır.

Tanı

Uygun yakınmalar nedeni ile çekilen akciğer grafisinde, hava sıvı seviyesi veren kaviter lezyonun görülmesi tipiktir. Bilgisayarlı toraks tomografisi özellikle malign hastalıklar ile ayırıcı tanıda önemlidir. Radyolojik olarak eşlik eden plevral effüzyon ya da ampiyem varlığı değerlendirilebilir. Eğer plevral effüzyon ya da ampiyem var ise plevral ponksiyon tanı koymaya yardımcıdır. Verilen antibiyotik tedavisine yanıt alınamazsa, malignite ya da yabancı cisim kuşkusu var ise bronkoskopik inceleme yapılmalıdır.

Kolaylaştırıcı Faktörler

Akciğer absesinin en sık nedeni bakteriyel yükü fazla olan içeriğin akciğerlere aspirasyonudur. Bunun yanında batın içi enfeksiyon odaklarından transdiyafragmatik yayılım ve endokardit gibi bir odaktan bakterilerin hematogen olarak akciğere ulaşımı da abse etiolojisinde rol oynamaktadır. Aspirasyonun ortaya çıkması için en önemli kolaylaştırıcı faktörler, bilinç bulanıklığı ve yutma güçlüğüdür. Alkolikler, ilaç bağımlılığı olanlar, genel anestezi uygulananlar ve nöbet geçirenlerde üst solunum yolları sekresyonlarının alt solunum yollarına aspirasyonu kolaylaşmaktadır.

Aspirasyona bağlı pnömoni ve akciğer absesi, trakea ve sağ ana broşun açısı nedeniyle daha sıklıkla sağ akciğerde görülmektedir. Bunun yanında her iki akciğerin dependant segmentleri daha fazla etkilenmektedir.

Akciğer tümörleri ve bronşektazi, mukus klirensini bozarak abse oluşumuna zemin hazırlamaktadır. Damar içi madde kullananlarda sağ kalp endokarditi sık görüldüğü için, bakteri yüklü pıhtıların akciğere ulaşması ile de abse oluşmaktadır. Bu durum, tek bir akciğer absesine neden olabilirken, multipli nekrotik abseye de neden olabilmektedir. Yine benzer mekanizmalar ile uzun süre intravenöz kateteri olana hastalarda da septik embolilere bağlı akciğer absesi görülmektedir.

Akciğer absesinin ayırıcı tanısında; tüberküloz, ampiyem, enfekte kül ya da kist, bronşektazi, malignite, vaskülit, komplike kist hidatik ve pulmoner emboliye bağlı infarkt göz önünde bulundurulmalıdır.

Mikrobiyoloji

Geçmişte yapılan çalışmalarda, akciğer absesinin etkenlerinin çoğunu anaerob bakterilerin oluşturduğu gösterilmiştir. Saptanan bu anaerob basiller genellikle gingival florayı yansıtmaktaydı. En sık izole edilen anaerobik bakteriler, Peptostreptococcus spp, Prevotella melaninogenica, Bacteroides spp ve Fusobacterium nucleatum olarak saptanmıştır. Çoğu zaman polimikrobik olan akciğer absesi, zaman zaman mikroaerophilic streptococci ve viridans streptococci de içerdiği gösterilmiştir. Bunların yanında aerob olan Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, B. pseudomallei, Legionella spp, Actinomyces spp ve Nocardia spp gibi bakteriler de akciğer absesi etiolojisinde rol oynamaktadırlar. Son yıllarda yapılan çalışmalarda akciğer absesi etiolojisinde rol alan bakterilerin değiştiği gözlenmiştir. 2005 yılında Tayvan'da yapılan bir çalışmada, akciğer absesi hastalarında en sık izole edilen bakteri K. pneumoniae olurken, anaerobik bakterilerin ikinci sıklıkla etken olduğu gösterilmiştir (21). Benzer olarak, 2018 yılında Hindistan'dan yapılan ve 46 akciğer absesi hastasının değerlendirildiği çalışmada K. Pneumoniae en sık saptanan etken olarak saptanmıştır (22).

Tedavi

Geçmiş yıllarda yapılan çalışmalarda, akciğer absesinin tedavisinde penisin ve klindamisin ön plana çıkmıştır. Zamanla penisiline karşı ortaya çıkan beta laktam direnci, klindamisini daha önemli bir seçenek haline getirmiştir (23). Fakat son yıllarda yapılan çalışmalarda akciğer absesinin etkenlerinde ortaya çıkan değişiklikler (21,22) ve polimikrobiyal etkenlerin söz konusu olması, antibiyotik tedavisinde yeni arayışları beraberinde getirmiştir. K. pneumoniae'nın daha sık etken olarak saptanması,

ampirik tedavide bu etkenin kapsanması gerekliliğini doğurmuştur. Ayrıca, akciğer absesine neden olan anaerob bakteriler ve fakültatif aerob bakterilerin çoğu amoksisilin-kavunat gibi beta laktam/beta laktamaz kombinasyonlarına duyarlıdır (24). Aspirasyon pnömonisinde kullanılan 3. kuşak sefalosporin, florokinolon ve piperasilin gibi antibiyotiklerin, akciğer absesinde kullanımı ile ilgili yeterli kanıt yoktur. Metranidazol tek başına bir tedavi alternatifi değildir, kullanılacaksa bir beta laktam antibiyotik ile kombine edilmesi uygundur.

Akciğer absesinde tedavi süresi tartışmalıdır. 3 haftalık tedavi önerileri yanında, radyolojik olarak tam düzelme sağlanana kadar tedavinin devam ettirilmesi de önerilmektedir. Antibiyotik tedavisi süresince uygun hastalarda ultrason eşliğinde perkutan ya da bronkoskopik kateter ile abse drenajı yapılması önerilmektedir (25,26).

KAYNAKLAR

1. Cabre M, Serra-Prat M, Palomera E, Almira J, Pallares R, Clave P. Prevalence and prognostic implications of dysphagia in elderly patients with pneumonia. *Age Ageing* 2010; 39: 39-45.
2. Mokhlesi B, Logemann JA, Rademaker AW, Stangl CA, Corbridge TC. Oropharyngeal deglutition in stable copd. *Chest* 2002; 121: 361-9.
3. Masiero S, Pierobon R, Previato C, Gomiero E. Pneumonia in stroke patients with oropharyngeal dysphagia: A six-month follow-up study. *Neurol Sci* 2008; 29: 139-45.
4. Paul KJ, Walker RL, Dublin S. Anticholinergic medications and risk of community-acquired pneumonia in elderly adults: a population-based case-control study. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63: 476-85.
5. Knol W, van Marum RJ, Jansen PA, Souverein PC, Schobben AF, Egberts AC. Antipsychotic drug use and risk of pneumonia in elderly people. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 661-6.
6. Adnet F, Baud F. Relation between glasgow coma scale and aspiration pneumonia. *Lancet* 1996; 348: 123-4.
7. DeToledo JC, Lowe MR, Gonzalez J, Haddad H. Risk of aspiration pneumonia after an epileptic seizure: A retrospective analysis of 1634 adult patients. *Epilepsy Behav* 2004; 5: 593-5.
8. Metheny NA, Schallom ME, Edwards SJ. Effect of gastrointestinal motility and feeding tube site on aspiration risk in critically ill patients: A review. *Heart Lung* 2004; 33: 131-45.
9. El-Solh AA, Pietrantonio C, Bhat A, Okada M, Zambon J, Aquilina A, et al. Colonization of dental plaques: A reservoir of respiratory pathogens for hospital-acquired pneumonia in institutionalized elders. *Chest* 2004; 126: 1575-82.
10. Mendelson CL. The aspiration of stomach contents into the lungs during obstetric anesthesia. *Am J Obstet Gynecol* 1946; 52: 191-205.
11. Mason CM, Nelson S. Pulmonary host defenses and factors predisposing to lung infection. *Clin Chest Med* 2005; 26: 11-7.
12. El-Solh AA, Vora H, Knight III PR, Porhomayon J. Diagnostic use of serum procalcitonin levels in pulmonary aspiration syndromes. *Crit Care Med* 2011; 39: 1251-6.
13. Filloux B, Bedel A, Nseir S, Mathiaux J, Amadeo B, Clouzeau B, et al. Tracheal amylase dosage as a marker for microaspiration: A pilot study. *Minerva Anestesiol* 2013; 79: 1003-10.
14. Cesar L, Gonzalez C, Calia FM. Bacteriologic flora of aspiration-induced pulmonary infections.

- Arch Intern Med* 1975; 135: 711-4.
15. Lorber B, Swenson RM. Bacteriology of aspiration pneumonia. A prospective study of community- and hospital-acquired cases. *Ann Intern Med* 1974; 81: 329-31.
 16. Tokuyasu H, Harada T, Watanabe E, Okazaki R, Touge H, Kawasaki Y, et al. Effectiveness of meropenem for the treatment of aspiration pneumonia in elderly patients. *Intern Med* 2009; 48: 129-35.
 17. Takayanagi N, Kagiyama N, Ishiguro T, Tokunaga D, Sugita Y. Etiology and outcome of community-acquired lung abscess. *Respiration* 2010; 80: 98-105.
 18. Ott SR, Allewelt M, Lorenz J, Reimnitz P, Lode H. Moxifloxacin vs ampicillin/sulbactam in aspiration pneumonia and primary lung abscess. *Infection* 2008; 36: 23-30.
 19. DePippo KL, Holas MA, Reding MJ, Mandel FS, Lesser ML. Dysphagia therapy following stroke: A controlled trial. *Neurology* 1994; 44: 1655-60.
 20. Takahashi T, Morimoto S, Okaishi K, Kanda T, Nakahashi T, Okuro M, et al. Reduction of pneumonia risk by an angiotensin i-converting enzyme inhibitor in elderly japanese inpatients according to insertion/deletion polymorphism of the angiotensin i-converting enzyme gene. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1353-9.
 21. Wang JL, Chen KY, Fang CT, Hsueh PR, Yang PC, Chang SC. Changing bacteriology of adult community-acquired lung abscess in Taiwan: *Klebsiella pneumoniae* versus anaerobes. *Clin Infect Dis*. 2005; 40: 915-22.
 22. Mohapatra MM, Rajaram M, Mallick A. Clinical, Radiological and Bacteriological Profile of Lung Abscess - An Observational Hospital Based Study. *Open Access Maced J Med Sci* 2018; 6: 1642-6.
 23. Levison ME, Mangura CT, Lorber B, Abrutyn E, Pesanti EL, Levy RS, et al. Clindamycin compared with penicillin for the treatment of anaerobic lung abscess. *Ann Intern Med* 1983; 98: 466-71.
 24. Marina M, Strong CA, Civen R, Molitoris E, Finegold SM. Bacteriology of anaerobic pleuropulmonary infections. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 256-62.
 25. Weissberg D. Percutaneous drainage of lung abscess. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87: 308-12.
 26. Herth F, Ernst A, Becker HD. Endoscopic drainage of lung abscesses: technique and outcome. *Chest* 2005; 127: 1378.

Viral Pnömoniler

Yusuf Aydemir

Giriş

Pnömoniler, tüm dünyada hem oldukça sık görülen, hem de ciddi oranda mortalite ve morbiditeye sebep olan, önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık örgütünün verilerine göre, dünyada her yıl 450 milyon kişi pnömone olmakta, bunların yaklaşık 3 milyonu ise ölmektedir. Tüm ölüm nedenleri arasında dördüncü sırada olan pnömone; çocuklarda, yaşlılarda ve gelişmekte olan ülkelerde ise, ölüm nedenleri arasında birinci sraya yükselmektedir. Pnömonilerin önemli bir kısmını oluşturan viral pnömone de hem sıklık, hem de yüksek mortalite oranları ile dikkati çekmektedir. Aslında, şaşırtıcı olsa da; insanlık tarihinde, en fazla ölüme sebep olan hastalık viral pnömoneidir. 1918 yılında başlayan İspanyol Gribi salgını, 21 milyon tescilli, 100 milyon üzeri tahmini ölüm ile, en fazla öldüren hastalık olarak kayıtlara geçti. Ölümlerin çoğu, pnömone ve ARDS benzeri tablodan olmaktadır (1). Hastalığa yakalanma ve ölme riski en yüksek 20-40 yaşlarındaki sağlıklı ve güçlü gençlerdi. Ölenlerin çoğu erkekler ve hamile kadınlardı. Dönemin Amerikan Tıp Birliği'nin eski başkanı Victor Vaughan'ın şu sözü kayıtlara geçmişti: Eğer salgın matematiksel yayılma hızına devam etseydi "dünya üzerindeki medeniyet, birkaç hafta içinde kaybolabilirdi"(2) (Şekil 1).

Normalde grip virüsü bağışıklık sistemi güçsüz olan bebekler, çocuklar ve 65 yaş üzeri insanı daha çok etkilerken, bu salgında bağışıklık sistemi güçlü olan gençlerde ölüm oranı daha yüksekti. Bu durum sonradan araştırılmış, o dönem yaşlıların daha önce zayıf etkili H3N8 veya H2N2 ile karşılaşmış, gençlerin ise ilk kez H1N1 ile



Şekil 1: Dünya Savaşında, Gribin savaştan daha fazla ölüme sebep olduğu tahmin ediliyor (3).

karşılaştıkları için bağışık yanıtları olmadığı öne sürülmüştür (4). Ancak bugün bile tamamen sağlıklı gençleri influenza pnömonisi ile kaybettiğimiz göz önüne alındığında, bu konuda henüz bilgimiz yetersiz denilebilir. Günümüzde değişmeyen bir diğer epidemiyolojik özellik ise; büyük salgında, hastalıktan en çok etkilenenler kötü beslenen, kötü konutlarda oturan ve doktora gidemeyen yoksullar, göçmenler ve etnik azınlıklar olmasıydı. O günden bu yana, bu bakımdan değişen çok şey olmadığı, 2009'da İngiltere'deki grip salgınında yoksullar arasındaki ölüm oranının zenginlerinkinin üç katı olduğunun bildirilmesi ile ortaya kondu. Günümüze kadar birçok influenza pandemisi olmuş ve olmaya da devam edecektir. Halen yıllık mevsimsel influenza kaynaklı, çoğunlukla pnömoniden, ABD'de yılda 3000 ila 46000 ölüm bildirilmektedir (5).

Epidemiyoloji

Pnömonilerin insidans ve etyolojisine yönelik çok sayıda araştırmalar mevcut olmakla birlikte, bu çalışmaların çoğu bakteriyel pnömoniler ile yapılmıştır. 'Viral' toplum kökenli pnömoniler ile ilgili araştırmalar sınırlı kalmıştır. Bu durumun nedenleri arasında; identifikasyon yöntemlerinin zor/pahalı olması, virüs kültürünün çoğu merkezde yapılamaması, serolojik yöntemlerin geç sonuç vermesi sayılabilir. Ayrıca spesifik antiviral ajanların olmaması da viral pnömonilerle ilgili çalışmaların geri planda kalmasına katkıda bulunmuştur. Ancak son yıllarda mikrobiyolojide molek-

ler tekniklerin gelişmesiyle, virüsleri tespit etmek ve tip tayini yapmak oldukça kolaylaştı. Virüsün DNA veya RNA'sını tespit edebilen polimeraz zincir reaksiyon (PCR) metodu ve aynı anda birçok solunumsal virüsü ve bakteriyi tespit edebilen Real time PCR (rtPCR) metodu yaygınlaştıkça, viral pnömonilerin etyolojisi ve tedavisi ile ilgili çalışmalar artmaya başladı. Bu yeni dönemde PCR kullanılarak yapılan çalışmalar, eski çalışmalarda ortaya çıkan 'viral pnömonilerin nisbeten az görüldüğü' fikrini değiştirdi. Özellikle çocuk yaş gruplarında, kış mevsimlerindeki salgın sezonlarında, viral pnömonilerin sanıldığından daha fazla olduğu, ilaveten bakteriyel pnömonilerin de bir kısmında, ko-enfeksiyon ve sekonder enfeksiyon olarak yer aldığı gösterildi. Çocuk ölümleri üzerindeki etkisi, bakteriyel enfeksiyonları kolaylaştırıcı etkisi ve bulaşma kolaylığının dünya çapında bir tehdide dönüşmesi nedeniyle, son yıllarda viral etyolojiye yönelik giderek artan bir ilgi vardır.

Önceki konvansiyonel yöntemlerle yapılan virüs identifikasyon çalışmalarının yetersiz olması nedeniyle, eski tarihli çalışmalarda pnömonilerde viral etyoloji olduğundan daha düşük olarak belirlenmişti. Son yıllarda Real time PCR gibi viral tanı yöntemlerinin yaygınlaşması ile toplum kökenli pnömonilerde viral etyolojinin sanılandan daha fazla olduğu gösterilmiş, ilaveten, önemli bir oranda da virüs+bakteri ko-infeksiyon sıklığı da ortaya konmuştur.

PCR ile yapılmış 23 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde, virüs pnömonisi insidansı %8.6 ila %56.2 arasında değişen oranlarda bildirilmiş, ortalama insidans %22.4 olarak hesaplanmıştır. Ayaktan hastalarda %10.1; yatan hastalarda ise %27.7 viral pnömoni tespit edilmiştir (6).

Etyoloji

Pnömonilerde viral etkenlerin, hem sıklığı hem de alt tipinin belirlenmesine yönelik çalışmaların sonuçları oldukça farklılık göstermektedir. İdentifiye edilen virüslerin sıklık sırası, hem coğrafi özelliklere, hem mevsimsel farklılıklara, hem de pandemi sezonlarına göre değişmektedir. Genel olarak en sık tespit edilen virüsler İnfluenza virüs, Rhinovirüs, Coronavirüs ve Parainfluenza virüstür. Çocuk yaş grubunda ise Respiratuar Sinsityal Virüs daha öne çıkmaktadır (7). Metapnömovirüs ve Adenovirüs ise, toplum kaynaklı virüs pnömonilerinde daha az sıklıkta tespit edilmiştir (6,8) (**Tablo 1**).

Mevsimsel farklılıklar incelendiğinde İnfluenza ve RSV, en sık geç sonbaharda ve kış başında; Rhinovirus ise yıl boyunca tespit edilmiş. İlkbahar ve yaz aylarında ise metapnömovirüs sık olarak identifiye edilmiştir (9).

Pnömonilerin bir kısmında ise virüs ve bakteri birlikteliği bulunur. Kombine bakteriyel-viral enfeksiyon oranı %12–20 aralığında bildirilmiştir (6-9). Ko-enfeksiyonlar için en yaygın olarak kabul edilen hipotez, önce viral enfeksiyonun, ardından

Tablo 1: Yetişkin toplum kaynaklı pnömonilerde viral etkenlerin sıklığı

Virüs	Sıklık (%)
İnfluenza virüs	8.9
Rhinovirüs	6.0
Coronavirüs	4.7
Parainfluenza	2.4
Respiratuar Sinsityal Virüs	2.0
Metapnömovirüs	1.9
Adenovirüs	1.6

bakteriyel formun ortaya çıktığı şeklindedir. Viral enfeksiyonların, konakları ikincil bakteriyel enfeksiyonlara karşı duyarlı hale getirdiği gösterilmiştir. Mukozal bariyerlerin viral enfeksiyonlar nedeniyle bozulmuş olması süperenfeksiyonu kolaylaştırır. İnterlökin-10 gibi proinflamatuvar moleküllerin viral aracılı aktivasyonu ile akciğerlere çok sayıda nötrofil ve makrofaj çekilir. Bu durum inflamatuvar hasara neden olur ve bakterilerin eliminasyonu önlenir. Bakteriyel süperenfeksiyon, orijinal viral enfeksiyonun prognozunu kötüleştirir. Gerçekten de, 1918, 1957 ve 1968'deki influenza pandemisi ile ilgili araştırmalar, ölümlerin çoğunun sekonder bakteriyel enfeksiyondan kaynaklandığını göstermektedir. 2009 H1N1 pandemisi sırasında, vakaların %4 ila %24'ünde sekonder bakteriyel enfeksiyon geliştiği belirlenmiştir.

Mikst viral bakteriyel enfeksiyonların, tek başına bakteriyel veya viral enfeksiyonlardan daha şiddetli inflamatuvar bir durum ve klinik prezentasyona yol açacağı gösteren kanıtlar da vardır. İnfluenza virüsü ve Staphylococcus aureus birlikteliği, hem çocuklarda hem de yetişkinlerde şiddetli ölümcül pnömoneye neden olabilir. Ayrıca, erişkinlerde yapılan bir çalışmada, rinovirüs + pnömokok birlikteliği ciddi pnömone ve artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Klinik pratikte, bu tip ko-enfeksiyon özellikle çocuklarda yaygındır ve temel olarak pnömokok içerir. Bildirilen en yaygın kombinasyonlar rinovirüs + pnömokok ve influenza A virüsü + pnömokoktur. Legionella pneumophila ile virüslerin kombinasyonu ile daha ciddi enfeksiyonlar tanımlanmıştır. Ko-enfeksiyonlar, erişkinlerde çocuklardan daha azdır.

Klinik Özellikler

Viral pnömone kliniği, küçük farklar dışında genel olarak bakteriyel pnömoneye benzer. Viral etyolojiyi klinik parametrelerden tahmin etmek zor ve sıklıkla yanıltır. Bazı olgularda klasik bir gribal enfeksiyon şeklinde başlangıç sonrasında ortaya çıkan alt solunum yolu enfeksiyonu semptomları, viral pnömoneyi kuvvetle düşündürse

de, bunun sekonder bakteriyel pnömoni mi, yoksa viral pnömoni mi olduğu ayırt edilemez (10).

Çeşitli çalışmalarda; viral pnömoninin daha çok yaşlı hastaları etkilediği, daha sinsi bir hastalık seyri geçirdiği, sıklıkla lökositoz görülmediği, daha fazla öksürük ve daha az plöritik ağrıya neden olduğu, viral hastalık ile ilişkili en sık semptomun miyalji olduğu bildirilmiştir.

Viral ve bakteriyel pnömonilerde klinik farkları değerlendiren bir çalışmada, üşüme-titreme bakteriyel pnömonilerde daha sık iken, miyalji, burun akıntısı, kuru öksürük, sigara kullanımı viral pnömonilerde daha sık bulunmuştur (9).

Laboratuvar

Viral pnömonileri belirlemek için güvenilir bir belirteç tespit edilememiştir. Nötrofili, influenza pnömonisinin azalmış olasılığı ile ilişkili bulunmuştur (11). C-reaktif protein (CRP) bazı çalışmalarda bakteriyel pnömonilerde viral pnömonilere göre daha yüksek bulunmuş iken, fark olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Biyokimyasal parametreler arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. Biyobelirteç olarak akut faz reaktanları, örneğin prokalsitonin kullanımı tanıya ulaşmada yardımcı olabilir. Prokalsitonin üretimi, dolaşımdaki TNF- α varlığına bağlıdır; viral enfeksiyonlarda, makrofajlar interferon- α üretir. Bu, TNF α 'yi inhibe edebilir ve prokalsitoninin yükselmesini baskılayarak viral bir etyolojiyi düşündürür. Bu bilgilere rağmen, pnömoninin etyolojisini ayırt etmek için altın standart yoktur (**Tablo 2**) (10).

Tablo 2: Viral ve bakteriyel pnömoniler arasında klinik ve laboratuvar farklılıklar (10)

	Viral	Bakteriyel
Yaş	<5y	Erişkin
Epidemik durum	Salgın var	–
Hastalık seyri	Yavaş başlangıç	Ani başlangıç
Klinik özellik	Rinit, "wheezing" kas ağrısı	Yüksek ateş, takipne
Belirteçler		
Beyaz küre	<10.000/mm ³	>15.000/mm ³
CRP	<20 mg/L	>60 mg/L
Prokalsitonin	<0.1 μ /L	>0.5 μ /L
Akciğer grafisi	İntersitsiyel gölge koyuluğu, iki taraflı	Lober alveoler infiltrat
AB tedavisine yanıt	Yavaş veya yok	Hızlı
*Karma inf, ikincil bakteriyel inf, rhinovirus inf'da lökositoz beklenir.		

Radyoloji

Viral pnömonilerde en sık görülen radyolojik bulgular, genellikle alt akciğer bölgelerinde daha fazla olan bilateral yamalı konsolidasyon ve/veya buzlu cam opasitelelidir (**Şekil 2**).

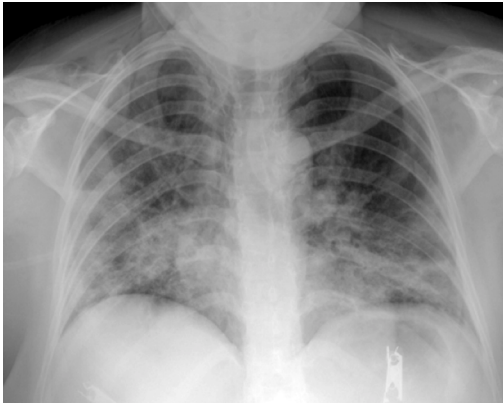
Toraks BT görüntüleri viral pnömoniye akla getirmede daha değerli olup, yamalı bilateral, interstisyel, buzlu cam, konsolidasyon görünümleri şeklindedir (**Şekil 3**).

Klasik Radyolojik bilgi olarak: Fokal alveolar dolum şeklindeki infiltratlar geleneksel olarak bakteriyel pnömoniye, iki taraflı, interstisyel infiltratlar ise viral pnömoniye işaret etse de; bununla birlikte, göğüs bilgisayarlı tomografisi (BT) kullanarak yapılan son çalışmalarda, lokalize alveoler infiltratların viral bir etyolojiyi dışlayamayacağı gösterilmiştir (**Şekil 4–6**).

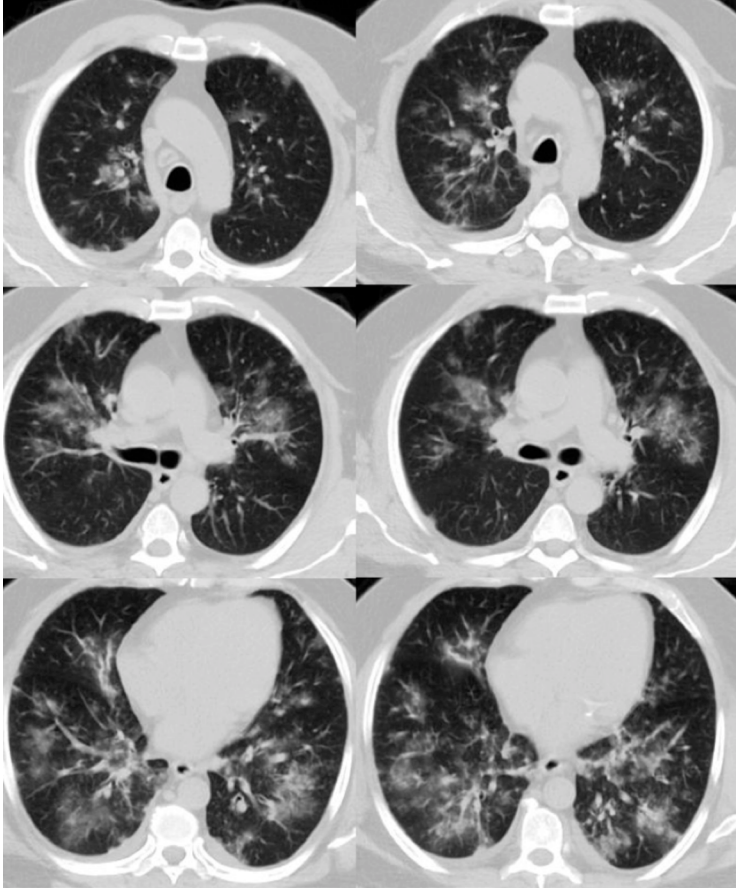
Tanı

Klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları ile tam olarak ayırım yapılamadığı için, kesin tanı etken virüsün mikrobiyolojik olarak gösterilmesi ile olur. Bu amaçla numune olarak; üst solunum yollarından ucunda pamuk bulunan plastik çubuk (swab) ile sürüntü örneği alınması oldukça duyarlıdır. İlâveten nazofaringeal aspirat, uyarılmış balgam ve bronkoalveoler lavaj kullanılabilir. Yöntem olarak ise; immunfloresan mikroskopi ve serolojik temelli eski yöntemler atık çok daha az kullanılmaktadır. Virus kültürü ise, zor, pahalı ve özelleşmiş laboratuvar merkezleri gerektirmektedir. Günümüzde, virüsün DNA/RNA'sını tespit eden polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi giderek yaygınlaşmaktadır. Sık görülen birçok solunumsal virüsü ve bakteriyi aynı anda tespit edebilen Real Time (Rt-PCR) ticari kitleri piyasada mevcuttur.

Rt-PCR yönteminin avantajları olarak: 2–5 kat daha duyarlı olması, çabuk sonuç vermesi, viral yükü az olan yaşlılarda daha iyi sonuç vermesi, 8'li, 12'li, 15'li solunum



Şekil 2: Bilateral yamalı infiltrasyonlar gösteren influenza (H1N1) pnömonisi.



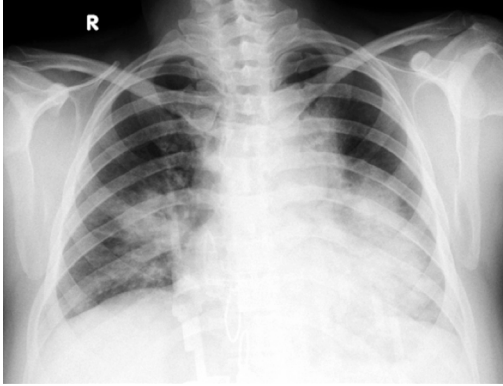
Şekil 3: Bilateral, yamalı, interstisyel, buzlu cam ve konsolidasyon bulguları gösteren influenza pnömonisi.

yolu virüslerini tek seferde saptayabilen sistemlerin olması, çoklu mikroorganizmaları (bakteri+virüs, virüs+virüs) saptayabilmesi olarak sayılabilir. Dezavantajları ise: pahalı olması ve Rhinovirus gibi bazı virüslerde burunda taşıyıcılık (kolonizasyon/enfeksiyon) ayırımını yapamamasıdır.

Tedavi

Ampirik Antibiyotik Tedavisi

Toplum Kökenli Pnömonilerde morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterildiğinden, mümkün olan en kısa sürede, ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Tedavide 4-8 saatlik gecikmenin bile mortaliteyi artırdığı tespit edilmiştir. Halen, viral pnömo-



Şekil 4: Bilateral konsolidasyon bulguları ile bakteriyel pnömoniye benzeyen influenza pnömonisi.

nilerde antibiyotiklerin yararını araştıran prospektif çalışma yoktur. Buna rağmen; net ayrım yapacak klinik radyolojik belirteç olmaması ve ko-enfeksiyon (virüs+bakteri) ihtimali, bakteriyel süperenfeksiyon olasılığı nedeniyle, viral pnömonilere antibiyotik reçetelenmesine direnmek mümkün görünmemektedir. Bu nedenle özellikle radyolojik olarak yamalı infiltratların görüldüğü pnömonilerde sıklıkla atipiklere de etkili olan makrolid veya yeni kinolon grubu antibiyotikler verilmektedir. Mikst etyolojide, en sık *S aureus*, pnömokok ve enterokoklar saptanmış olduğundan ampirik antibiyotiklerin bu bakterileri kapsamaları önerilmektedir.

Etiyolojik Antiviral Tedavi

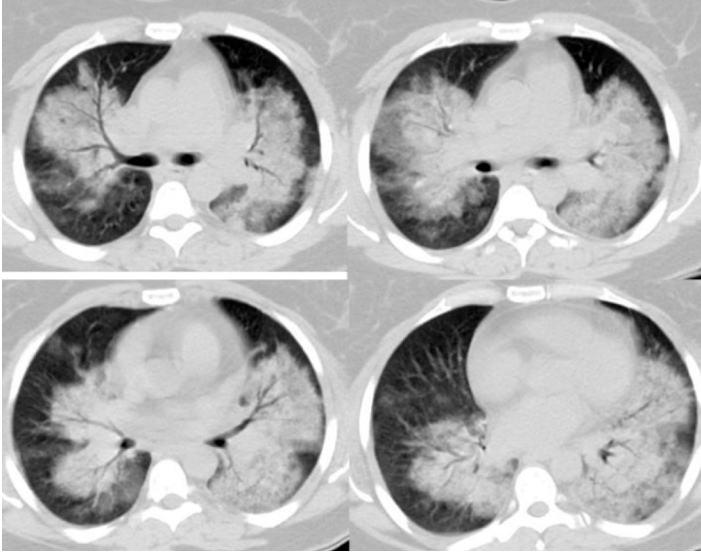
Solunum virüslerinde antiviral ilaçların kullanımındaki deneyimler 3 alana ayrılabilir:

1. 2009 pandemisi sırasında yapılan çalışmalardan dolayı nispeten etkili ve iyi belgelenmiş influenza virüsü tedavisi;
2. Sonuçların hala belirsiz olmasına rağmen, çoğunlukla çocuklarda ve bağışıklık sistemi baskılanmış popülasyonlarda araştırılan RSV tedavisi;
3. Derinlemesine çalışılmamış olan ve büyük ölçüde değerlendirilmemiş olan diğer solunum virüslerinin tedavisi.

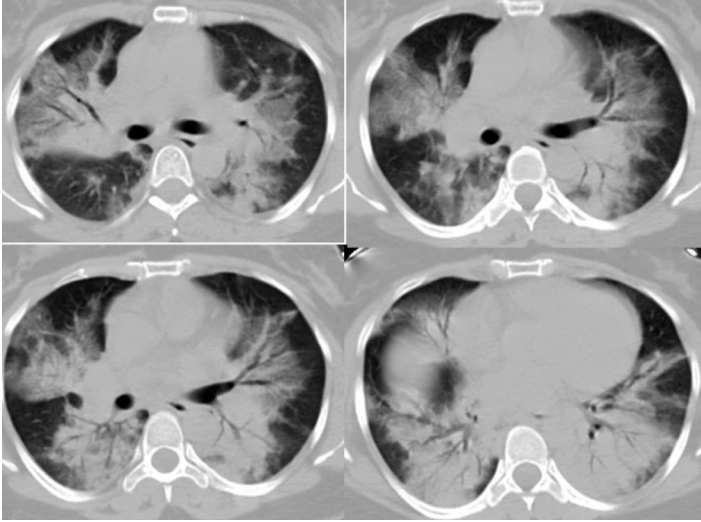
Influenza Virüs Tedavisi

Kapsidin bir enzimi olan Neuraminidase, hücreler arası viral yayılım için gereklidir. Bu enzimin seçici inhibitörleri (oseltamivir, zanamivir ve peramivir), viral replikasyonun pik noktasında kullanıldığında (ilk 24–72 saat); klinik semptomları iyileştirdiği, morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.

Influenza tanılı hastaların retrospektif çalışmaları, erken tedavi alan hastalarda pnömoni insidansında azalma olduğunu göstermiştir.



Şekil 5: Alveolar dolum/konsolidasyon (ARDS) bulguları gösteren influenza (H1N1) pnömonisi.



Şekil 6: Alveolar dolum/konsolidasyon bulguları gösteren influenza (H1N1) pnömonisi.

Oseltamivir her iki alt tipe etkilidir. Ancak, oseltamivire dirençli H1N1'in mevsimsel salgınları tanımlanmıştır. Bu yüzden bazı yazarlar zanamivir'i birinci basamak yaklaşım

olarak önermektedir. Buna rağmen 2009'daki pandemik H1N1 suşu genellikle direnç göstermedi ve geniş çapta oseltamivir ile tedavi edildi. Sadece inhale uygulama için yeni bir nöraminidaz inhibitörü olan laninamivir oktanoat'ın, oseltamivir dirençli suşlar dâhil olmak üzere influenza enfeksiyonunun tedavisinde etkili olduğu görülmüştür.

Adamantanlar (amantadin ve rimantadin), Influenza enfeksiyonunda geleneksel olarak kullanılan ilaçlardır. Bunlar sadece influenza virüsü tip A'ya özgüdür. Yan etkileri ve hızlı direnç gelişimi nedeniyle, klinik pratikte kullanılmamaktadır. Viral aracılı inflamasyonu azaltmak ve virusun konak üzerindeki etkisini hafifletmek amacıyla immünomodülatörler ile çalışmalar devam etmektedir.

Respiratuar Sinsityal Virüsün (RSV) Tedavisi

RSV pnömonisi çocuklarda daha fazla olup erişkinlerde nadirdir. Test edilen tedavilerin hiçbirisi, akut pnömoni yönetiminde veya takipte solunum parametrelerinin iyileştirilmesinde önemli ölçüde faydalı olmamıştır. Bugüne kadar çocuklarda yapılan en büyük meta-analize göre, pnömoni sırasında inhale ribavirin, hastanede kalış süresini ve mekanik ventilasyondaki süreyi kısaltabilir, ancak genel mortaliteyi önemli ölçüde etkilemez. Sadece ciddi bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda (kemik iliği veya akciğer transplant alıcıları) Ribavirinin IV veya oral yoldan uygulanması olumlu sonuçlar vermiş, ancak sonuçların diğer tüm hastalara genellenemeyeceği bildirilmiştir (10). RSV bronşiyoliti için Amerikan Pediatri Kılavuzlarında, bronkodilatörler, kortikosteroidler veya antibiyotiklerin genel kullanımı önerilmez.

Diğer Solunum Virüslerinin Tedavisi

Yakın zamana kadar sadece destekleyici tedaviler mevcuttu. Bazı antiviral ilaçlar halen araştırılmaktadır.

CMV için orijinal olarak geliştirilen sitidin analogu, cidofovir, immün sistemi baskılanmış hastalarda yanıtın zayıf olmasına rağmen, adenovirüslere karşı in vitro başarı göstermiştir.

Intravenöz ribavirin, metapneumovirüsün neden olduğu solunum yolu enfeksiyonları olan akciğer transplant alıcılarında başarılı bir şekilde kullanılmıştır.

Rhinovirus ve Enterovirus de Pleconaril, sınırlı vaka serilerinde başarıyla kullanılmıştır; Henüz piyasada yoktur.

İmmün sistemi baskılanmış hastalarda nadir görülen varisella zoster pnömonisi vakalarında intravenöz asiklovir faydalı olabilir.

Yüksek doz kortikosteroidler tedavisi halen tartışmalıdır, viral TKP de klinik seyri iyileştirebileceğini öne sürenler vardır.

Tablo 3: Bazı Viral pnömoni etkenlerinin tedavisi ve profilaksisi (12)

Virus	Tedavi	Profilaksi
RSV	Ribavirin (inhalasyon, İV)	Palivizumab (İM)
Adenovirus	Sidofovir (İV)	Tıp 4 ve 7 için aşı
Rhinovirus	Pleconaril	Alfa IFN (intranazal)
Enteroviruslar	Pleconaril	–
İnsan metapnömovirus	Ribavirin (İV)	–
Hantavirus	Ribavirin (İV)	–
Varicella Zoster Virus, HSV	Asiklovir (İV)	Zoster aşısı
MERS	Ribavirin + İFN-alfa	–

Önleme Tedbirleri

Özellikle solunum yolu ile bulaşıcı hastalıklarda, enfeksiyonu önlemek için bariyer yöntemleri gereklidir. Maske ve eldiven kullanımı ve el yıkama kullanımının, sağlık ortamındaki iletim oranlarının azaltılmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Hastalığın klinik fazı boyunca hastaların izolasyonu da şiddetle tavsiye edilir ve genel insidansı azaltır. Ancak, bu önlemleri doğru bir şekilde uygulamak zordur.

Bağışıklama, önlemede çok önemli bir rol oynamaktadır, ancak sadece birkaç virüs için kullanılabilir. Anti-influenza A ve B aşılarının, genel popülasyonda mevsimsel influenza epidemileri sırasında bulaşmayı azalttığı gösterilmiştir. Ancak bunların pnömoni ya da mortalite üzerindeki etkisi açık değildir. Çocuklarda etkinliği düşük olmasına karşılık, yaşlı hastalarda çok etkili görünmektedir.

Influenza aşısının, özellikle pandemik influenza döneminde, influenza pnömonisinin önlenmesinde etkili olduğu kanıtlanmıştır. Kronik akciğer hastalığı olan hastalarda influenza aşısının, pnömoni veya akut alevlenmelerin görülme sıklığını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle, influenza virüsünün neden olduğu pnömoninin yükünü azaltmak için kronik akciğer hastalığına sahip hastalara düzenli ve rutin influenza aşısı yapılması gerekir (13,14).

Ülkemizde kronik solunum hastalıkları veya immünsüpresyonu olan, 65 yaşın üzerindeki kişiler ve sağlık çalışanları için aşı önerilmektedir.

Aşılar ek olarak, nöroaminidaz inhibitörleri ile kemoprofilaksi, mevsimsel influenza epidemileri sırasında başarılı olmuştur.

Influenza Pandemilerinde Viral Pnömoniler

Influenza; her yıl dünya çapında yüz binlerce insanı öldürür. Çoğu durumda, influenza

Tablo 4: Dünyada bilinen influenza pandemileri ve ölüm hızları

İnfluenza pandemileri			
1889	H3N8 veya H2N2	Rusya/Asya	Tahmini 1 milyon ölüm
1918	H1N1	İspanyol Gribi	Tahmini 100 milyon üzeri ölüm
1957	H2N2	Asya gribi	Tahmini 1.5 milyon ölüm
1968	H3N2	Hong Kong	Tahmini 1 milyon ölüm
2005	H5N1	(Kuş gribi)	
2009	H1N1	(Domuz kaynaklı)	151.700 ila 571.400 ölüm
2011	H3N2		
2013	H7N9	Çin gribi	

enfeksiyonları kendiliğinden sınırlanır. Çoğunlukla üst solunum yolu semptomları ile 4–5 gün süren hafif hastalıklardır. En yaygın ciddi komplikasyonlar ve ölüm nedenleri arasında viral pnömoni ve/veya sekonder bakteriyel pnömoni bulunur. Bir pandeminin yokluğunda, laboratuvar onaylı influenza ile hastaneye yatırılan hastaların ancak %11 ila %19'u yoğun bakım tedavisi gerektirdiği bildirilmiştir. İnflenzadan kaynaklanan komplikasyonlar ve ölüm çoğunlukla yaşlılar, çocuklar ve kronik tıbbi durumları olanlarda görülür. Kronik akciğer hastalığı, influenza enfeksiyonu ile ilişkili en yaygın komorbiditedir, bunu nörolojik hastalık, hemato-onkolojik hastalık ve kalp hastalığı izler.

İnfluenza pandemisi; yeni bir influenza virüsünün, o virüse karşı bağışıklık gelişmemiş olan çok sayıda topluluğu etkilemesidir. Bu da dünya çapında birden fazla noktada aynı anda epidemi görülmesi; çok sayıda hastalık ve ölüm demektir (15). İnsanlık tarihinde birçok influenza pandemisi gözlenmiştir (**Tablo 4**).

Halen, 2019 pandemisine neden olan (H1N1) pdm09 virüsü, mevsimsel grip virüsü olarak dolaşmaya devam etmekte ve her yıl dünya çapında hastalık ve ölümlere neden olmaktadır.

Pandemilerde; etkilenen yaş grubu, sağlık sorunu olmayan popülasyonun etkilenmesi, yüksek mortalite hızı, yoğun bakım gerektirme durumu gibi belirgindir farklar vardır.

Mevsimsel ve Pandemi İnfluenza Pnömonileri Arasındaki Farklar

1. Daha genç yaş grubu: Tarihi 1918 pandemisinde en fazla ölüm 25–35 yaş aralığındaki gençlerde olmuştur. 20 ila 40 yaşları arasında, bronkopnömoni, siyanoz ve kardiyak kollapsa bağlı ölümler oldukça fazlaydı. 2009 H1N1 pandemisinde de, ağır kritik hastaların çoğu genç yaş grubundaydı. Ölümlerin %80'i 65 yaş altındaydı

- (16). Kanada'da kritik bakım gerektirenlerin yaş ortalaması 32 olduğu bildirilmiştir.
2. Komorbidelerle daha az ilişki: Pandemi dışı viral pnömonilerden farklı olarak daha önce hiçbir sağlık sorunu olmayan, komorbiditesi olmayan hastalarda mortalite yüksekti. 2009 H1N1 pandemisinde ölenlerin %59'u daha önce sağlıklıydı.
 3. Daha ağır seyir: Hastanede yatan hastaların %20'sinin YBÜ bakımına ihtiyaç duyduğu bildirilmiştir.
 4. Çok yüksek mortalite hızı: 1918 salgınında, dünya nüfusunun üçte birinin griple enfekte olduğu ve ölüm oranının diğer pandemilerle karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu, bildirilmiştir. Bu salgın ABD'de ortalama yaşam süresini 50.9'dan 39'a düşürmüştü. 2009 H1N1 salgınında 214'ten fazla ülke ve topluluk, 500.000'den fazla ölüm vakası bildirmiştir.

Risk Faktörleri

Pandemik influenza pnömonilerinde risk faktörleri arasında; obezite, kadın cinsiyet ve gebelik ve sigara içimi bulunmaktadır. Kaliforniya'da, 2009 H1N1 ile enfekte olan gebe kadınların %22'si YBÜ gerektirmiş, mortalite %8 hesaplanmış, 100.000 canlı doğumda 4.3'lük bir anne ölüm oranına yol açmıştır. Komorbiditeler arasında ise en sık kronik akciğer hastalığı (astım, KOAH), ardından obezite, hipertansiyon ve diyabet tespit edilmiştir.

Klinik:

- Yüksek ateş, titreme, boğaz ağrısı, kas ağrısı ve kuru öksürük
- Şiddetli kısa sürede ilerleyen solunum sıkıntısı/nefes darlığı,
- Akut hızla ilerleyen bir pnömoni
- Taşipne, siyanoz ve ajitasyon
- Fizik muayenede ateş, solunum sıkıntısı, iki taraflı yayılan diffüz inspiratuar raller ve nadiren wheezing,
- Göğüs radyografisi konjestif kalp yetmezliğinde benzer bilateral infiltratlar
- Düşük oksijen saturasyonları, yüksek oksijen tedavisine rağmen, düşük PaO₂.
- (ARDS) görünümü.

Radyoloji

En sık görülen radyolojik bulgular: Genellikle alt akciğer bölgelerinde daha fazla olan bilateral yamalı konsolidasyon ve/veya buzlu cam opasiteleridir.

PA Akciğer grafisinde; 4 akciğer kadranından en az 3'ünde lezyon varsa, YBÜ yatış ve mekanik ventilasyonu gereği fazla olmaktadır.

Toraks BT de, yaygın olarak dağınık buzlu cam infiltrasyonları ve konsolidasyon bulguları izlenir.

Tanı:

Tanı, influenza pnömonisinin tanısı, uyumlu klinik bulgular ile RT-PCR ve/veya viral kültür ile influenza virüsünün saptanmasına dayanır. Viral kültür sonucu 1 hafta kadar sürdüğü için PCR tercih edilen tekniktir. Nazofaringeal swablar tercih edilir, (balgamda daha az viral yük olması nedeni ile balgamın duyarlılığı daha azdır.).

Viral pnömonili hastaların %10'undan fazlasında yanlış negatif nazofaringeal aspirat sonucu kaydedilmiştir. Ciddi hastalıkta, entübe edilen hastalarda tekrarlayan trakeal aspiratlar veya bronkoalveoler lavaj örnekleri toplanması PCR tanısal verimini arttırmak için önerilmektedir.

Tedavi

Osetalmivir'in mümkün olan en erken zamanda başlatılması gerekmektedir. İdeal olarak, tedavi semptom başlangıcından itibaren 48 saat içinde başlatılmalıdır. Ancak daha sonra tespit edilenlere de ilacın başlanması tavsiye edilmektedir.

Önerilen doz günde iki kez 75 mg'dır. (WHO tavsiyelerine göre). Ağır ve obes hastalar için bazı merkezlerde daha yüksek dozlar (150 mg) verildiği bildirilmiştir. Ancak son veriler, ağır hastalarda da günde iki kez uygulanan 75 mg osetamivirin tutarlı bir şekilde yeterli sonuçlar verdiğini düşündürmektedir.

CDC influenza şüphesi olan şu durumlarda olası en erken zamanda antiviral tedavi başlanmasını önermektedir:

- Hastaneye yatmayı gerektiren,
- Şiddetli, komplike ve ilerleyici bir hastalığı olan,
- İnfluenza komplikasyonları açısından yüksek risk altında olan (örneğin, 2 yaş altı ve 65 yaş üstü olma)
- Bağışıklık sistemi baskılanmış,
- Kronik hastalığı olan,
- Hamile ya da doğum sonrası,
- Morbid obes,
- Bakımevinde kalanlar.

Tedaviye Yanıtsız/Progrese Hasta

Klinik progresyon olan hastalarda, Oseltamivirin daha yüksek dozu (yetişkinlerde günde iki kez 150 mg) ve 5 gün yerine 10 gün boyunca tedavi süresinin uzatılması gerekli olabilir (17).

Oseltamivire dirençli virüsler izole edilmiştir, ancak yaygın değildir. Oseltamivir direnci, hafif kendi kendine sınırlayan hastalığı olanlarda önceden oseltamivir maruziyeti varsa daha sık gözlenmiştir. Oseltamivir direncinden şüphelenilirse tedavi zanamivir ile yapılmalıdır (18).

Yoğun Bakım ve Mekanik Ventilasyon Uygulamaları

Özellikle pandemik H1N1 suşları ile enfekte olan hastalarda, PA AC grafide bilateral alveoler infiltratlar izlendiği durumlarda, hızla ilerleyen hipoksi ortaya çıkabilir. Hastaların önemli bir kısmında hipoksi oksijen desteği ile düzelmez. Bu hastalar yoğun bakım şartlarında takip edilmelidir. Hızlı ilerleyen ve refrakter hipoksemi, akut akciğer hasarı veya ARDS'ye gidişin habercisidir. Bu tür hastalarda mekanik ventilasyon desteği geciktirilmemelidir. Çalışmalarda, YBÜ'ne yatırılan hastaların % 70 ila % 80'inden fazlasının mekanik ventilasyon gerektirdiği belirlenmiştir. YBÜ'deki hastaların çoğunda PaO₂/FiO₂ oranı 200'ün altındadır. Hipoksemi mekanik ventilasyona dirençli olabilir. Akciğer kompliansı azalmış olduğundan istenen tidal volüm hedeflerine ulaşılamayabilir. Hastalarda en az bir başka organ disfonksiyonu ve bazı durumlarda multisistem organ disfonksiyonu gelişir. En yaygın ölüm nedenleri: refrakter hipoksemi ile ciddi ARDS ve buna bağlı multisistem organ disfonksiyonu, sepsis veya süperenfeksiyon olarak bildirilmiştir.

Geriye dönük çalışmalarda, mortal seyreden hastaların 2-6 gün sonra hastaneye yatırıldığı, çoğu hastanın hastaneye yatışından 24 saat sonra YBÜ'ne alındığı ortaya konmuş. Bu sonuçlara göre; 1- Erken YBÜ alınma, 2- Erken mekanik ventilasyon desteği, 3- Erken antiviral (oseltamivir) başlamanın mortaiteyi azaltmada önemi ortaya konmuştur (19).

Oronazal oksijen desteği ile düzelmeyen ılımlı hipoksik hastalarda noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) denenebilir. Ancak hipoksemimin çabuk düzelmeyeceği bilinmeli ve uzamış NIMV'a hazırlıklı olunmalıdır. H1N1 pnömonisi için ventilasyon süresi, ortalama 7 ila 18 gün rapor edilmiştir. Noninvaziv mekanik ventilasyon başlanan birçok hastada başarısız olunmuş ve daha sonra entübasyon ve invaziv ventilasyona geçilmiştir. Daha az hipoksemik hastalarda NIMV'nin başarılı bir şekilde kullanıldığına dair raporlar vardır. Seçilmiş hastalarda denenebilir ve invaziv mekanik ventilasyondan (İMV) hastayı kurtarabilir. Ancak NIMV ile ısrarcı olunmamalı, İMV'nin geciktirilmesinden kaynaklanan zararın, NIMV'in yararından daha

fazla olduğu unutulmamalıdır. Hasta NIMV alırken, hastayı çevreleyen 0.5 m'lik bir yarıçapa ulaşabilen solunum damlacıkları ve aerosoller üretildiği için, bulaş ile ilgili önlemler mutlaka alınmalıdır.

İnfluenza pnömonilerinde, 2009 H1N1 pandemisinde YBÜ alınan hastaların çoğu, ALI veya ARDS kriterlerini karşıladığı için İMV uygulamalarında yeterli tecrübe oluşmuştur. Çoğu merkez ARDS net çalışmasında önerilen, düşük tidal volüm (6 mL/kg) ve Plato basıncı <30 cm H₂O şeklindeki önerileri uygulamıştır. Bazı çalışmalarda ciddi hipoksemiye düzeltmek için yüksek seviyelerde PEEP (16–22 cm H₂O) değerleri bildirilmiştir.

Mekanik Ventilasyon modlarının sonuç üzerinde herhangi bir etkisi olup olmadığını kesin olarak belirtmek için yeterli veri yoktur. Dirençli hipoksemi için, recruitment manevraları, prone pozisyon, nöromuscular blokaj, inhale nitrik oksit denenmiş, ancak bunların etkililiğini belirlemek için yeterli kanıt yoktur. Avustralya'da ciddi ARDS'li (PaO₂/FIO₂: 58 ve PEEP: 18 cmH₂O) 68 hastaya ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) uygulanmış, iyileşme %71, ölüm ise %21 olarak bildirilmiştir (20). Bu sonuçlar ECMO'nun başarılı olacağına inancı artırmakta ve ECMO konusunda tecrübe giderek artmaktadır.

Yoğun bakımda aşırı sıvı yüklenmesinden kaçınılması ve kontrollü diürez, daha kısa ventilasyon süresi ve YBÜ'de kalış süresi ile ilişkili olabilir.

Avrupa Yoğun Bakım Derneği H1N1 kayıt çalışmasında, YBÜ'de yatan hastalarda, kortikosteroidlerin erken kullanımının, büyük oranda hastane kaynaklı pnömoni olmak üzere yüksek süperenfeksiyon riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde, diğer çalışmalarda da mortalite üzerine yararı gösterilememiştir. Hatta erken steroid kullanımının zararlı olabileceği bildirilmiştir. Şu anda H1N1'de veya diğer influenza ilişkili ARDS'de steroidlerin rutin kullanımı için yeterli kanıt yoktur (21).

Sonuç

Virüsler hem pediatrik hem de yetişkin popülasyonlarda toplum kökenli pnömoninin önemli bir sebebidir. Viral pnömoniler mevsimsel bir eğilime sahip olma eğilimindedir. Sıklıkla ağır pnömonilerden yetişkinlerde İnfluenza sorumludur. Salgın dönemlerinde nispeten genç, sağlıklı, obez bireylerde ağır pnömoni siktir. Yüksek ateş, öksürük, kas ve boğaz ağrısı olan hastalarda akciğer grafisinde yamalı alveolar, interstisyel veya akciğer ödeme benzer görünüme sahip bulgular varsa derhal yatırılıp tedaviye başlanmalıdır. Tekrarlı NFS örnekleri alınıp virüs izolasyonu için gönderilmelidir. En erken zamanda oseltamivir 75 mg 2x1 başlanmalı, erken zamanda YBÜ'ne alınmalı ve monitorize edilmeli, oksijenizasyonu yakından takip edilmeli,

serviste bu hastaların hızla kötüleşeceği unutulmamalıdır. YBÜ'de NIMV için ısrarcı olunmamalı, hipoksi devam ediyorsa hasta sedatize edilerek elektif entübasyona geçilmelidir. Ventilasyon yöntemleri standart önerilere uyacak şekilde olmalı, aşırı sıvı ve gereksiz kortikosteroidlerden kaçınılmalıdır. Tedaviye yanıtız hastalarda 150 mg veya 10 güne uzamış tedavi denenebilir. Dirençli hipoksemisi olan hastalarda ECMO denenmelidir. YB da bulaş önlemleri alınmalı, bariyer yöntemlerine azami dikkat gösterilmelidir.

Ve son olarak, mevsimsel grip aşısı, mutlaka önerilmeli ve 65 yaş üstü, eşlik eden kronik hastalığı olan ve sağlık çalışanlarına aşı uygulamaları yaygınlaştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Barry JM. *The great influenza: The epic story of the deadliest plague in history*. New York, USA: Viking Books; 2004. p. 546.
2. Bos, Carole "Spanish Flu and Dr. Victor Vaughan" *AwesomeStories.com*. Available at: <http://www.awesomestories.com/asset/view/Spanish-Flu-and-Dr.-Victor-Vaughan>. Accessed Feb 24, 2020.
3. *The 1918 Flu Pandemic: History In Photos*. Available at: <https://allthatsinteresting.com/1918-flu-pandemic>. Accessed Feb 24, 2020.
4. Potter CW. A History of Influenza. *J Appl Microbiol* 2001; 91: 572-9.
5. CDC Estimating Seasonal Influenza-Associated Deaths in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. Available at: <https://search.cdc.gov/search/index.html?query=CDC+Estimating+Seasonal+Influenza-Associated+Deaths+in+the+United+States&siteimit=&utf8=%E2%9C%93&affiliate=cdc-main>. Accessed Feb 24, 2020.
6. Wu X, Wang Q, Wang M, Su X, Xing Z, Zhang W, et al. Incidence of respiratory viral infections detected by PCR and real-time PCR in adult patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Respiration* 2015; 89: 343-52.
7. Aydemir Y, Aydemir Ö, Pekcan S, Özdemir M. Value of multiplex PCR to determine the bacterial and viral aetiology of pneumonia in school-age children. *Paediatr Int Child Health* 2017; 37: 29-34.
8. Crotty MP, Meyers S, Hampton N, Bledsoe S, Ritchie DJ, Buller RS, et al. *Epidemiology, Co-Infections, and Outcomes of Viral Pneumonia in Adults: An Observational Cohort Study*. *Medicine*. 2015; 94: e2332.
9. Sangil A, Calbo E, Robles A, Benet S, Viladot ME, Pascual V, et al. Aetiology of community-acquired pneumonia among adults in an H1N1 pandemic year: the role of respiratory viruses. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31: 2765-72.
10. Galván JV. Review of Non-bacterial Infections in Respiratory Medicine: Viral Pneumonia. *Arch Bronconeumol* 2015; 51: 590-7.
11. Jennings LC, Anderson TP, Beynon KA, Chua A, Laing RT, Werno AM, et al. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2008; 63: 42-8.
12. Kurtaran B. Mers-co virüs ve diğer ciddi seyirli viral pnömoniler. *Ankem derg* 2014; 28: 134-40.
13. Bautista E. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010; 362: 1708-19.

14. Furumoto A. Additive effect of pneumococcal vaccine and influenza vaccine on acute exacerbation in patients with chronic lung disease. *Vaccine* 2008; 26: 4284-9.
15. Sezen F. *Influenza Pandemileri. Türk Hij Den Biyol Derg* 2009; 66: Ek 2.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Available at: <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/2009-h1n1-pandemic.html>. Accessed Feb 24, 2020.
17. World Health Organization. WHO guidelines for pharmacologic management of pandemic influenza A (H1N1) 2009 and other influenza viruses 2010 June 14, 2013. Available at: http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdf. Accessed Feb 24, 2020.
18. Chen H, Cheung CL, Tai H, Zhao P, Chan JF, Cheng VC, et al. Update on oseltamivir-resistant pandemic A (H1N1) 2009 influenza virus. *Wkly Epidemiol Rec* 2009; 85: 37-40
19. Ramsey CD, Kumar A. Influenza and Endemic Viral Pneumonia. *Crit Care Clin* 2013; 29: 1069-86.
20. Davies A, Jones D, Bailey M. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A(H1N1) acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2009; 302: 1888-95.
21. Diaz E. Corticosteroid therapy in patients with primary viral pneumonia due to pandemic (H1N1) 2009 influenza. *J Infect* 2012; 64: 311-8.

Tüberküloz Epidemiyoloji

Gülru Polat
Aysu Ayrancı

Tanım

Epidemiyoloji, istatistiksel metotları kullanarak hastalıkların toplumlar arasında ve içindeki dağılımı ve seyrini araştırmaya ve anlamaya yardım eden halk sağlığının temel bir bilimidir. Epidemiyoloji genellikle analitik ve tanımlayıcı olarak sınıflandırılır. Tanımlayıcı epidemiyoloji, zaman, yer ve kişi açısından hastalığın toplumda dağılımını incelemeye odaklanır. Analitik epidemiyoloji ise, hastalık ve risk faktörleri arasındaki ilişkilerle ilgilenir (1).

Tüberküloz (TB) epidemiyolojisi; sadece bir toplumda hastalığın yaygınlığını (prevalans), yeni hastalık gelişme oranını (insidans) ve hastalıktan ölüm oranlarını (mortalite) göstermekle kalmayıp aynı zamanda TB için riskli toplulukları belirlemeye, hastalığın nasıl bulaştığını anlamaya, koruyucu tedavi uygulanacak kişilerin belirlenmesine ve kaynakların doğru bir şekilde kullanılmasına da yardım eder (1). Bu bakımdan epidemiyoloji TB kontrolünün en önemli ve vazgeçilmez parçalarından biridir.

TB insidansı, prevalansı, mortalitesi ve yıllık infeksiyon riski TB epidemiyolojisinde kullanılan ve hastalığın yaygınlığını gösteren parametrelerdir.

TB İnsidansı: Bir toplumda belirli bir zaman dilimindeki yeni aktif TB olgularının sayısıdır.

TB Prevalansı: Herhangi bir zamanda bir toplumda mevcut olan eski ve yeni tüm aktif TB hastalarının sayısıdır.

Her ikisi de yılda 100 bin nüfustaki sayı olarak ifade edilmektedir. Tüberküloz insidansı, bakteriyolojik incelemenin tanım ve kalitesine, yeni olgu tanımı ve olgu

bulma çalışmalarına, kayıt ve bildirim sistemine çok yakından bağlıdır. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), kayıtlı insidans sayıları yanında tahmini insidans sayılarını da yayınlamaktadır. Kayıt sisteminin iyi olduğu ülkelerde ise TB insidansı hastalığın durumunu yansıtmakta değerlidir.

TB Mortalitesi: Bir toplumda belirli bir zaman diliminde TB hastalığından dolayı ölen olguların sayısıdır.

Bu parametre de yıllık 100 bindeki sayı olarak hesaplanır. Mortalite oranı, tüberküloz ilaçlarının olmadığı dönemlerde, toplumdaki TB sorununu yansıtmakta iyi bir gösterge idi. Fakat TB ilaçlarının etkin bir şekilde kullanılmaya başlamasından sonra mortalite, TB epidemiyolojisini değerlendirmekte değerli bir parametre olmaktan çıkmıştır.

Yıllık Enfeksiyon Riski (YER): Bir toplumda TB basili ile enfekte olmayan bir kişinin ömürümüzdeki bir yıl içinde TB basili ile enfekte olma olasılığını ifade eder.

Genel Bilgiler

TB sebebinin bilinmesine, son 50 yıldır tedavisinin mümkün olmasına ve korunabilir bir hastalık olmasına karşın, halen dünyada en yaygın ve ölümcül bulaşıcı hastalıklardan biri olmaya devam etmektedir. Binlerce yıllık insanlık tarihi içinde insidansında dalgalanmalar olsa da halk sağlığı bakımından kalıcı bir tehdit olmayı sürdürmüştür. Tek mikroorganizmanın yaptığı bu hastalık ve yıllar içerisinde artış ve azalmalar göstererek tüm dünyada hala varlığını sürdürmektedir (2).

Batı ülkelerinde 18. ve 19. yüzyıllarda ciddi salgınlara ve ölümlere yol açan hastalık 20. yüzyıl başından sonra azalmaya başlamıştır. Az gelişmiş ülkelerde ise hastalık esas olarak 20. yüzyılda yayılmaya başlamış ve salgının tepe noktasına yeni ulaşmıştır. Büyük bir salgınla karşılaşan bu ülkelerde yoksulluk, tüberküloz kontrol programlarının etkili uygulanamaması ve özellikle Afrika ve Güney Doğu Asya ülkelerindeki HIV/AIDS salgını hastalığın kontrol altına alınmasını güçleştirmiştir. Kötü tüberküloz kontrolüne bağlı olarak oraya çıkan ilaç direnci tüberküloz kontrolünü zorlaştıran önemli bir güncel sorun olarak özellikle düşük gelirli ülkelerde olmak üzere bütün insanlığın sağlığını etkilemiştir (3).

Sınırlı bölgelerde önem taşıyan Mikobakteriyum (M) bovis ve M. africanum dışında tüberküloz hastalığı esas olarak M. tuberculosis tarafından oluşturulmaktadır. M. africanum sadece bazı orta Afrika ülkelerinde hastalık etkeni olarak bildirilmişken, havayolu dışında esas olarak iyi kaynatılmamış veya pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin kullanımı ile bulaşan M. bovis enfeksiyonu özellikle gelişmiş ve orta gelişmiş ülkelerde bir sorun olarak görünmemektedir.

Tüberküloz esas olarak insandan insana solunum yolu ile yayılır. Bulaştırıcı olan tüberküloz şekilleri akciğer ve larinks tüberkülozudur. TB enfeksiyonu bulunmayan bir kişinin enfekte olma şansı yaşadığı toplumda bulunan bulaştırıcı hastaların sayısına, hastaların bulaştırıcılık sürelerine ve olgu ile temas edenlerin bu temaslarının süre ve şekline bağlıdır (4).

Toplumdaki hasta insidansı aynı olsa da nüfus yoğunluğu fazla olan toplumlarda sağlıklı kişilerin bulaştırıcı hasta ile temas olasılığı artar, öte yandan ailedeki kişi sayısı azaldıkça temas riski azalır. Sıcak iklim koşullarının olduğu yerlerde kişiler daha fazla oda dışı aktivitelerde buldukları ve güneş ışığındaki ultraviyole ile basiller hızla öldükleri için kişilerin basil ile karşılaşma şansları azalır. Soğuk iklimli yerlerde ise tersine uzun süre kapalı oda içi yaşam sürdürülmesi TB basili ile karşılaşma şansını da artıracaktır. Gerek yaş gerekse cinsiyet sosyal katılım derecesini etkileyebilecekleri için bulaştırıcı olguların veya olası temaslıların yaş ve cinsiyetleri de tüberküloz basili ile karşılaşma riskini değiştirir.

TB basili ile enfekte olma riski kişinin bulaştırıcı bir hasta ile karşılaşma süresine, hastanın bulaştırıcılığının derecesine ve kişinin bağışıklık sistemini etkileyen faktörlere bağlıdır. Tüberküloz hastası konuşması, öksürmesi, aksırması ve şarkı söylemesi sırasında bulaştırıcı özelliği olan damlacıklar üretir. Tüberkülozun bulaşması için uzun bir yakın temas gereklidir. Hastalığın bulaşmasından asıl sorumlu olan olgular balgam yayması pozitif olanlardır. Fakat bu yayma negatif olguların bulaştırıcı olmadıkları anlamına gelmemektedir. Bulaştırma riski kalabalık ve iyi havalanmayan yerlerde artmaktadır. Hapishanelerde ve bakımevlerinde kalanlarda tüberküloz riskinin arttığı gösterilmiştir (5,6). Kötü sosyo-ekonomik koşullarda yaşayanlar arasında enfeksiyon prevalansının yüksek olduğu yüzyılın başındaki çalışmalarla net olarak ortaya konulmuştur (7). Tütün kullanımının da tüberküloz enfeksiyon riskini anlamlı şekilde artırdığı gösterilmiştir (8).

M. tuberculosis ile enfeksiyondan sonra ömür boyunca hastalık gelişme riskinin %10 dolayında olduğu bilinmektedir. Erişkinlerde ortaya çıkan tüberküloz hastalığında olguların %50'si yayma pozitif akciğer tüberkülozudur ve toplumlarda tüberküloz enfeksiyonunun yayılmasından da esas olarak bu olgular sorumludur. Enfeksiyondan sonra hastalık esas olarak üç olası mekanizmadan birisi ile gelişmektedir. Bunlardan birincisi primer enfeksiyonun ilerlemesi, diğeri endojen reaktivasyon, son mekanizma ise eksojen olarak yeniden enfekte olmaya bağlı hastalık gelişmesidir. Daha önceden enfekte olmanın kişileri enfeksiyondan %40 oranında koruduğu hesaplanmıştır (9). Son yıllara kadar erişkinlerde görülen tüberküloz hastalığının çok büyük oranda endojen reaktivasyon yolu ile gerçekleştiği düşünülmekteydi. Fakat DNA parmak izi çalışmalarının geliştirilmesi M. tuberculosis suşlarının tanınmasını sağlamış ve bu teknikler ile yapılan araştırmalar bu düşüncenin değişimine yol aç-

miştir. Son yıllarda gerek yüksek insidanslı gerekse orta-düşük insidanslı ülkelerde reenfeksiyon yoluyla hastalanma sıklığının önemli bir oranda olduğu gösterilmiştir (10,11).

Primer enfeksiyonun ilerlemesi sonucu görülen hastalık çocuklarda görülen tüberkülozun en sık şeklidir. Hastalık en sık olarak enfeksiyonu takip eden iki yıl içinde görülmektedir. Yenidoğan ve erken çocukluk çağında geçirilen enfeksiyonları takip eden aylar içinde miliyer tüberküloz ve menenjit tüberküloz gibi ağır tüberküloz şekilleri ortaya çıkabilir. Primer enfeksiyonu takip eden çocukluk çağı tüberkülozu büyük oranda bulaştırıcı olmadığından toplumlarda enfeksiyonun yayılması açısından önemli bir kaynak oluşturmaz. Enfekte olan bir kişide hastalık gelişip gelişmemesi yönünde etkili olan çeşitli risk faktörleri ortaya konulmuştur. Enfeksiyonu takip eden sürede hastalık en fazla ilk iki yıl içinde görülmekte bunu takip eden yıllar içinde hastalanma riski giderek azalmaktadır. Düşük gelirli ülkelerde tüberküloz insidansı 1-4 yaşları ve erken erişkinlik dönemi olmak üzere iki yaş döneminde pik yapmaktadır. 10 yaş civarındaki çocuklarda ise risk düşüktür. Gelişmiş ülkelerde ise yaşa özgü hastalık insidansının yaşlı kişilerde arttığı bilinmektedir. Toplumda enfeksiyon riski azaldıkça bebekler ve çocukların enfekte ve dolayısıyla hasta olma şansları giderek azalacak hastalık daha çok eskiden enfekte olmuş yaşlılarda oluşan reaktivasyon şeklinde ortaya çıkmaya başlayacaktır. Bu nedenle bir toplumda yaşa özgü hastalık insidansının en yüksek olduğu dilimin giderek ileri yaş grubuna doğru kayması tüberküloz kontrolünün iyiye gittiği yönünde dolaylı bir gösterge olarak kabul edilebilir (12).

Tedavi edilmeyen tüberküloz hastalarının sıklıkla öldüğü bilinmektedir. İlaç tedavisi öncesi yapılan çalışmalarda tedavi edilmeyen tüberküloz olgularının beş yıl içinde %50 oranında öldüğü görülmüştür (13,14). Sanatoryumlara yatan daha ağır hastalarda ölüm oranları %80'e varmaktadır. Ölümlerin çoğu menenjit, miliyer, perikardit gibi ağır TB formlarından meydana gelmektedir. Tüberküloza bağlı ölümlerin en sık sebebi akciğer tüberkülozu, özellikle de yayma pozitif olgulardır (15). Modern tüberküloz kemoterapisinin gelişmesi ile bu oranlar radikal olarak değişmiştir. Tüberkülozlu hastalarda hastalığın gidişini belirleyen en önemli faktör tedavinin yeterli ve düzenli yapılmasıdır (16).

Dünyada Tüberküloz

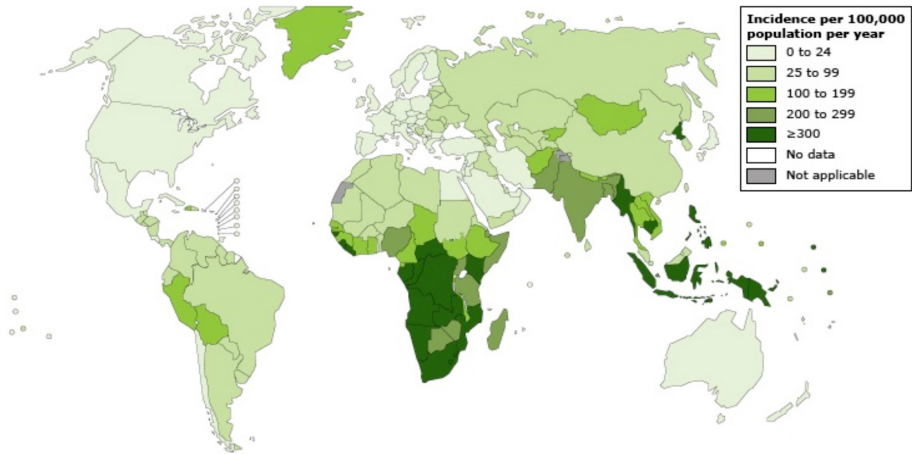
2017 yılında 1.7 milyardan fazla insanın (dünya nüfusunun yaklaşık yüzde 25'inin) M. tuberculosis ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (17). Küresel tüberküloz insidansı 2003'te doruğa çıkmıştır ve yavaş yavaş azalmaktadır (3).

DSÖ'ne göre 2017 yılında 10 milyon kişide TB hastalığı gelişmiş (5.8 milyon erkek, 3.2 milyon kadın, ve 1 milyon çocuk), ve HIV negatif tüberkülozlu 1.3 milyon kişide, HIV pozitif olan 300.000 kişide ölüm gerçekleşmiştir (3). Yoksulluk, HIV ve ilaç direnci, yeniden canlanan küresel TB salgınına büyük katkıda bulunmaktadır (18,19). TB vakalarının yaklaşık yüzde 95'i gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir.

Her ülke ve yaş grubundan vaka olmakla birlikte, olguların %90'dan fazlası 15 yaş üstünde, %9'u HIV pozitif (%72'si Afrika'dan), üçte ikisi de şu 8 ülkededir; Hindistan (%27), Çin (%9), Endonezya (%8), Filipinler (%6), Pakistan (%5), Nijerya (%4), Bangladeş (%4) ve Güney Afrika (%3). Olguların yalnızca %6'sı DSÖ Avrupa bölgesi (%3) ve DSÖ Amerika (%3) bölgesindedir (3).

TB epidemiyolojisi büyük ölçüde dünya çapında değişmektedir (**Şekil 1**) (3). Güney Afrika, Hindistan, Güneydoğu Asya ve Mikronezya adalarında en yüksek oranlar (100.000 de 100 veya daha yüksek), hatta birkaç ülkede (Mozambik, Filipinler, Güney Afrika) 500'ün üstünde gözlemlenmiştir. Çin, Orta ve Güney Amerika, Doğu Avrupa ve Kuzey Afrika'da orta dereceli tüberküloz oranları (100.000'de 26 ila 100 vaka) ortaya çıkar. Amerika Birleşik Devletleri, Batı Avrupa, Kanada, Japonya ve Avustralya'da düşük oranlar (her 100.000 kişi için 25'ten hatta 10'dan az vaka) meydana gelir.

İlaça dirençli TB büyük bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir. 2017 yılında 558000 kişide birinci seride en etkili ilaç olan; rifampisine dirençli TB (RD-TB) gelişmiştir, bunların %82'si çok ilaca dirençlidir (ÇİD). Üç ülke dünyadaki ÇİD/RD-TB olgularının yarısını barındırmaktadır; Hindistan (%24), Çin (%13), Rusya (%10).



Şekil 1: Ülkeler arası tahmini tb insidans oranları, 2017 (Global Tüberküloz Raporu 2018, DSÖ) (3).

Yeni TB olgularının %3.5'i, geçmişte tedavi edilenlerin %18'inde ÇİD/RD-TB mevcuttur. En yüksek oran eskiden Sovyetler Birliğine bağlı olan ülkelerdedir. 2017'deki ÇİD-TB olgularının %8.5'inde yaygın ilaç direnci (YİD-TB) olduğu tahmin edilmektedir (3).

Uzun süren ihmalden sonra, DSÖ'nün, TB'yi önemli bir küresel sağlık sorunu olarak kabul ettiği 1991 yılında, TB'yi kontrol altına almak için küresel çabalar yeniden canlandı (20). Beş maddeden oluşan doğrudan gözetimli tedavi stratejisi (DGTS) DSÖ tarafından 1990'ların ortalarında geliştirilmiştir (21,22):

- Hükümetin politik kararlılığı
- Semptomatik hastalar arasında olgu tespiti
- Uygun vaka yönetimi koşulları altında tüm balgam yayma pozitif vakalar için standartlaştırılmış gözetimli tedavi uygulama
- Ücretsiz, kesintisiz ilaç temini
- Standart kayıt ve raporlama sistemi ile hastaların tedavi sonuçlarının ve TB kontrol programının değerlendirilmesi.

DGTS çerçevesi daha sonra 184 ülkede uygulanmış ve bu değişiklik, ulusal TB programlarının kalitesini ve erişimini büyük ölçüde geliştirmiştir. 2012 yılına kadar, dünya çapında DGTS programlarında tedavi edilen TB hastalarının yüzde 83'ünden fazlası iyileşme göstermiştir (3).

TB Durdurma (Stop TB) başlıklı yeni bir plan 2006–2015 yılları arasında DSÖ ve ortakları tarafından geliştirilmiştir (23,24). DGTS'un orijinal unsurlarının geliştirilmesine ek olarak (teşhis doğruluğu ve hasta merkezli tedaviye daha güçlü odaklanma ile), aşağıdaki ek kontrol bileşenleri dahil edilmiştir:

- Kaliteli DGTS'yi yaygınlaştırmak ve güçlendirmek
- TB ve HIV / AIDS programları tarafından ortaklaşa yürütülen işbirliği faaliyetleri
- ÇİD-TB'yi yönetmek için yeni tedavi stratejileri
- Tanı ve tedaviye adil erişimin yaygınlaştırılması için ulusal TB programı uygulamasında tüm ilgili ortakların katılımı için yeni toplumsal yaklaşımlar
- Ulusal TB programının uygulanmasına yönelik engelleri gidermek için sağlık sistemi güçlendirilmesi
- Uygun maliyetli ve kalite güvenceli birinci ve ikinci basamak ilaçlara küresel erişimi iyileştirmek için Global İlaç Tesisi ve Yeşil Işık Komitesi (25)
- Daha iyi TB tanısı, önleme ve tedavi araçları geliştirmek için yoğunlaştırılmış araştırmalar

Global TB yükünde azalma sağlamak için 2006-2015 yılları arasındaki hedefler;

1. ÇİD-TB ile enfekte hasta sayısını azaltmak,
2. HIV testi uygulanan TB hasta sayısını arttırmak,
3. Antiretroviral tedaviye alınan HIV enfekte tb hasta sayısını arttırmak,
4. Latent tb enfeksiyonu için tedavi verilen HIV enfekte kişi sayısını arttırmak olarak sayılabilir.

Bu hedeflere ulaşmanın bir zorluğu, 1990'larda bazı bölgelerde meydana gelen dramatik TB artışı olmuştur. Afrika'daki, bu yeniden artış büyük ölçüde HIV epidemisine ve sağlık hizmetlerine erişimin yetersiz olmasına bağlanmıştır (26). Doğu Avrupa'daki artış ise yaygın ekonomik gerileme, sağlık hizmetleri ve yaşam koşullarındaki kötüleşme, alkolizm ve ÇİD suşlarının ortaya çıkmasına atfedilmiştir (27).

DSÖ, TB salgınını kontrol için, TB enfeksiyonunun büyük küresel yükünü ele alan programların gerekeceğinin farkındadır ve latent TB enfeksiyonu (LTBI) yönetimine 2015 yılında tanımlamalar getirmiştir (28). Büyük ölçüde orta ve yüksek gelirli ülkeleri hedefleyen bu öneriler; temaslı vakaları, HIV enfekte kişileri, anti-TNF tedavisi başlanacakları, diyaliz uygulananları, organ veya hematolojik nakil için hazırlık yapılanları veya silikozisli bireyleri kapsamaktadır.

2015 yılında TB insidansını tersine çevirme hedefine ulaşılmıştır. Bu oran, TB insidansının 2006 yılından başlayarak her yıl yüzde 1.5 ila 2 arasında bir oranda düşmesiyle ortaya çıkmıştır (3). Küresel olarak, TB mortalite oranı 1990'dan bu yana yüzde 45 oranında azalmıştır. Ancak TB insidansı ve mortalitesindeki yavaş düşüş hızlanmadığı takdirde, TB yıllarca önemli bir morbidite ve mortalite kaynağı olmaya devam edecektir.

Küresel çabalar, etkili tanı ve tedavi ile 2000'den beri tahmini olarak 54 milyon hayat kurtardı. 2000 yılında hastalıktan ölen kişilerin oranı %23 iken, 2017 yılında %16'ya düştü. Geçen yıl daha az insan hastalığa yakalandı ve geçtiğimiz yıl TB'den daha az insan öldü, ancak bunlar 2030'da TB'yi bitirmek için halen yeterli düzeyde değildir. 21. yüzyılda milyonlarca insanın bu önlenilebilir ve iyileştirilebilir hastalıktan hayatlarını kaybetmesi de kabul edilemez bir durumdur ve bu durum sonlandırılmalıdır.

Bu nedenle, 2016-2030 arasında Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri kapsamında yeni TB hedefleri oluşturulmuştur. Yeni hedefler DSÖ tarafından End TB Stratejisi olarak ele alınmakta ve 2030 yılı itibarıyla TB ölümlerinde yüzde 90'lık ve insidansında ise yüzde 80'lik bir azalma hedeflenmektedir. Bu hedeflerin başarılması, TB insidansındaki azalmanın yüzde 1.5 ila 2.0 oranından yüzde 15'lik bir düşüşe kadar hızlanmasını gerektirecektir. Böyle bir düşüş, 2050 yılında TB insidansını <1/1.000.000

vaka sayısına kadar azaltabilir. Bu hedefin başarılması, tanıda, hastalık tedavisinin tamamlanmasında ve latent enfeksiyon tanı ve tedavisinde gelişmelerle olacaktır.

TB hastalığı olan hastaların yaklaşık yüzde 36'sı teşhis edilmemiştir. "Kayıp vakaların" neredeyse yarısı Endonezya, Hindistan ve Nijerya'da yer almaktadır (3). Tedavi başarı oranlarına ilişkin veriler benzer coğrafyaları takip etmektedir, ancak bu oranlar yalnızca tedavi gören hastaların oranını yansıtmaktadır. Bazen bu hastaların etkili bir tedaviyi tamamlayıp tamamlamadığı belirsizdir. Batı Pasifik ve Doğu Akdeniz en büyük başarıya sahiptir (yüzde 91 ila 92); diğer bölgeler daha az iyi sonuç vermiştir (yüzde 75 ila 82). Başarı, kısmen Afrika'daki HIV enfeksiyonu prevalansı ve Doğu Avrupa'da ilaç direnci ile ilgilidir.

2016 yılında, yeni ve nüks vakaların tedavi başarı oranı %82, yeni ve nüks HIV-TB vakaların tedavi başarı oranı %77, RD TB/ÇİD TB vakaların tedavi başarı oranı %55 olarak saptandı.

2000 ile 2017 yılları karşılaştırıldığında HIV negatif hastalarda TB ölümleri %29, HIV pozitiflerde ise %44 azaldı. Ancak her 3 HIV hastasının birinin ölüm nedeni hala TB olmaya devam ediyor (3).

AMERİKA BİRLEŞİK DEVLETLERİNDE- ABD'de birkaç on yıl boyunca TB insidansında belirgin bir düşüşün ardından, insidans 1985 ile 1992 arasında artmıştır (29,30). 1992'den beri, TB oranında önemli bir düşüş olmuştur ve 2014 yılında, 100.000'de 2.9'a düşmüştür (31). 2017 yılında, 100.000'de 2.8 olmuştur. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tüberküloz vakalarının büyük bir çoğunluğu, endemik tüberküloz oranının yüksek olduğu ülkelerden göç eden yabancı doğumlu bireylerde ortaya çıkmaktadır (2017'de ABD'de tüberkülozlu olguların yüzde 70'i bu gruptan; bu gruptaki vaka oranı 100.000'de 14.6'dır) (32). Bu vakaların yaklaşık yarısı Amerika Birleşik Devletleri'nde ≤ 5 yıl boyunca ikamet eden bireylerde görülür (33). Bu vakaların çoğunun, topluluklar içinde bulaşma yerine, latent enfeksiyonun reaktivasyonundan kaynaklandığını göstermiştir (34). Bu nedenle, latent enfeksiyonun taranması ve tedavisi yabancı doğan bireyler arasında yararlı bir önleme aracı olabilir.

Endemik TB'li ülkelerden bireylerin artan seyahat ve göçü, TB kontrolüne yeni zorluklar getirmektedir. 2000 yılında, ABD'de latent TB'li 11 milyon kişinin yaşadığı tahmin edilmektedir (35). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yabancı doğumlu bireylerde TB vakalarının çoğunluğunu oluşturan ülkeler Meksika, Filipinler, Vietnam, Hindistan, Çin, Dominik Cumhuriyeti ve Haiti'dir. ABD'de vakaların en fazla sayıda olduğu eyaletler, Kaliforniya, New York, New Jersey, Teksas ve Florida'dır (36). Amerika Birleşik Devletleri Ulusal TB Sürveyans Sistemi verilerine göre, 2016'da TB hastalarının yüzde 5.6'sının HIV enfeksiyonu olduğu bilinmekteydi; ABD'de TB hastalarının yüzde 86'sından fazlasına HIV testi yapılmıştı (32).

Türkiyede Tüberküloz

Prof. Dr. Tefvik Sağlam tarafından yapılan tahminlere göre, Birinci Dünya Savaşı döneminde nüfus 12 milyon iken 240.000 tüberkülozlu olduğu ve yılda 24.000 kişinin öldüğü; İkinci Dünya Savaşı sonrasında ise nüfus 20 milyon iken 300.000 tüberkülozlu olduğu ve yılda 40.000 kişinin bu hastalıktan öldüğü belirtilmiştir. Nusret Karasu o dönemdeki verileri analiz ederek, 1950'li yıllarda 100.000 nüfusta 300–370 kaviteli ve 550–910 aktif verem hastalığı olduğunu tahmin etmiştir. 20 milyon nüfus üzerinden hesaplandığında 60–74 bin kaviteli; 110–182 bin aktif tüberkülozlu var olduğu tahmin edilmiştir (37). Ülkemizde 1950 yılı için yapılan tahmin yaklaşık 280.000–300.000 olgudur (38).

Dispanser kayıtlarına göre 1963 yılında bir yılda 52.595 hasta saptanmıştır ve bu yüzbinde 177'lik bir olgu hızına karşılık gelmektedir. Olgu hızları 1975–1980 arasında ilk önemli düşüşünü yapmış 1984–1987 arasında ikinci artışı görülmüştür. Daha sonraki düşüşler ile 2000 yılından itibaren 100 binde 30'un altına inmiştir. İlk önemli düşüşün olduğu 1973 ile 1974 yılı arasındaki değişim en dikkat çekici olanıdır. Burada bir yılda hasta sayısı 32.786'dan 22.033'e, olgu hızı da 100 binde 86.1'den 56.4'e düşmüştür. Olgu hızındaki bu %34.5'lük düşüşün bir nedeni, Verem Savaşı Genel Müdürlüğü'nün sahaya uzman hekimleri göndererek kayıtları incelemesidir. Bakteriyolojik tanı oranının düşük olduğu o yıllarda, radyolojik olarak birçok hastaya yanlış tanılar konulduğu ve uzman hekimlerce birçok hastanın kayıtlardan TB olmadığı için çıkarıldığı bilinmektedir (39).

Tüberküloz hasta verileri 2005 yılından önce, verem savaşı dispanserlerinden aylık toplam istatistikler olarak gönderilmekte, Verem Savaş Dairesi (VSD) Başkanlığınca il ve ülke düzeyinde istatistikler hesaplanmaktaydı. Ülkemizde 2006 yılında uygulanmaya başlanan Doğrudan Gözetimli Tedavi Stratejisi kapsamında 2005 yılından itibaren dispanserlere kayıtlı her bir hastanın verisi bireysel olarak toplanmaya ve analiz edilerek raporlanmaya başlanmıştır. Tüberküloz hastalarının tanı ve tedavileri uzun süreli programlar dahilinde yürütüldüğü için 2018 raporunda 2017 yılı faaliyetleri, 2016 yılı tüberküloz hasta verileri, 2015 yılı tüberküloz hastalarının tedavi sonuçları ve 2014 yılı ÇİD-TB hastalarının ikinci yıl tedavi sonuçları sunulmuştur.

Türkiye, DSÖ Avrupa Bölgesinde yer almaktadır. Dünya geneli ve DSÖ bölgelerine göre, TB hastalık yükü ile ilgili veriler **Tablo 1**'de görülmektedir. Küresel Tüberküloz 2017 Raporunda Türkiye'nin 2016 yılı tahmini insidans hızı yüz binde 18 ve tahmini mortalite hızı yüz binde 0.62 olarak verilmiştir (40).

Türkiye'nin, 2015 yılı yeni+nüks olgularda tedavi başarısı %87 ve önceden tedavi görmüş olgularda tedavi başarısı %46'dır. Dünya geneli ve DSÖ bölgelerine göre tedavi sonuçları ile ilgili veriler **Tablo 2**'de görülmektedir (40).

Tablo 1: DSÖ bölgelerine göre tahmini TB hastalık yükü, 2016 (Yüz bin nüfusta)* (40)

BÖLGE	Tahmini İnsidans (100.000'de)	Tahmini Mortalite (100.000'de)
Afrika Bölgesi	254	72
Güney Doğu Asya Bölgesi	240	35
Doğu Akdeniz Bölgesi	114	13
Batı Pasifik Bölgesi	95	5.7
Avrupa Bölgesi	32	3.4
** TÜRKİYE	18	0.62
Amerika Bölgesi	27	2.3
DÜNYA GENELİ	140	22

**Hızlar, nokta tahmin değerlerini göstermektedir. **Türkiye, DSÖ Avrupa Bölgesinde yer almaktadır.*

Tablo 2: DSÖ bölgelerine göre tedavi başarısı oranları, 2016* (40)

BÖLGE	Yeni+Nüks Olgularda Tedavi Başarısı (%)	Önceden Tedavi Görmüş Olgularda Tedavi Başarısı (%) **
Afrika Bölgesi	83	75
Güney Doğu Asya Bölgesi	78	69
Doğu Akdeniz Bölgesi	91	80
Batı Pasifik Bölgesi	92	79
Avrupa Bölgesi	77	61
***TÜRKİYE	87	46
Amerika Bölgesi	76	48
DÜNYA GENELİ	83	69

Tedavi başarısı: Kür ve tedavi tamamlamanın toplamıdır. **Önceden tedavi görmüş olgular: Tedavi başarısızlığından gelen ve tedaviyi terkten dönen olgulardır. *Türkiye, DSÖ Avrupa Bölgesinde yer almaktadır.*

Türkiye ÇİD-TB açısından yüksek hastalık yüküne sahip 27 ülke arasında değildir. Türkiye'de yeni tüberküloz olgularında RD/ÇİDTB oranı %0–2.9 aralığında, önceden tedavi görmüş tüberküloz olgularında RD/ÇİD-TB oranı ise %12–29 aralığında verilmiştir (3).

Toplam 12.417 tüberküloz hastası 2016 yılında verem savaşı dispanserleri kayıtlarına girmiştir. Toplam olgu hızı yüz binde 16.2'den yüz binde 15.6'ya (-%4.) düşüş göstermiştir (**Tablo 3**) (40).

Tablo 3: Yeni, Önceden tedavi görmüş ve toplam TB olgu sayıları, olgu hızları ve olgu hızlarındaki yıllık değişim, 2005–2016, (40)

YIL	Yeni olgular			Önceden tedavi görmüş olgular			Toplam olgular		
	Yeni olgu sayısı	Yeni olgu hızı (100.000'de)	Olgu hızındaki yıllık değişim (%)	Önceden tedavi görmüş olgu sayısı	Önceden tedavi görmüş olgu hızı (100.000'de)	Olgu hızındaki yıllık değişim, %	Toplam olgu sayısı	Toplam olgu hızı (100.000'de)	Olgu hızındaki yıllık değişim (%)
2005	18.753	26.0	–	1.782	2.5	–	20.535	28.5	–
2006	18.544	25.4	-2,3	1.982	2.7	9.8	20.526	28.1	-1.3
2014	12.253	15.8	-2,1	1.125	1.4	5.0	13.378	17.2	-1.6
2015	11.803	15.0	-5,0	969	1.2	-15.0	12.772	16.2	-5.8
2016	11.442	14.3	-4,4	975	1.2	-0.7	12.417	15.6	-4.1

*Not: Hesaplamalarda 2005 ve 2006 yıllarında TÜİK'in nüfus projeksiyonları, 2007 yılından itibaren adrese dayalı nüfuslar kullanılmıştır. Olgu hızı: Olgu sayısı / Nüfus x 100.000
Olgu hızındaki yıllık değişim: (O yılın olgu hızı-Bir önceki yılın olgu hızı) / Bir önceki yılın olgu hızı x 100.*

Tablo 4: Toplam TB olgularında 2005–2016 yılları arasında yaş gruplarına göre olgu hızındaki değişim (40)

Yıllar	Yaş grubu															
	0-4		5-14		15-24		25-34		35-44		45-54		55-64		65 ve +	
	OH	D (%)	OH	D (%)	OH	D (%)	OH	D (%)	OH	D (%)	OH	D (%)	OH	D (%)	OH	D (%)
2005	4.4		6.8		38.6		34.3		32.8		39.0		42.6		46.1	
2016	3.2	-27.0	3.4	-50.2	15.0	-61.2	16.3	-52.4	15.0	-54.4	20.0	-48.7	26.4	-38.1	33.3	-27.7

OH: Olgu Hızı (Yüz binde); D: Değişim.

Hastaların 7.132'si (%57.4) erkek, 5.285'si (%42.6) kadındır. Erkek/kadın oranı 1.3'tür. Olgu hızı erkeklerde yüz binde 17.8 ve kadınlarda yüz binde 13.3'tür.

Olgu hızının yaş gruplarına dağılımı incelendiğinde, 15–24 yaş grubundan başlayarak yükseldiği, 65 ve üzeri yaşlarda en yüksek düzeye (yüz binde 33.3) ulaştığı görülmektedir (**Tablo 4**) (40).

Toplam 12.417 hastada yeni olguların oranı %92.1 (11.442) iken önceden tedavi görmüş olguların oranı %7.9'dur (975). Önceden tedavi görmüş olguların toplam hasta içindeki oranları; %6.0 (744) nüks, %1.3 (167) tedaviyi terkten dönen, %0.5 (62) tedavi başarısızlığından gelen ve %0.02 (2) kronik olgudur (40).

Hastaların %61.3'ü (7.616) akciğer tutulumu, %33.6'sı (4.169) akciğer dışı organ tutulumu, %5.1'i (632) hem akciğer hem de akciğer dışı tutulum göstermiştir. Akciğer dışı TB tespit edilen toplam 4.801 hastanın (4.169+32) %42.3'ü (2.033) erkek, %57.7'si (2.768) kadındır (**Tablo 5**). Akciğer dışı organ tüberkülozu olgula-

Tablo 5: Toplam TB olgularında cinsiyete göre hastalığın tutulum yerinin dağılımı, 2016 (40)

Cinsiyet	Hastalığın yeri						Toplam
	Akciğer		AC Dışı		Akciğer + AC Dışı		
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Erkek	5.099	71.5	1.679	23.5	354	5.0	7.132
Kadın	2.517	47.6	2.490	47.1	278	5.3	5.285
TOPLAM	7.616	61.3	4.169	33.6	632	5.1	12.417

Yüzdeler satır yüzdesidir.

rında en sık ekstratorasik lenf bezleri (%27.8) ve plevra (%23.4) tutulumu olduğu tespit edilmiştir (40).

2016 yılında akciğer tüberkülozu olan 8.248 hastada yapılan bakteriyolojik tetkikler incelendiğinde; mikroskopi yapılma oranı %93.5 (7.713), mikroskopi yapılanlar içinde mikroskopi pozitiflik oranı %59.8 (4.610); kültür yapılma oranı %87.1 (7.181), kültür yapılanlar içinde kültür pozitiflik oranı %81.5 (5.855); kültür pozitif olgularda ilaç duyarlılık testi yapılma oranı ise %96.0 (5.620) bulunmuştur. İlaç duyarlılık testi yapılan toplam 6037 hastanın (5.620 AC+ 417 AC dışı) sonuçları incelendiğinde; %19.2'sinde (1.161/6.037) en az bir ilaca direnç saptanmıştır. En yüksek oranda direncin %11.9 (720/6.037) ile izoniyazide karşı geliştiği görülmüştür. İzoniyazid ve rifampisin için (her ikisine) ilaç duyarlılık testi yapılan 6028 olgunun 200'ünün (%3.3) çok ilaca dirençli (ÇİD- TB) olduğu tespit edilmiştir. İDT yapılanlarda ÇİD-TB oranı yeni olgularda %2.1 (115) iken, önceden tedavi görmüş olgularda %14.2 (85) olarak saptanmıştır. ÇİD-TB olgularından 9'ü YİD-TB'dir (4 yeni olgu, 5 önceden tedavi görmüş olgu). YİD-TB olgularının biri Türkiye doğumlu, 8'i yabancı ülke doğumludur (40).

Türkiye'de 2016 yılında kayıtlara giren 12.417 TB olgusundan 8.704'sına (%70.1) HIV testi yapılmıştır. Yeni ve nüks olgularda test yapılan hasta sayısı 8.549'dur. Küresel Tüberküloz 2017 Raporunda Türkiye'de 2016 yılında HIV durumu bilinen yeni ve nüks TB hasta oranı %50–74 aralığında verilmiştir.

Türkiye'de 2016 yılında kayıtlara giren 12.417 TB olgusundan 60'ının (%0.48) HIV (+) olduğu tespit edilmiştir. Küresel Tüberküloz 2017 Raporunda Türkiye'nin 2016 yılı yeni ve nüks TB olgularında HIV prevalansı %0–4.9 aralığında verilmiştir.

Toplam 12.417 TB olgusundan 60'ının HIV (+) olduğu tespit edilmiştir. Verem savaşı dispanserlerinde 2016 yılında kayıt altına alınan yabancı ülke doğumlu hastaların sayısı 904 olup bunların %56.2'i (508) Suriye doğumludur. Yabancı ülke

doğumlu hastaların %86.1'i (778) Asya, %8.1'i (73) Avrupa, %5.7'si (52) Afrika ve %0.1'i (1) Amerika kıtası ülkelerindedir (40).

Tedavi sonuçları: Verem savaşı dispanserlerine 2015 yılında kaydedilen 12.772 hastadan 29'unun (yeni olgularda 24 kişi, önceden tedavi görmüşlerde 5 kişi) daha sonraki incelemelerde TB olmadığı anlaşılmıştır. Bu nedenle tedavi sonuçları 12.743 hasta (11.779 yeni + 964 önceden tedavi görmüş) üzerinden verilmiştir. Hastaların, tedavi başlangıcından 12 ay sonraki tedavi sonuçları bireysel olarak toplanarak raporlanmıştır.

Toplam tüberküloz olgularında tedavi başarısı %85.0 (10.832/12.743); yeni olgularda %86.6 (10.203/11.779), önceden tedavi görmüş olgularda %65.2 (629/964) olarak tespit edilmiştir. Ölüm oranı; tüm olgularda %5.7 (723), yeni olgularda %5.6 (666) ve önceden tedavi görmüş olgularda %5.9 (57) olarak saptanmıştır (40).

2014 yılı ÇİD-TB olgularınının 2. yıl (24. ay) tedavi sonuçları değerlendirilmiş olup tedavi başarısı %63.6 (161/253)'tür (40).

TB Daire Başkanlığından alınan son verilerde ise:

- 2017 yılında TB tanısı alan toplam hasta sayısı 12.046, bunlardan yeni olgular %92.2, önceden tedavi görmüş olgular %7.8; kadınlar %42.3, erkekler %57.7; akciğer tutulumu olanlar %66.1, sadece akciğer dışı organ tutulumu olanlar %33.9'dur.
- Ülkemizde kayıtlı tüberküloz insidansında, son 10 yıldır yıllık ortalama %5 düşüş görülmektedir. 2005 yılında toplam 20.535 hasta kayıt edilmiş ve insidans yüz binde 29.4 iken 2017 yılında insidans yüz binde 14.6'dır (41).

Sonuç olarak; halen Dünyada ve Türkiye'de TB hastası tanı almaktadır. Bu hastaların tanısı ve tedavisi verem savaşının en önemli bileşenidir. Tanının erken ve bakteriyolojik yöntemle konulması; tedavinin standart rejimle yeterli süre ve gözetimle yapılması, hastaların ve tedavi sonuçlarının kaydedilip raporlanması, incelenmesi gereklidir. TB epidemiyolojisi; toplumdaki TB problemlerinin durumunun ortaya konmasını sağlar ve böylece sorunların çözümü için de yol gösterici olur.

KAYNAKLAR

1. Bilgiç H, Gümüş S. Tüberküloz epidemiyolojisi. In: Özlü T, Metintaş M, editors. *Solunum Sistemi ve Hastalıkları*. İstanbul: Medikal Yayıncılık; 2010. p. 991-1000.
2. Öner C, Çatak B. Birinci basamakta tüberküloz kontrolü: Mevcut durum ve öneriler. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care*: 2014; 8: 1-5.
3. *Global tuberculosis report 2018*. Geneva: World Health Organization; 2018 (WHO/CDS/TB/2018.20). Available at: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js23553en/>. Ac-

- cessed Feb 24, 2020.
4. Morrison J, Pai M, Hopewell CP. Tuberculosis and latent tuberculosis infection in close contacts of people with pulmonary tuberculosis in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 359-68.
 5. Stead WW. Tuberculosis among elderly persons: an outbreak in a nursing home. *Ann Intern Med* 1981; 94: 606-10.
 6. den Boon S, van Lill SW, Borgdorff MW, Verver S, Bateman ED, Lombard CJ, et al. Association between smoking and tuberculosis infection: a population survey in a high tuberculosis incidence area. *Thorax* 2005; 60: 555-7.
 7. Rieder HL. *Epidemiologic Basis of Tuberculosis*. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Paris: 1999.
 8. Bates MN, Khalakdina A, Pai M, Chang L, Lessa F, Smith KR. Risk of Tuberculosis from exposure to Tobacco Smoke. A systematic Review and Meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007; 167: 335-42.
 9. Vynnycky E, Fine PEM. The natural history of tuberculosis: the implications of age-dependent risk of disease and the role of reinfection. *Epidemiol Infect* 1997; 119: 183-201.
 10. Caminero JA, Pena MJ, Campos-Herrero MI, Rodríguez JC, Afonso O, Martin C, et al. Exogenous reinfection with tuberculosis on a European island with a moderate incidence of disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 717-20.
 11. Verver S, Warren RM, Beyers N, Richardson M, van der Spuy GD, Borgdorff MW, et al. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1430-5.
 12. Kılıçaslan Z. Tüberküloz Epidemiyolojisi ve Dünyada Tüberküloz. In: Özkara Ş, Kılıçaslan Z, editors. *Toraks Kitapları Tüberküloz*. İstanbul: AVES Yayıncılık; 2010. p. 25-35.
 13. Drolet GJ. Present trends of case fatality rates in tuberculosis. *Am Rev Tuber* 1938; 37: 125-51.
 14. Lindhardt M. The statistics of pulmonary Tuberculosis in Denmark, 1925-1934. Copenhagen. Denmark. E. Munksgaard, 1939. *JAMA* 1939; 113: 2447.
 15. National Tuberculosis Institute. Tuberculosis in a rural population of South India: a five year epidemiological study. *Bull World Health Organ* 1974; 51: 473-88.
 16. Gajalakshmi V, Peto R, Kanaka TS, Jha P. Smoking and mortality from tuberculosis and other diseases in India: retrospective study of 43000 adult male deaths and 35000 controls. *Lancet* 2003; 362: 507-15.
 17. Houben RM, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med* 2016; 13: e1002152.
 18. Corbett EL, Marston B, Churchyard GJ, De Cock KM. Tuberculosis in sub-Saharan Africa: opportunities, challenges, and change in the era of antiretroviral treatment. *Lancet* 2006; 367: 926.
 19. Wright A, Zignol M, Van Deun A, Falzon D, Gerdes SR, Feldman K, et al. Epidemiology of anti-tuberculosis drug resistance 2002-07: an updated analysis of the Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *Lancet* 2009; 373: 1861-73.
 20. WHO. Forty-fourth World Health Assembly. WHA44/1991/REC/1. Geneva: WHO; 1991. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/173858>. Accessed Feb 24, 2020.
 21. Raviglione MC, Pio A. Evolution of WHO policies for tuberculosis control, 1948-2001. *Lancet* 2002; 359: 775-80.
 22. WHO. WHO Tuberculosis Programme-Framework for Effective Tuberculosis Control. Available at: <http://www.who.int/tb/publications/1994/en/index.html>. Accessed Feb 24, 2020.
 23. Raviglione MC, Uplekar MW. WHO's new Stop TB Strategy. *Lancet* 2006; 367: 952-5.

24. Maher D, Dye C, Floyd K, Pantoja A, Lonnroth K, Reid A, et al. Planning to improve global health: the next decade of tuberculosis control. *Bull World Health Organ* 2007; 85: 341-7.
25. Matiru R, Ryan T. The Global Drug Facility: a unique, holistic and pioneering approach to drug procurement and management. *Bull World Health Organ* 2007; 85: 348-53.
26. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1009-21.
27. Walberg P, McKee M, Shkolnikov V, Chenet L, Leon DA. Economic change, crime, and mortality crisis in Russia: regional analysis. *BMJ* 1998; 317: 312-8.
28. World Health Organization. Latent TB Infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management, 2018. Available at: <https://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/>. Accessed Feb 24, 2020.
29. Burzynski J, Schluger NW. The epidemiology of tuberculosis in the United States. *Semin Respir Crit Care Med* 2008; 29: 492-8.
30. Khan K, Wang J, Hu W, Bierman A, Li Y, Gardam M. Tuberculosis infection in the United States: national trends over three decades. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 455-60.
31. Scott C, Kirking HL, Jeffries C, Price SF, Pratt R; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tuberculosis trends--United States, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64: 265-9.
32. Stewart RJ, Tsang CA, Pratt RH, Price SF, Langer AJ. Tuberculosis - United States, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67: 317-23.
33. Cain KP, Haley CA, Armstrong LR, Garman KN, Wells CD, Iademarco MF, et al. Tuberculosis among foreign-born persons in the United States: achieving tuberculosis elimination. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 75-9.
34. Geng E, Kreiswirth B, Driver C, Li J, Burzynski J, DellaLatta P, et al. Changes in the transmission of tuberculosis in New York City from 1990 to 1999. *N Engl J Med* 2002; 346: 1453-8.
35. Bennett DE, Courval JM, Onorato I, Agerton T, Gibson JD, Lambert L, et al. Prevalence of tuberculosis infection in the United States population: the national health and nutrition examination survey, 1999-2000. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 348-55.
36. Horsburgh CR, Moore M, Castro KG. Epidemiology of tuberculosis in the United States. In: Rom WN, Garay SM editors. *Tuberculosis*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p. 31.
37. Karasu N. Veremin yayılışında intan menbalarının ve organizmanın tesirleri. On birinci Milli Türk Tıp Kongresi 16-19 Ekim 1950.
38. Berthet E, Mochi A, Ashwin C, Cornet F. Eighteen months of antituberculosis fight in Turkey. Report of the Antituberculosis Training and Demonstration Center, İstanbul: 1952. p. 101.
39. Özkara Ş. Türkiye’de Tüberküloz Epidemiyolojisi. In: Özkara Ş, Kılıçaslan Z, editors. *Toraks Kitapları Tüberküloz*. İstanbul: AVES Yayıncılık; 2010. p. 36-47.
40. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı. Türkiye’de Verem Savaşı, 2018 Raporu, Ankara: Neyir Matbaacılık; 2018.
41. Sağlık Bakanlığı. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, Ankara: 2019.

Tüberküloz Mikrobiyolojisi ve İmmünpatogenezi

Can Biçmen

Giriş

Mycobacterium tuberculosis (MTB), dünya çapında yılda en az 1.5 milyon kişinin ölümüne yol açmaktadır (1). Çoğu olguda, tedavi edilebilir olmasına karşın gelişmekte olan bölgelerde sağlık hizmetlerine ulaşmada yaşanan zorluklar sorun oluşturmaktadır. Mikroorganizma, primer olarak solunum yoluyla bulaşan yavaş üreyen aside dirençli bir basildir. Birçok organda infeksiyon oluşturmaya karşın en sık pulmoner tüberküloz (TB) görülmektedir. Dünya popülasyonunun yaklaşık üçte birinin MTB ile infekte olduğu tahmin edilmektedir (1,2), fakat infeksiyon genelde aktif hastalığa yol açmamaktadır. İnfeksiyona karşı oluşan bağışık yanıt, genellikle patojeni ortadan kaldırmak yerine sınırlandırarak etki göstermektedir. Olasılıkla yeterli bir bağışık yanıtın başlatılamaması nedeniyle az oranda akut aktif TB oluşmaktadır. Çoğu MTB ile infekte birey asemptomatiktir ve aktif hastalık oluşmaz. Sıklıkla, bu latent klinik durum bireyin yaşamı boyunca devam etmektedir. Latent tüberküloz infeksiyonu (LTBI), aktif TB kliniğine ait herhangi bir bulgu olmaksızın MTB antijenlerine karşı kalıcı immün yanıt olarak tanımlanmaktadır. Bununla birlikte, bağışık yanıtın bozulmasıyla latent infeksiyonun reaktivasyonu sonrasında aktif TB oluşur. Çoğu aktif TB olgusunda, belirgin bir immün yetmezlik bulunmamasına karşın, HIV (Human Immunodeficiency Virus) infeksiyonu, kortikosteroid tedavisi, yaşlılık, alkol ve uyuşturucu bağımlılığı latent TB reaktivasyon potansiyelini arttırmaktadır (1–3).

Tüberküloz etkeni, *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi (MTBK; *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*, *M. caprae*,

M. pinnipedii, *M. suricattae*, *M. mungi* ve *M. orygis*), lipidden zengin kompleks hücre duvar yapısına sahip zorunlu aerob basil morfoljisinde bir bakteridir (4–6). Tüberküloz basili terimi, kompleksin diğer üyelerinin insanlarda çok daha nadir patojen olmaları nedeniyle, tüm TB olgularının yaklaşık %98’inde etken olan *M. tuberculosis* (MTB) ile neredeyse eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Hastalık insandan insana aerosol yoluyla bulaşmaktadır. Tüberküloz gibi aerosol yoluyla bulaşan hastalıklar genellikle sinsi ilerler, çünkü öksürme sonucu oluşan minik damlacıklar yalnızca üst solunum yolunun savunmasını atlatmakla kalmaz, aynı zamanda havada büyük parçacıklardan daha uzun süre kalırlar. Yüzeyleyen dezenfektanlarla temizlenmesi, yüzeylere yerleşen bakterilerin giderilmesinde ucuz ve etkili bir yol sağlarken, havanın temizlenmesi özel filtreler gerektirir ve pahalıdır. UV lambaları bazı yerlerde hava kaynaklı bakterilerin sayısını azaltmak için kullanılmaktadır. TB semptomları, ateş, öksürük (sıklıkla kanlı balgam), kilo kaybı ve halsizlik olarak karşımıza çıkmaktadır. İlerleyici, geri dönüşsüz akciğer hasarı oluşur ve bakteriler akciğerlerden kaçarak sistemik hastalığa yol açabilirler. MTB, kemikler, eklemler, karaciğer, dalak, gastrointestinal sistem ve beyin olmak üzere vücudun herhangi bir bölgesinde infeksiyon oluşturabilir (milier TB). Hastalığın sistemik formu çoğunlukla fatal seyreder. Tüberküloz normalde hızlı gelişen bir hastalık değildir. Hastanın sağlığında genellikle yıllar içerisinde bozulma oluşmakta ve sonunda ölümle sonuçlanabilmektedir. AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome)’li ve immünsüpre bireylerde, TB bazen aylar içerisinde ve çok daha ölümcül seyretebilmektedir (3,7,8).

Toprakta ve suda bulunan birçok mikobakteri türü (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. marinum*, v.b.) özellikle AIDS hastaları gibi ciddi şekilde immün sistemi baskılanmış insanlarda sistemik hastalığa neden olabilir (9). Farklı mikobakterilerin çeşitli konakçı türlerinde lezyonlara neden olma yeteneklerinde belirgin farklılıklar vardır. İnsanlar ve kobaylar, MTB infeksiyonuna karşı oldukça hassastır. MTB ve *M. bovis* insanlar için eşit derecede patojeniktir ve infeksiyonun yerine göre (solunum veya bağırsak) lezyon paterni değişmektedir (7,10). Bu bölüm, MTB’e odaklanmakla birlikte MTB’in özelliklerinin birçoğu ve bazı virülans faktörleri, cinsin diğer patojenik türlerinin çoğu tarafından paylaşılmaktadır.

TB patogenezi incelemek için çeşitli hayvan modelleri kullanılmıştır. Fareler, kobaylar, tavşanlar ve maymunlar MTB ile infekte olabilir. Maymunlardaki hastalık, insanlarda görülenlere en yakın olanıdır. MTB ile intranazal olarak infekte edilen tavşanların da insanlarda görülenlere benzer semptomları vardır. Bilinen bağırsık bozuklukları olan transgenik farelerde yapılan çalışmalar faydalı olmuştur ve gelecekteki araştırmaları TB’ye karşı konakçı savunmaları üzerine yoğunlaştırmıştır.

Mikobakterilerin Genel Özellikleri

Mycobacterium cinsi, yüksek G+C içerikli ve hücre duvarında mikolik asit bulunan bakterilerden oluşan Mycobacteriaceae ailesinde yer almaktadır. Moleküler tekniklerin geliştirilmesi ile birlikte günümüzde 200'den fazla mikobakteri türü tanımlanmıştır. Mikobakteri türleri neden olduğu hastalıklar göz önüne alındığında MTBK, *M. leprae* ve tüberküloz dışı mikobakteriler (TDM) olmak üzere üç gruba ayrılabilir. Tüberküloz hastalığının etkeni MTBK üyeleri ve lepra hastalığının etkeni *M. leprae* zorunlu patojen iken TDM'ler fırsatçı patojen veya saprofitlerdir (4,11). Tüberküloz dışı mikobakteriler tanımı, MTBK ve lepra etkeni mikroorganizmalar (*M. leprae* ve *M. lepromatosis*) dışındaki mikobakteri türlerini kapsamaktadır (4). Evrim sürecinde MTBK türleri arasında meydana gelen bazı değişken gen bölge kayıpları, bu türlerin ayrışma noktalarıdır. MTBK üyeleri, farklı fenotip ve konakçı çeşitliliğine sahip olmalarına rağmen, sadece yaklaşık %0.01–0.03 uyumlu nükleotid varyasyonları ile çok yüksek genetik homojenite gösterirler. MTB, Mycobacterium generi içerisindeki tek patojenik tür değildir. Mycobacterium leprae cüzzamın nedenidir. enfekte sığırlardan süt içilmesi ve hayvan teması ile alınan Mycobacterium bovis, çocuklarda önemli bir hastalık nedeni olarak saptanmış, muhtemelen omurgada deformitelerden (kemik ve eklemlerde neden olduğu granülomatöz lezyonlar nedeniyle) ve diğer akciğer dışı organ tutulumlarından sorumlu bulunmuştur (1,4,7,11,12). Yapılan bir çalışmada *M. bovis*'in insandan insana da geçebileceği gösterilmiştir (13). Sütlerin pastörizasyonu ile birlikte *M. bovis*'e bağlı TB olgularının görülme sıklığı çok azalmış ve tüm TB olguları içindeki oranı %2'nin altına inmiştir (1,14). *M. bovis*'in in vitro seri pasajları sonucu elde edilen atenüe bir varyantı *M. bovis* BCG, dünyanın birçok yerinde hala aşı amaçlı kullanılmaktadır (4,7,10,11). MTBK içerisinde tanımlanan alt-türler; *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti* ve *M. pinnipedii* insanlarda zoonotik tüberküloz etkeni olarak izole edilmiştir (4, 10).

Mikobakteriler, spor oluşturmeyen çomak şeklinde zorunlu aerobik bakterilerdir ve birçok basit karbon bileşiğinin oksidasyonu ile enerji üretirler. Artan CO₂ miktarı üremeyi artırır. Kolayca boyanmamalarına rağmen, boyandıklarında asit veya alkol ile renksizleştirmeye karşı dirençlidirler ve bu nedenle "aside dirençli bakteri / basil (ARB)" olarak adlandırılırlar. Dokuda, TB basilleri yaklaşık 0.4 x 3 mm boyutlarında ince düz çomaklardır. Besiyerlerinde, mikobakteri türlerine göre değişken morfolojide kokkoid ve filamentli formlar görülebilir (4,10,11). Mikobakteriler Gram pozitif veya Gram negatif olarak sınıflandırılmaz. Gerçek TB basilleri aside dirençli olmaları ile karakterizedir ve %3 hidroklorik asit içeren %95 etil alkol (asit alkol) ile mikobakteriler dışındaki tüm bakteriler hızla dekolore olurlar. Aside dirençlilik lipidden zengin balmumuna benzer yapıdaki hücre duvarının bütünlüğüne bağlıdır. Aside

dirençli bakterilerin tanımlanması için Ziehl-Neelsen boyama tekniği kullanılır. Bu boyama tekniği ile basiller mikroskopta mavi zemin üzerinde pembe-kırmızı renkte çomaklar şeklinde görülürler. Balgam yaymalarına veya doku kesitlerinde, mikobakteriler, florokrom boyama yöntemiyle (örneğin; auramin rodamin) boyandıktan sonra sarı-turuncu floresan ile görülmektedirler. Üremeleri için gerekli en uygun sıcaklık, türler arasında geniş çapta değişkenlik göstermektedir (<30–45°C). Mikobakteri türüne ve kullanılan besiyerine göre değişmekle beraber uygun sıcaklıklarda çoğu türün üremesi yavaştır ve yaygın olarak kullanılan besiyerlerinde bölünme süreleri yaklaşık 18–20 saattir. Tüberküloz basillerinin biyokimyasal aktiviteleri karakteristik değildir ve bölünme süresinin uzun olması nedeniyle üreme hızı çoğu bakteriden çok daha yavaştır (4,10,11).

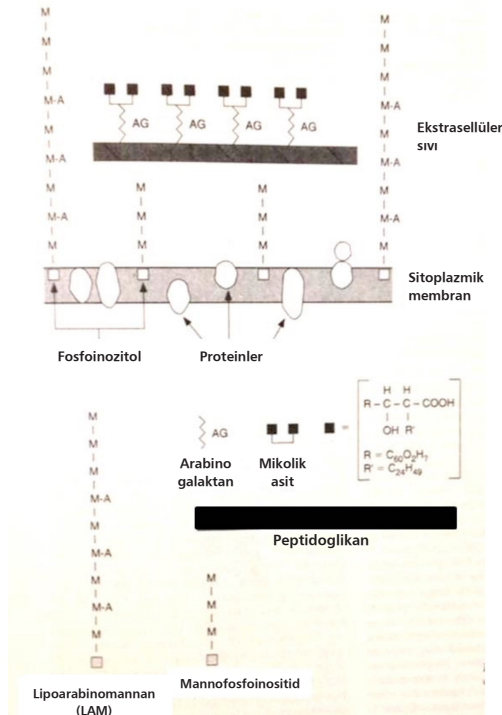
Löwenstein-Jensen besiyerine subkültürleri yapıldığında, ideal kültür koşullarında koloni oluşturabilmeleri için 7 günden fazla süreye ihtiyaç duyan türler “yavaş üreyen mikobakteriler” olarak adlandırılırken, “hızlı üreyen mikobakteriler” 7 günden az süreye gereksinim duyarlar (*M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. abscessus* v.b) (4,9–11).

Mikobakterilerin Sıradışı Hücre Duvarı ve Patojenitedeki Rolü

Mikobakterilerde hücre duvarının temel yapısı gram pozitif bakterilerin hücre duvarına benzerlik göstermekle birlikte daha kompleks bir yapıya sahiptir. Diğer bakterilerin hücre duvarlarından farklı olarak, mikobakterilerin hücre duvarları sadece peptidoglikandan değil, aynı zamanda mikobakterileri Gram boyama gibi standart boyama prosedürlerine karşı dirençli kılan birkaç sıra dışı glikolipitten oluşur. Mikobakterileri boyamak için, aside dirençli boyama adı verilen uygulama yönünden daha farklı bir prosedür kullanılmalıdır. Bu prosedürde, bakteriler asit alkol çözeltisi içinde kırmızı boya (fuksin) ile kaynatılır. Mikobakteriler, bu tür zor koşullara maruz kaldıklarında boyayı etkili bir şekilde alan ve tutan tek bakteridir. Diğer birkaç bakteri türü (örneğin, *Nocardia*) boyama prosedüründe zayıf bir şekilde boyanmasına karşın, bu tür bakteriler insanda nadiren hastalık oluşturmaktadır. Buna göre, ARB boyanmış bir klinik örnekte pembe-kırmızı çomakların varlığı, bir mikobakteri türünün hastalık etkeni olabileceğinin göstergesidir (4,7,10,11).

Peptidoglikolipid hücre duvarı, meso-diaminopimelik asit, alanin, glutamik asit, glukozamin, muramik asit, arabinoz ve galaktoz içerir. Bir başka deyişle, peptidoglikana ek olarak, mikobakteriyel hücre duvarı, arabinogalaktan-lipid kompleksi ve mikolik asitler gibi glikolipitler içerir. Mikolik asitler (78–90 karbon atomuna sahip uzun zincirli yağ asitleri) serbest lipidler ile birlikte hidrofobik bir bariyer oluştururlar (4,7,10,11). Mikobakterilerde bulunan lipitlerde, mikolik asitler, balmumu ve

fosfatidler bulunur. Hücrede, lipidler büyük ölçüde proteinlere ve polisakaritlere bağlanır. Mikolik asitlerle kompleks oluşturan muramil dipeptid (peptidoglikandan gelen) granülom oluşumuna neden olabilir; fosfolipitler ise kazeöz nekrozu indükler. Lipitler, TB basiliinin aside direnç özelliğinden kısmen sorumludur. Sıcak asitle lipidlerin uzaklaştırılması, hem hücre duvarının bütünlüğüne hem de belirli lipidlerin varlığına bağlı olan basilin aside direnç özelliğini bozar. Mikobakteriyel hücrelerin sonikasyon işleminden sonra da aside direnç özelliği kaybolur. Lipitlerin gaz kromatografisi ile analizi, farklı türlerin sınıflandırılmasına yardımcı olan paternleri ortaya koymaktadır. Mikobakteriyel hücre duvarının ana bileşenlerinin şematik bir temsili, **Şekil 1**'de gösterilmiştir. Mikolik asitlerin bakterilerde bulunması sıradışıdır ve sadece mikobakteri ve korinebakteri türlerinin hücre duvarlarında bulunur. Lipid yapısı diğer bakterilerden çok daha yüksek oranda ve mikobakteri ağırlığının %10'undan fazlasını oluşturur. Mikobakterilerin kompleks, lipid bakımından zengin hücre duvarı bakterileri fagolizozomal bileşenlerin etkilerinden korur ve muhtemelen mikobakterilerin normal, aktive edilmemiş makrofajlarda hayatta kalabilmelerinin nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Mikobakterilerin parçalanması çoğu bakteriden çok daha zordur ve hücre çeperi bileşenleri, moleküler biyoloji tekniklerinin uygulan-



Şekil 1: Mikobakteriyel hücre duvarının ana bileşenlerinin şematik temsili (7 no.lu kaynaktan uyarlanmıştır).

masını oldukça yavaşlatan DNA ve RNA'nın izolasyonu için yaygın olarak kullanılan birçok prosedürü engeller. Mikobakteriyel hücre duvarı bileşenleri, memeli bağışıklık sistemi üzerinde oldukça uyarıcı etki göstermektedir. Mikobakteriyel hücre çeperinin lipid kısmının protein antijenlerine karşı antikor yanıtını arttırma özelliği, Freund adjuvanındaki aktif madde olarak bilim adamları tarafından yıllarca kullanılmıştır. Tüberküloz basillerinin virulan suşları, aside dirençli basillerin paralel zincirler halinde görüldüğü mikroskobik olarak uzun kıvrımlı kordlar oluşturur. Kord oluşumu virülans ile ilişkilidir. Hücre duvar yapısında bulunan "kord faktörü" (trehaloz-6,6'-dimikolat), virulan basillerden petrol eter ile işlemlenerek elde edilebilmiştir. Kord faktör, lökositlerin göçünü engeller, kronik granülomlara neden olur ve immünolojik bir "adjuvan" olarak işlev görebilir. Her ne kadar çalışmalar "kord" un mutlaka virulan mikobakteri ile sınırlı olmadığını göstermiş olsa da, trehaloz dimikolattaki yapısal değişiklikler, farklı memeli konakçı immün yanıtlarını ortaya çıkarmaktadır (7,11).

Mikobakteriler, tüberkülin reaksiyonunu ortaya çıkaran proteinler içermektedir ve enjeksiyondan sonra tüberkülin duyarlılığına neden olabilir. Ayrıca bu proteinler çeşitli antikorların oluşumunu da ortaya çıkarabilirler. Mikobakterilerin yapısında bulunan polisakaritlerin hastalığın patogenezindeki rolleri belirsizdir. Ani tip aşırı duyarlılığa neden olabilirler veya infekte olmuş kişilerin serumlarında antijenik özelliklerine bağlı olarak reaksiyonlar oluşturabilirler (7,11).

Tüberküloz İmmunolojisi ve Patogenez

Tüberkülozda immün yanıt, başlıca doğal ve edinsel (adaptif) immün yanıt olarak iki başlık altında incelenmektedir. Konakçı savunma mekanizması, infeksiyonlara karşı ilk koruyucu engeli oluşturan doğal immünite ve sonrasında daha yavaş olarak devreye giren ancak infeksiyonlara karşı daha etkili savunma sağlayan edinsel immüniteyi kapsar. Doğal immünite, önceden vücutta var olan ve antijen olarak tanımlanan vücudun kendi dokularının dışında (yabancı) bir madde ile teması gerektirmeyen bir savunma mekanizmasıdır. Spesifik değildir, infeksiyöz ajanlara karşı fiziksel bariyerleri (örneğin, üst solunum yolunun fiziksel engeli, cilt ve mukoza membranları), bağışıklık sistemine ait savunma elemanları (fagositik hücreler, fagositik hücrelerin reaktif nitrojen ve oksijen ürünleri, inflamatuvar mediyatörler ve saldıkları sitokinler, kompleman bileşenleri) rol oynar (7,11,15–19). Yaşa ve hormonal duruma veya metabolik aktiviteye göre değişebilir. Alveollere ulaşan MTB basilleri, doğal savunma yollarıyla yok edilebilir veya çoğalarak klinik görünümleri oluşturabilirler. Respiratuvar bronşiyol epiteli, genellikle virulan MTB dışında mikobakteriyel infeksiyonlara dirençlidir. Lizozim, laktoferrin gibi antibakteriyel sekresyon içeren üst solunum yolunun silialı epitelileri, basil bulunan büyük molekülleri tutarak doğal savunmaya

katkıda bulunurlar. MTB ile infekte alveoler makrofaj ve diğer fagositik hücrelerde bakteri üremesinin sınırlandırılmasında ve infeksiyonun yayılmasının önlenmesinde etkin olan bir başka mekanizma apoptoz olarak adlandırılan programlı hücre ölümüdür (15,16). İnfekte hücrelerin apoptozu, canlı basil sayısının azalmasına ve doğal yolla konakçı savunmasına katkıda bulunmaktadır. Virulan mikobakteriler, infekte alveoler makrofajların apoptozundan kurtulabilmektedir (16,19). İnsan, genelde TB basillerine karşı genetik olarak belirlenen güçlü bir dirence sahiptir. İnterasetüler patojenler tarafından oluşan infeksiyonlarda doğal bağışıklık, apoptoz ve patogenezinde ise genetik faktörlerin etkili olabileceği düşünülmektedir (16,19). İnfeksiyonun yerleşmesinde ırk faktörünün de rolü vardır. Zenciler TB'ye daha duyarlıdır. Bazı bireyler daha güçlü alveoler makrofaj popülasyonuna sahip olduklarından TB'ye dirençlidirler (16,19).

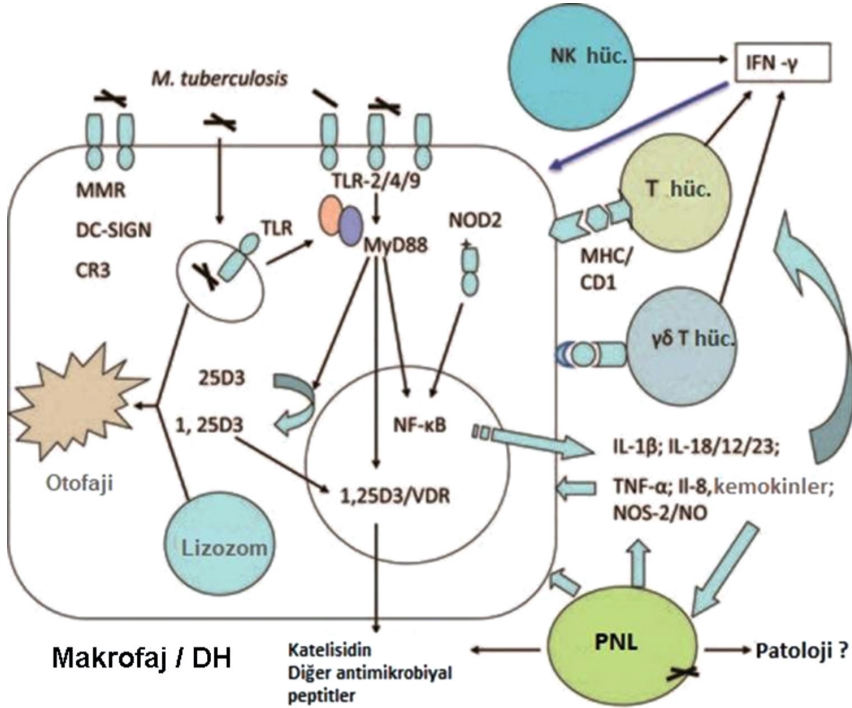
Edinsel immün yanıt, bir antijene (örneğin enfeksiyöz bir ajana) maruz kaldıktan sonra ortaya çıkan spesifik bir savunma mekanizmasıdır. Edinsel immün yanıt, hücresel ve sıvısal (humoral) olmak üzere iki bölümde incelenmektedir. Tüberkülozda antikör yanıtı oluşmakla birlikte sıvısal immünitenin konakçı savunmasına anlamlı bir katkısı yoktur. Konakçının TB'ye karşı yanıtında hem doğal hem de edinsel immünite rol oynamaktadır (11,15–19).

Tüberkülozda Doğal Bağışıklık

M. tuberculosis'in virülansına katkıda bulunan en önemli özelliği, monosit ve makrofajların içinde çoğalabilmesidir. MTB'nin akciğer hücreleri ile ilk karşılaşması sırasında doğuştan gelen immün yanıtın patofizyolojisi iyi karakterize edilmemiştir ve MTB'nin makrofajlara nasıl girdiği sorusu araştırma konusudur. Yapılan araştırmalar, MTB'nin muhtemelen kompleman faktör 3b (C3b) veya iC3b opsonizasyonunun aracılık ettiği normal fagositik işlem yoluyla fagosite edildiğini gösterir, ancak bakterilerin invazinleri kullanarak kendi fagositozlarını uyarma olasılığı da bulunmaktadır. Tüberküloz basili, C3b ile opsonize olmaksızın kompleman reseptörlerinden (CR), CR3 ve CR4'e tutunarak inflamatuvar yanıtı uyarmaktadır (16,20,21). Tüberküloz basilinin, onu opsonize edebilecek proteinler yerine farklı işlevleri olanlarla birleşmesi, reseptörün basilin ortadan kaldırılmasını sağlayan uyarıları oluşturmada yetersiz kalması, tolerans gelişimine yol açacak bir hücre ya da reseptöre bağlanması gibi nedenler basilin yaşamını sürdürerek çoğalmasına yol açar (16,22). Basilin alveolar makrofajlarla fagosite edilmesinin yanısıra nötrofillerin ve dendritik hücre (DH)ler'in de infeksiyon bölgesinde bulunduğu ve infeksiyonun seyrinde rol oynadıkları bildirilmiştir (16,17,23,24). Sıklıkla solunum yoluyla alınan basil; DHler, makrofajlar, nötrofiller ve tip II pnömositlerin yüzeylerinde bulunan reseptörlere tutunmaktadır (16,25,26).

Ortalama insan alveolünde, 28.000'den fazla epitel hücresi (pnömosit) ve yaklaşık 50 makrofaj vardır (27,28). Fare deneyleri, yaklaşık 14 günlük infeksiyondan sonra, MTB ile infekte olmuş baskın hücre tipinin, alveoler makrofajdan çok miyeloid DH olduğunu göstermiştir (29). *M. tuberculosis*, DHler veya alveolar makrofajlarla temas ettiğinde, bu hücrelerin MTB ile etkileşmesi, ilk önce bu hücrelerin hücre yüzeyinde veya sitozolde bulunan mikrop ile ilişkili moleküler paternler (microbe-associated molecular patterns; MAMP) ve patern tanıma reseptörleri (patern recognition receptors; PRR) tarafından tanınmasını içermektedir (30). Farklı makrofaj PRR kümeleri, MTB'ye spesifik farklı MAMP kümelerini tanıır. Patern tanıma reseptörleri, konakçı hücreye yabancı olduğu bilinen moleküllere karşı doğal bağışıklık yanıtını tetiklemeye rol oynar. *M. tuberculosis*'in, toll benzeri reseptörler (TLRler) adı verilen bir PRR grubu tarafından tanınması, infeksiyonu kontrol etmesi gereken bir proinflamatuar yanıtı indükleyen hücre sinyali transdüksiyonunu tetikler (31). Bununla birlikte MTB, konakçı içerisinde hayatta kalabilmek için konakçı savunmasına karşı mekanizmalar geliştirmektedir. Toll benzeri reseptör, *Drosophila*'daki "toll" reseptörün bir memeli homologudur, böceğin maya infeksiyonlarına karşı bağışıklık kazanmasında rol oynamaktadır (32). Toll benzeri reseptörler, Gram-negatif lipopolisakariti, Gram-pozitif peptidoglikanı, virüslerin çift sarmallı RNA'sı ve mayaların lipoteik asitleri gibi karakteristik moleküller tarafından tanınma özelliği göstermektedir (33–35). TLR2 ve TLR4, MTB'ye ait MAMP'in tanınması için önemlidir (33,36). *M. tuberculosis*, hem farede hem de insan makrofajlarında, bakteriyel lipoprotein (19-kD) tarafından TLR2'nin aktivasyonu ile öldürülür (37). Bununla birlikte, fare makrofajındaki öldürme hücre içi nitrik oksit yoluna bağlıyken, insan makrofajında bu yoldan bağımsız olarak oluştuğu bulunmuştur (37).

C tip lektin reseptörleri (CLRler); makrofaj mannoz reseptörü (MMR), DH-spesifik hücre içi adezyon moleküllü 3-yakalayan nonintegrin (DC-specific intracellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin [DC-SIGN]) ve Dektin-1 gibi başlıca CLRler mikobakterilerin bağlanması ve hücre içine alınmasında görev almaktadır (17,23,38). Tip A çöpçü reseptörlerin [scavenger reseptörleri (SR)]; mikobakteriyel bağlanma ve hücre içine alınmasında rol oynadığı iddia edilmekle birlikte kesin kanıtlar yoktur (16,17,23,26,38,39). Trehaloz dimikolatı (kord faktör) tanıyan Makrofaj-indüklenebilir C Tip Lektin (Mincle); glikolipit yapısındaki bir reseptördür ve sitokin sinyalinde rol aldığı gösterilmiştir (23,40). *M. tuberculosis*'in, CR 3, çöpçü reseptörler, MMR, TLR, NOD2 ve DC-SIGN gibi membrana-bağlı reseptörler aracılığıyla makrofajlar ve DHler tarafından fagosite edilmesi, makrofaj sinyal yollarının aktivasyonuna (NF- κ B) ve bunun sonucunda proinflamatuar sitokinlerin, kemokinlerin, antimikrobiyal moleküllerin sekresyonuna yol açmaktadır (16,17,19,23–25,31–40). Tüberküloza karşı doğal bağışıklık mekanizmalarına ait yollar **Şekil 2**'de gösterilmektedir.



Şekil 2: Tüberküloza karşı doğal bağışıklık mekanizmalarına ait yollar (17 no.lu kaynaktan uyarlanmıştır).

Makrofajın Antimikobakteriyel Fonksiyonları ve Konakçı-Patojen Etkileşimi

Mononükleer fagositler hücrel immünitinin en önemli antimikrobiyal parçasını oluşturmaktadır. Bu hücrelerin bakteriyel patojenleri öldürmede veya inhibe etmede rol oynadığı mekanizmalar araştırma konusu olmaya devam etmektedir. Fagolizozom füzyonu, oksidatif patlama ile reaktif oksijen ara ürünlerinin (ROAÜ) ve nitrik oksit sentetaza (NOS2) bağımlı sitotoksik yolak aracılığıyla reaktif nitrojen ara ürünlerinin (RNAÜ) oluşumu makrofajların antimikobakteriyel efektör fonksiyonlarını oluşturan konakçıya ait savunma mekanizmalarıdır (7,8,16–18,23).

Lizozom geç endositik yolakta rol alan kompleks asidik vakuoler bir organeldir (pH 4.5–5) ve bu asidik ortam membrandaki ATP bağımlı proton pompaları (vakuoler H⁺-ATPazlar) ile sağlanır (8). Endositik yolağın ürünü olan fagozomlar, mikroorganizmalar gibi büyük partiküllerin fagositozu sonrasında oluşur ve lizozomlarla birleşebilirler (fagolizozom füzyonu) (8). Fagolizozomun antimikrobiyal aktivitesinin en azından belli bir ölçüde lizozomal hidrolazların ve/veya direkt veya indirekt olarak asidifikasyon yolu ile yönetildiği bilinmektedir (8,23).

Reaktif oksijen ve nitrojen radikalleri, MTB'ye karşı en önemli savunma mekanizmalarındandır. Makrofajlar tarafından oksidatif patlama yoluyla oluşturulan ve ROAÜ'den biri olan hidrojen peroksit (H₂O₂) mononükleer fagositlerin mikobakterisidal etkilerini yöneten ilk efektör molekül olarak tanımlanmıştır (41). IFN- γ ve TNF- α 'nın antimikobakteriyel aktivitesinden sorumlu başlıca efektör mekanizma, makrofajlar tarafından 1,25 dihidroksi kolekalsiferol (vitamin D3) varlığında yapımı artan indüklenbilir nitrik oksit sentetaz (iNOS2) yoluyla nitrik oksit ve ilişkili RNAÜ salınımının indüklenmesidir. Aslında, bu iki sitokin, RNAÜ'ni oluşturan yolağın ekspresyonunun indüklenmesinde sinerjistik rol alırlar (42). Makrofaj sitokin yolları aynı zamanda makrofaj vitamin D reseptörünün (VDR) aktivasyonunu gerçekleştirerek katelisin ve β -defensin gibi antimikrobiyal peptitler yapılmasını sağlar. Doğal öldürücü (natural killer; NK) hücreleri, gd T hücreleri, CD1-kısıtlı T hücreleri kendilerine özgül ligandlar ve sitokinler tarafından aktive edilerek sitotoksik faktörler ve makrofajları aktive eden en önemli sitokin olan IFN-g'yı üretirler ve MTB'nin hücre içinde öldürülmesine aracılık ederler (7,8,16–18,23,43–45).

Tüberküloz Basilinin Aktive Makrofaj Yanıtından Kaçışı

Tüberküloz basilinin aktive makrofajlar tarafından öldürülmeye karşı olası kaçış mekanizmaları; fagozom-lizozom birleşmesinin önlenmesi, lizozom içeriğinin alkalinizasyonu, fagolizozomdan sitoplazmaya kaçış, lizozomal enzimlere direnç (yüksek mol. ağırlıklı lipidler ile), ROAÜ'nin inhibisyonu (katalaz üretimi ve kalın lipid duvar), makrofaj aktive edici moleküllerin yapımının önlenmesi ve ısı şok proteinlerinin sentezi olarak özetlenebilir (7,16–18,23).

Normal fagositozdan farklı bir yoldan bir fagosite girmenin bir avantajı vezikülün lizozomlarla birleşmeyebilmesidir. Şimdiye kadar, MTB'nin invazyon faktörlerini ortaya koyma girişimleri aktif invazyon için tatmin edici kanıtlar sağlayamamıştır. Basil kendisini opsonize eden antimikrobiyal proteinlerle birleşir veya kendisini yok etme kapasitesinde olan konakçı hücrelerinin yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak hücre içerisine alınır ve genellikle ortadan kaldırılır. Mikobakterilerin konakçı hücre sine girişi ile bakterinin farklı reseptörlerle etkileşimi bakterinin hücre içindeki akıbetini belirlediği düşünülmektedir. Örneğin MTB'nin MMR aracılı hücre içine alımı, bakterinin fagozom olgunlaşmasına direnç göstermesine yol açarken, DC-SIGN veya Fc-reseptörü aracılı hücre içine alımın bakterinin lizozomal yola girmesine neden olduğunu göstermiştir (23,46,47). M. tuberculosis, fagozom olgunlaşmasını önleyebilir ve erken endozom-benzeri kompartmanda yaşamını ve üremesini sürdürebilir (7,16–18,23,24). Önceki yıllarda yapılan çalışmalar fagolizozom füzyonunu kesebilen MTB ürünlerine odaklandı. Mikobakteriyel sülfatların (48), bir lizozomotropik polianyonik glikolipid olan trehaloz 2-sülfat derivelilerinin fagolizozomal füzyonu

inhibe etme yeteneğinde olduğu bildirildi (49,50). Tüberküloz basilinin sentezlediği SapM ("28-kDa acid phosphatase of *M. tuberculosis*"), protein kinaz G, mikobakteriyel sülfatlar ve çoklu açillenmiş trehaloz 2-sülfat deriveleri ve fosfatidil inozitol lipoarabinomannanın erken endozomun geç endozoma dönüşmesini önlediği ve fagolizozom birleşmesini engellediği gösterilmiştir (8,16,23,48,51,52).

Makrofajlarda MTB'nin canlı kalmasına katkıda bulunabilecek bir başka virülans faktörü, fagozomun asidifikasyonunu önleme yeteneğidir. Fagositler tarafından bakteri alımını takiben, fagozomun içine protonları pompalayan fagozom zarındaki ATPazların aracılık ettiği fagozomun asidifikasyonu ve böylece fagozomun içindeki pH değerinin düşürülmesi sağlanır (7,8,16,23,24). Asidifikasyon sadece fagozom içindeki bakterilerin üremesini engellemekle kalmaz, aynı zamanda fagozom-lizozom füzyonuna ve füzyon sırasında salınan bakterisidal faktörlerin aktivasyonuna yol açan önemli bir adım olabilir. *M. tuberculosis*'i fagosite etmiş olan makrofajlarda yapılan çalışmalar, bakterileri içeren fagozomlarda normal asidifikasyon meydana geldiğini göstermektedir (7,8). Bu çalışmalar, sadece asidik pH'da mikobakterilerin üremesini inhibe eden pirazinamid gibi bazı antitüberküloz ilaçların, makrofajlardaki mikobakterilerde hücre dışı bakterilere göre daha iyi etki gösterdiği ile ilgili bulgularla desteklenmektedir (7). Ayrıca, laboratuvar ortamında mikobakterilerin üremesinin, pH değerinin asidik olması halinde önemli ölçüde inhibe olduğu gözlenmiştir (7,8). Mikobakterileri içeren fagozomların pH değerini inceleyen çalışmalar, canlı mikobakteriler içeren fagozomlarda pH'ın düşmediğini göstermiştir. Muhtemelen bakteriler çok miktarda amonyak üreterek (20 mM konsantrasyonlara kadar) ATPaz aracılı asidifikasyonu önler ve bu şekilde üremeleri için veziküllerde en uygun koşulları korurlar (8,53,54). Amonyakın hangi mekanizma ile fagolizozomal füzyonu engellediği tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, belirgin miktarlarda amonyak oluşturma yeteneği olan TB basilleri lizozomal vakuol içerisindeki toksik çevreden fagolizozom füzyonunu inhibe ederek ve alkalileştirme yoluyla intralizozomal enzimlerin potenslerini düşürerek kaçabilmektedirler. Amonyak metabolizmasına bağlı iki mikobakteriyel enzim sistemi (üreaz ve glutamin sentetaz), fagolizozomal füzyonun bozulması, hücre içi canlı kalma ve patojenite ile ilişkili araştırmaların hedefi olmuştur. Bu enzimler, *in vitro* çalışmalarda, MTB ve *M. bovis* tarafından yüksek miktarlarda saptanırken nispeten patojenik olmayan *M. smegmatis* ve *M. phlei* tarafından salınmadığı bildirilmiştir (55,56).

Fagozomların asidifikasyonunun önlenmesi fagolizozom füzyonunu engellemektedir (7,8). Bakterilerin fagositik sürece nasıl tepki verdiğinin daha iyi anlaşılması, fagositik öldürme işlevine yeni bakış açıları getirebilir.

M. tuberculosis'in fagolizozomda çoğalıp çoğalmadığı veya fagolizozomdan kaçıp ve makrofaj sitoplazmasına girip girmediği sorusu tartışmalıdır. Bazı çalışma-

lar, makrofajlar içindeki MTB'nin hem fagozomların içinde, hem de sitoplazmada serbest görülebildiğini bildirmiştir (7,8,16,23,24). Yapılan çalışmalarda, MTB, RD1 geninde kodlanan ESAT-6 (early secretory antigenic target protein 6) sekresyon sistemi-1 (ESX-1) sistemini aktive ederek fagozomal membran geçirgenliği artırarak sitozole geçip orada yaşamını sürdürebilmektedir. Ayrıca, ESAT-6 ve CFP-10 (culture filtrate protein 10) bir araya gelerek kararlı bir kompleks oluşturur ve por formasyonu oluşturup hücrelerin lizisine neden olabilmektedirler (57,58).

Konakçı fagositleri içinde replike olan mikobakteriler, infekte hücreden salınarak infekte olmamış hücreleri infekte edebilmektedir (7,8,16–19,23,24). Bazı bakterilerin fagolizozomdan kaçabileceğini ve sitoplazmada çoğalabileceğini düşünmenin bir nedeni, MTB ile infeksiyonun, genellikle sitoplazmada veya çekirdekte üreyen mikroorganizmalar tarafından ortaya çıkan majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıfı I ile ilişkili bir sitotoksik T hücre yanıtı ortaya çıkarmasıdır. Bununla birlikte, MHC sınıf I tipi yanıtların, fagolizozomların içinde kalan ve antijenleri MHC sınıf I sunumu üzerinden işlemlenen bakteriler tarafından da çıkarılabileceğine dair bazı göstergeler vardır. Bakterilerin fagositlerdeki süreçlerinin dikkatlice incelenmesi, invazyon işleminin iki aşaması olabileceğini göstermiştir (7). İlk aşamada, bakteriler temel olarak fagolizozomlarda bulunur. Bazıları fagosit tarafından öldürülür ve parçalanır, diğerleri canlı kalır ve ürer. Hangi özellikleri ile canlı ve ölü basillerin birbirinden farklılıklar gösterdiği araştırma konusu olmaya devam etmektedir. İkinci aşamada, fagolizozomlarda canlı kalan bakterilerin bir kısmının, fagolizozomdan, membranları bozulmuş gibi görünen veziküller içerisinde tomurcuklanarak dışarı çıktığı görülmektedir. Bu bakteriler, etraflarında veziküler membranı bir miktar korumalarına rağmen sitoplazma içerisine geçebilmektedirler. Çalışmalarda, *L. monocytogenes* hemolizini (LLO) ile dizi benzerliğine sahip bir gen, MTB'den klonlanmıştır. Bu nedenle, MTB, LLO ile aynı işleve sahip bir hemolizin üretebilmekte ve bu özellik bakterilerin bir fagositik vezikülden kaçmasını olanaklı hale getirmektedir (7).

Fagositik öldürmeye karşı yine bir başka olası savunma mekanizması, *M. leprae*'den elde edilen fenolik glikolipidlerin temizleme işlevi görerek muhtemelen in vitro toksik oksijen radikallerini detoksifiye edebileceği öne sürülmüştür (7). Eğer öyleyse, mikobakteriyel hücre duvarında bol miktarda bulunan glikolipitler, bakterilerin fagolizozomda üretilen oksijenin toksik formlarından korunmasına yardımcı olabilir. *M. tuberculosis* tarafından sentezlenen süperoksit dismutaz ve katalaz enzimleri basilin reaktif oksijen radikallerinin etkisinden korunmasını sağlamaktadır (59). Ayrıca basilin virulans özellikleri de MTB'nin konakçı hücre içindeki akıbetini belirlemektedir; MTB'nin kronik infeksiyon sırasında özellikle kolesterol gibi lipitleri karbon ve enerji kaynağı olarak kullandığı ve kolesterolün

hücre içine alımının bakterinin virülansını arttırdığı gösterilmiştir (60,61). *M. tuberculosis*'e ait sülfatlar, lipoarabinomannan (LAM) ve fenolik glikolipid-I birer oksijen radikali çöpçüleri olarak da virülansda rol almaktadırlar (23,48,50,62,63). Bir başka protein, MTB'nin *ahpC* geni ile kodlanan alkil hidroperoksidaz proteini, insan hücrelerini de RNAÜ'nün neden olduğu nekroz ve apoptozdan korur (64). *AhpC* ile nitrik oksit ve süperoksit anyonunun (O_2^-) reaksiyonundan ortaya çıkan güçlü bir oksidan olan peroksinitritin detoksifiye edildiğine inanılmaktadır (65). Peroksinitrite bağlı hasarın, *msrA* tarafından kodlanan metiyonin sülfoksit redüktaz ile onarıldığı ileri sürülmüştür (66). *M. tuberculosis*'in bir başka *NoxR3* geninin *Salmonella typhi* murium'u oksidatif ve azota bağlı strese karşı koruduğu bildirilmiştir (67).

M. tuberculosis normal, aktive olmamış makrofajlarda canlı kalabilse de, bakteriler aktive olmuş makrofajlar tarafından öldürülür. Buna göre, bakterilerin canlı kalabilmesi için makrofaj aktivasyonunu engelleyen faktörleri üretmesi gerekmektedir. Aktive edilmiş T hücreleri, özellikle $CD4^+$ hücreleri tarafından üretilen IFN- γ (ve diğer olası sitokinler), makrofajların aktive edilmesi için gereklidir (7,8,16,23,24). *M. tuberculosis* (en azından *in vitro*) T hücresi aktivasyonunu engelleyen bazı bileşikler üretir. Örneğin, bir mikobakteriyel hücre duvarı glikolipidi olan lipoarabinomannan, T hücresi proliferasyonunu baskılar. Ayrıca, makrofaj serilerinde IFN- γ ile indüklenebilir genlerin transkripsiyonel aktivasyonunu bloke eder ve böylece IFN- γ 'nın makrofaj aktivasyonunu tetiklemesini önleyebilir (7,8,23). *M. tuberculosis* tarafından salgılanan bir protein olan antijen 85A fibronektini bağlar. Fibronektin, T hücre reseptörlerine bağlanarak T hücrelerini uyarabilir. Bu nedenle, antijen 85A, T hücrelerinin fibronektin aracılı uyarılmasını önleyebilir ve böylece aktive edilmiş makrofaj yanıtını engelleyebilir. Antijen 85A'nın, diğer mikobakteriyel antijenler tarafından oluşturulan deri testi reaksiyonunu önlediği gösterilmiştir. Bu bulgu antijen 85A'nın, monositlerin ve makrofajların göçü ve infeksiyon bölgesinde aktivasyonları üzerinde baskılayıcı etkiye sahip olabileceğini göstermiştir (7).

Tüberkülozda Edinsel Bağışıklık

Alveoler makrofaja MTB'nin yerleşmesinden bir kaç hafta sonra, basil antijenleri, infekte hücreler tarafından bölgesel lenf bezlerine de taşınırlar. *M. tuberculosis* ile infekte makrofaj ve DHler; makrofaj aktivasyonu, mikobakterilerin çoğaldığı odağa fagositler ile T lenfositlerin göçünü ve granülomların oluşumunu sağlayan sitokin ve kemokinler üreterek, özgül inflamatuvar bir yanıt geliştirirler (7,8,16,17,23,24). Konakçı, ilk infeksiyondan sonra basil duvarında bulunan lipit tüberküloproteinler tarafından indüklenen özgül bir hücre sel immün yanıt (hücre sel immünite ve gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonu) oluşturmaktadır (7,16–19,23,24).

Hücrel Bağışık Yanıt ve Gecikmiş Tip Aşırı Duyarlılık

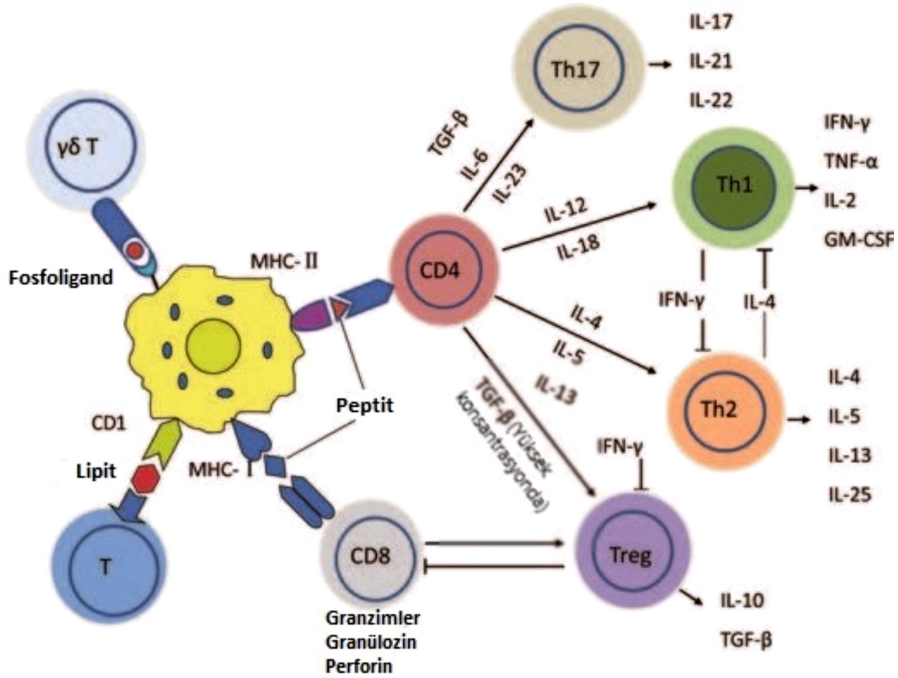
Edinsel immünite, TB basillerinin eski veya yeni bir enfeksiyon odağında lokalize kalmasını sağlar. Doğal immünitede görev alan mikobakterilerle infekte makrofajlar ve DHler, edinsel immüniteye ait olan T hücrelerine ve B hücrelerine antijenleri sunar (8,16–19,23,24). Infekte makrofajlar ve DHler, IL-12, IL-23, IL-7, IL-15 ve TNF- α gibi sitokinleri sekrete ederler ve CD4⁺ yardımcı T hücreler (Th) [MHC sınıf II], CD8⁺ sitotoksik T hücreler (Tc) [MHC sınıf I], CD1 kısıtlı T hücreler (glikolipid antijenler) ve g-d T hücreler (fosfoligandlar) gibi çeşitli T hücrelere antijenleri sunarak koruyucu bağışıklığı oluştururlar (8,16-19,23). Başarılı T hücresi aktivasyonu, birden fazla sinyal (co-stimulation) gerektirir. Sinyal, antijen sunan hücreler üzerindeki MHC moleküllerinin hücre yüzeyine bağlı bir antijenin spesifik bir T hücresi reseptörüne (TCR) sunulmasıyla sağlanır. Başka sinyallerin yokluğunda, T hücreleri tepkisizleşir ve sonuçta apoptoz yoluyla elimine edilebilir (15,23).

TNF- α ile IL-12, CD4⁺T lenfositleri TH1 fenotipe farklılaştırır. Lenf düğümlerinde oluşan Th1 hücreleri enfeksiyon bölgesine göç eder. Burada işlevsel olarak olgunlaşan efektör Th1 hücreleri çeşitli kemokinler ve efektör sitokinleri üretmeye başlayarak IL-2, TNF- α ve bol miktarda INF-g salgılar. INF-g; makrofaj aktivatörü olup fagositoz hızını ve makrofajlardan IL-12 ile TNF- α sentezini artırmaktadır. IL-2 ile TNF- α , NK ve CD8⁺Tc' i aktive eder. INF-g ve TNF- α aktive ettikleri makrofajlarda ROAÜ ve RNAÜ'nün yapımına yol açarak hücre içi öldürmede etkin rol alırlar. Ayrıca, MHC sınıf II moleküllerinin ekspresyonunun artmasına ve daha fazla inflamatuvar sitokin üretmesine yol açarlar (8,16-19,23,24,68,69). Aktive olan makroplar basilleri sindirirken, NK ve CD8⁺Tc hücre içi patojeni ile birlikte infekte makrofajları öldürerek basil sayısını azaltır. Sitokin IL-12p40, pulmoner DH'nin patojen ile indüklenen aktivasyonunda temel bir rol oynar (70). Makrofaj apoptozu ile mikobakteriyel antijenleri infekte olmamış DH'ye taşımak için apoptotik veziküller salınması daha etkili antijen sunumuna yol açabilir. Makrofaj apoptozunun inhibisyonu, antijenlerin hücrelere transferini azaltabilir ve CD8⁺Tc'nin aktivasyonunu etkileyebilir (71). M. tuberculosis ile infekte makrofajlardan immün baskılayıcı (TGF-b, IL-10), immün koruyucu (TNF-b, IL-12) ve NK hücreleri aktive edici (IL-2, TNF- α) sitokinler salınmaktadır. CD4⁺Th2 hücreler IL-4 gibi immün baskılayıcı sitokinler üreterek ve T regülatör hücreler ise IL-10, TGF- β gibi immün düzenleyici sitokinler üreterek mikobakterisidal efektör mekanizmaların gelişmesini engellemektedirler (8,16–19,23).

İnfeksiyon odağında biriken CD8⁺Tc de IFN- γ üretir ve basil ile infekte edilmiş hücrelere sitotoksik etki gösterirler. CD8⁺Tc ortama granülozin, granzim ve perforin gibi granül içeriklerini salarak hücre içi mikobakterinin öldürülmesinde rol alırlar (8,16–19,23,24,72,73). CD4⁺Th1 hücrelerinin, mikobakteriyel enfeksiyondan sonra

CD8⁺Tc'den çok daha güçlü bir IFN- γ yanıtı oluşturdıkları ve korunmada belirgin bir rol oynadıkları düşünülmektedir (74,75). IL-6 ve TGF- β etkisiyle naif T hücrelerden Th1 hücreleri gelişir ve bu hücreler IL-23 varlığında IL-17 üretirler. Bu hücreler Th1 tipi immüniteyi ve nötrofil, monosit ve IFN- γ üreten CD4⁺Th1 hücrelerin birikimini teşvik eder. Bölgede biriken bu granülositler mikobakterileri fagosite eder, bakterisidal etki oluşturur ve granülom formasyonuna katkıda bulunur (8,16–19,23,24,76,77). Tüberküloza karşı edinsel bağışıklık mekanizmalarına ait yollar **Şekil 3**'de gösterilmektedir.

Spesifik hücresel immün yanıtı ek olarak MTB eliminasyonunda yer alan granülom oluşumu, infeksiyonu kontrol etmek için konakçının önemli bir mekanizmasıdır. Granüloma oluşumu, RANTES (regulated on activation normal T cell expressed and secreted), M1P1-alfa, M1P1-beta, MCP-1, MCP-3, MCP-5 ve IP10 olmak üzere dengeli bir sitokin ve kemokin ekspresyonu gerektirir (78,79). CXC kemokinlerden CXCL10 (IP-10) ve CXCL9 (MIG) IFN-g'ya yanıt olarak üretilir ve ağırlıklı olarak T lenfositleri ve monositleri bölgeye çekerek T hücre yanıtının devam ettirilmesini sağlar. Diğer CXC kemokinleri olan CXCL8 (IL-8), CXCL2 (MIP-2) ve CXCL1 (KC) asıl olarak



Şekil 3: Tüberküloza karşı edinsel bağışıklık mekanizmalarına ait yollar (17 no.lu kaynaktan uyarlanmıştır).

hematopoietik kök hücreler ve granüositler için kemotaktiktir ve nötrofilik inflamasyon ve TB'nin ileri evresinden sorumludur (23,80).

Makrofajlar veya DHler tarafından CD4⁺ yardımcı T hücreleri (Th) veya CD8⁺ sitotoksik T hücreleri (Tc)'ne MTB'ye ait antijenler sunulduktan sonra, hücrel immünite ile birlikte tüberkülin testiyle belirlenebilen tüberkülin tipi gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonu da gelişir. Gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonuna bağlı olarak granülom ve kazeöz nekroz oluşmaktadır. Tüberkülin testinde pozitif reaksiyon, kişinin tüberküloz basiliyle karşılaşmış veya BCG ile aşılanmış olduğunu gösterir (3,7,11,16–19,23,24). Gecikmiş tip aşırı duyarlılık yanıtı, TB'ye karşı koruma ile ilişkili değildir, çünkü birçok BCG aşılama denemesi yanıt oluşturanlarda hastalığın olabileceğini göstermiştir (7). Sonuç olarak, koruyucu T hücre yanıtı, gecikmiş tip aşırı duyarlılık ile ilişkili T hücre yanıtından ayırt edilmelidir. Bu amaçla, IFN- γ salınım testleri (IGST) geliştirilmiştir; bunlar T hücresi aktivasyonunu ölçmeye dayalı in vitro, tam kan bazlı testlerdir (3). LTBI tanısı için tüberkülin cilt testine bir alternatiftir (3,81,82). M. tuberculosis antijenleri tarafından in vitro olarak aktive edildiklerinde T hücrelerinden kana salınan IFN-g düzeyini ölçmektedir. Testler, ESAT-6 ve CFP-10 dahil olmak üzere MTB'ye özgü antijenler kullanmaktadır (3,81,82).

Sıvısal (Humoral) Bağışık Yanıt

M. tuberculosis'e karşı korunmada sıvısal (humoral) bağışık yanıtın rolü tartışmalıdır. Geleneksel olarak, B hücrelerinin genellikle TB'ye karşı korumada önemli bir rol oynamadığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, son zamanlarda, B hücrelerinin hücrel bağışıklık tepkisi ve kompleman aktivasyonu ile etkileşimler yoluyla MTB ile enfekte olmuş farelerde optimal koruma için gerekli olduğu ve B hücrelerinin MTB'ye karşı immün yanıtta rol oynadığı gösterilmiştir (83,84,85). M. bovis Bacille Calmette Guérin (BCG), klasik, lektin ve alternatif yolları doğrudan aktive etmekte, C3b'nin mikobakteriyel yüzey makromolekülleri üzerine sabitlenmesine ve mikobakterisidal etkiye katılmasına yol açmaktadır (86). BCG ile aşılanmış hayvanlardan veya MTB ile enfekte olmuş hayvanlardan ve insanlardan diğer hayvanlara yapılan pasif transfer deneyleri, gelişkin koruma kanıtları sağlamıştır (87). Lipid ve karbonhidrat ürünleri dahil olmak üzere çeşitli mikobakteriyel antijenlere karşı antikorlar, hem asemptomatik tüberkülin deri testi (TDT) pozitif kişilerde hem de aktif hastalık geliştiren hastalarda gösterilebilir. BCG'ye karşı yükseltilmiş antikorla inkübe edilmiş MTB suşları, fagolizozom füzyonunu indüklemekte ancak bu suşların makrofajlar içindeki canlılığı etkilenmemektedir (47). İmmünoglobulin M'yi yapamayan transgenik fareler MTB'ye karşı daha duyarlı hale gelmektedirler (88). Antikor Fc fonksiyonel profillerinin ayrıntılı analizi, reseptör Fc γ RIII'e bağlanma ve Fc glikozilasyon paternleri, LTBI ve aktif TB hastalığına sahip bireylerin bu antikor profillerinin farklı paternlerini göster-

diğini ortaya koymaktadır (89). LTBI olan bireylerde oluşan antikorlar, fagolizozomal olgunlaşmada artış, iltihaplanma aktivasyonu ve makrofaj tarafından MTB'nin hücre içinde öldürülmesine yol açmıştır (89). Bellek T hücreleri, MTB ile karşılaşımından veya enfeksiyonundan sonra oluşur. Bellek hücreleri, efektör (insanlarda CCR7, CD62L, CD69) ve santral bellek hücrelerine (insanlarda CCR7, CD62L, CD69) geliştirilebilir (75). Bellek hücreleri, antijenlerle karşılaşıldıktan hemen sonra çoğalır ve IFN- γ , IL-2, TNF- α , lenfotoksin ve/veya granülosit monosit koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) gibi çoklu sitokinler üretirler (90). Bununla birlikte, koruyucu bağışık yanıtın spesifik bir biyobelirteç ile tanımlanması belirsizliğini korumaktadır. Çok fonksiyonlu CD4⁺ T lenfosit yanıtları, Ag85B-ESAT-6/CAF01 ile indüklenmiş TB subunit aşısına karşı oluşanlarda olduğu gibi daha iyi bir koruyucu bağışıklık belirteci olabilir (17,91). Bu bulgular, MTB ile enfekte olmuş kişilerde bir antikor alt grubunun, gerçekten de korumada bir rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle, antikorların fonksiyonel repertuarlarının daha iyi anlaşılmasıyla, sıvısal bağışıklığın TB'ye karşı konakçı savunmasındaki rolü araştırma konusu olmaya devam etmektedir.

Tüberküloz Patogenezi

Tüberküloz ciddi bir hastalık olmakla birlikte yüksek düzeyde bulaşıcı değildir. Bulaş, genellikle duyarlı birey ile aktif bir TB olgusu olan bir kişi arasında uzun süreli yakın temas olduğunda meydana gelir. Bununla birlikte, doğru koşullar altında aktif TB'li bir kişi bir çok insanı enfekte edebilir. "İnfekte etmek" sözcüğü dikkatli bir tanımlamaya ihtiyaç duymaktadır. TDT negatiften pozitif dönüşen bir kişinin MTB ile enfekte olduğu düşünülür. Deri testinde pozitifliğe dönüşüm, MTB'nin bulunduğu ve immün sistemin dikkatini çekecek kadar akciğerde uzun süre canlı kalabildiğini gösterir. M. tuberculosis ile enfekte kişilerin çok büyük bir çoğunluğunda yaşam boyu süren bir sessizlik durumu söz konusudur. Yani bakteriyel replikasyon çok yavaştır, hastalığa ait bir bulgu veya belirti yoktur ve kişinin enfekte olduğunu gösteren tek işaret mikobakteriyel antijenlere karşı immün yanıtın var olduğunun (TDT veya İGST pozitifliği gibi) gösterilmesidir. Bu enfekte kişilerin ancak %5–10'unda bu latent durum kırılarak aktif hastalık ortaya çıkabilir (3,7,16,23,24).

Tüberküloz immünpatogenezinde alveollere ulaşan MTB, başlangıçta yok edilebilir, basillere karşı kazanılan immün yanıtla enfeksiyon kontrol altına alınabilir veya primer enfeksiyonu takiben çoğalarak primer TB oluşturabilirler. Primer enfeksiyon sırasında dormant hale geçen basiller, yıllar sonra çoğalmaya başlayabilir ve reaktivasyonla sekonder TB'ye neden olabilirler (7,11,16–18,23,24).

Primer enfeksiyon, bir latent dönemden sonra (yıllar veya onlarca yıl) her hangi bir yaşta aktifleşebilmekte ve en sık akciğerin üst bölgelerinde olmak üzere diğer or-

ganlarda sekonder TB'ye neden olabilmektedir (7,11,16-18,23,24). Konakçının basil antijenlerine karşı oluşturduğu immünolojik yanıtlar (hücre sel immünite ve gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonu), hastalığın tipini belirlemektedir. Akciğer TB immünpatogenezi, ilk infeksiyondan kavite oluşumuna kadar evrelendirilmektedir (16).

Tüberkülozda immünpatogenezi evreleri şu şekilde özetlenebilir;

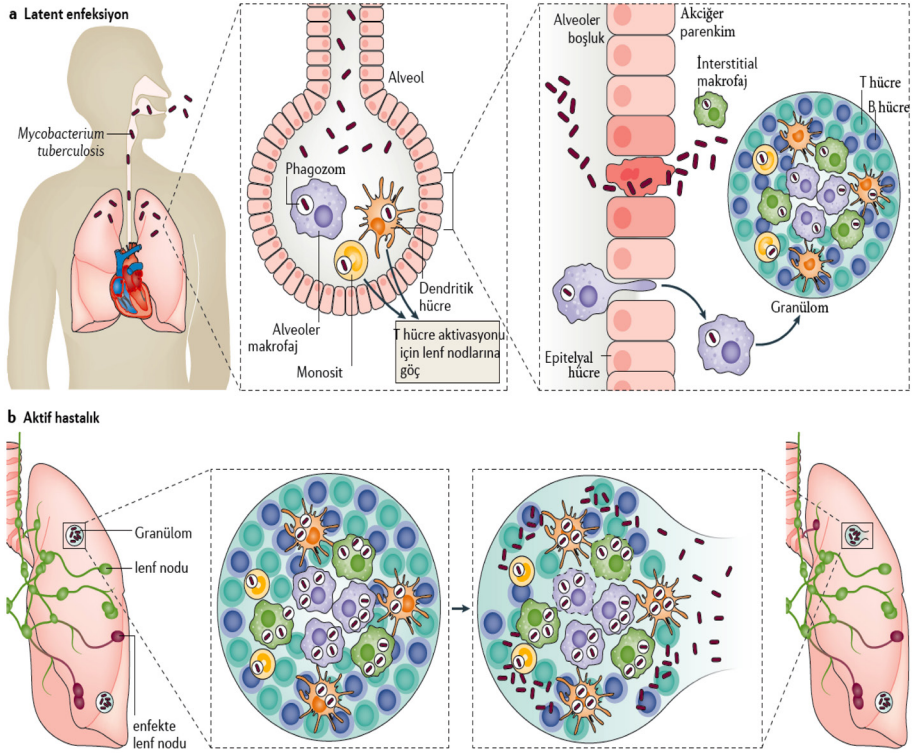
1) Başlangıç dönemi (1. hafta): *M. tuberculosis*'in alveole inhalasyonu ile ilk evre başlar ve lezyon bölgesinde alveoler makrofajlar toplanarak inflamatuvar bir yanıt gelişir. Tüberküloz, genellikle akciğer TB'li hastaların hapşırma, öksürük ve konuşması ile saçılan; içinde canlı basil bulunan damlacık çekirdeklerinin, duyarlı kişilerce inhale edilmesi ile bulaşır. Bu partiküller 1-5µm çapında olup, havada asılı kalırlar. İn hale edilen bu partiküllerle alveollere ulaşan bakteriler, alveoler makrofajlar tarafından reseptör aracılı fagositoz yolu ile yutulur (7,11,12,16-18).

2) Bakterilerin çoğalma evresi (2.-3. hafta): *M. tuberculosis*, hava yollarında alveoler makrofajları infekte ettikten sonra, infeksiyon sürecinin geliştiği akciğer intersitiumuna ulaşır. Alveoler makrofajlar tarafından fagosite edilen ve sindirilemeyen bakteriler çoğalarak makrofajları parçalar ve alveoler boşluğu geçerler. *M. tuberculosis*'in parankime geçişi ile ilgili iki olası mekanizma vardır. Bunlar, MTB'nin epitelyal hücreleri doğrudan infekte etmesi veya MTB ile infekte olmuş makrofajların epitelyum boyunca ikincil transmigrasyonudur. *M. tuberculosis*'in parankime geçişi, T ve B lenfositler de dahil olmak üzere, çok sayıda hücrenin infeksiyon bölgesine göçüne ve granülom adı verilen çok hücreli konakçı yanıtına neden olur (7,11,12,16-18). **(Şekil 4).**

3) İnfeksiyonun kontrolü evresi (Hücre sel yanıt ve gecikmiş tip aşırı duyarlılık): *M. tuberculosis*'in inhalasyonundan sonra 2-6 hafta içinde, etkene karşı özgül hücre sel immün yanıt gelişir. Lezyon bölgesinde çoğalan bakterilerin tüberkülin benzeri proteinleri, doku hasarı yapan gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonuna yol açar. [Kazeöz nekroz >>> Primer infeksiyon, primer odak (Gohn odakları)] Bakterilerin çoğalması kontrol altına alındıktan sonra gelişen olaylar immünitenin durumuna bağlıdır (7,11,12,16-18).

4) Hücre sel immün yanıt ile Gecikmiş tip aşırı duyarlılık arasında etkileşim evresi:

Granüloomlarda kazeöz odağın etrafında toplanan aktif makrofajlar, kazeöz odaklardan kaçan bakterileri fagosite ederek hızla sindirirler. Aktif makrofajların yakaladığı bakteriler çoğalmayı sürdürürse, gecikmiş tip aşırı duyarlılık yanıtı tekrarlanarak doku harabiyeti artar. Eğer kazeöz odak erimezse, hücre sel immün yanıt tarafından primer infeksiyonun ilerlemesi durdurulur. Akciğer ve lenfo-hemotojen yolla vücudun diğer bölgelerine ulaşan bakterilerin oluşturdukları küçük kazeöz odaklar makrofajlar tarafından temizlenir. Büyük kazeöz odaklar ise bir fibröz kapsülle çevrilerek



Şekil 4: Mycobacterium tuberculosis enfeksiyonu (18 no.lu kaynaktan uyarlanmıştır).

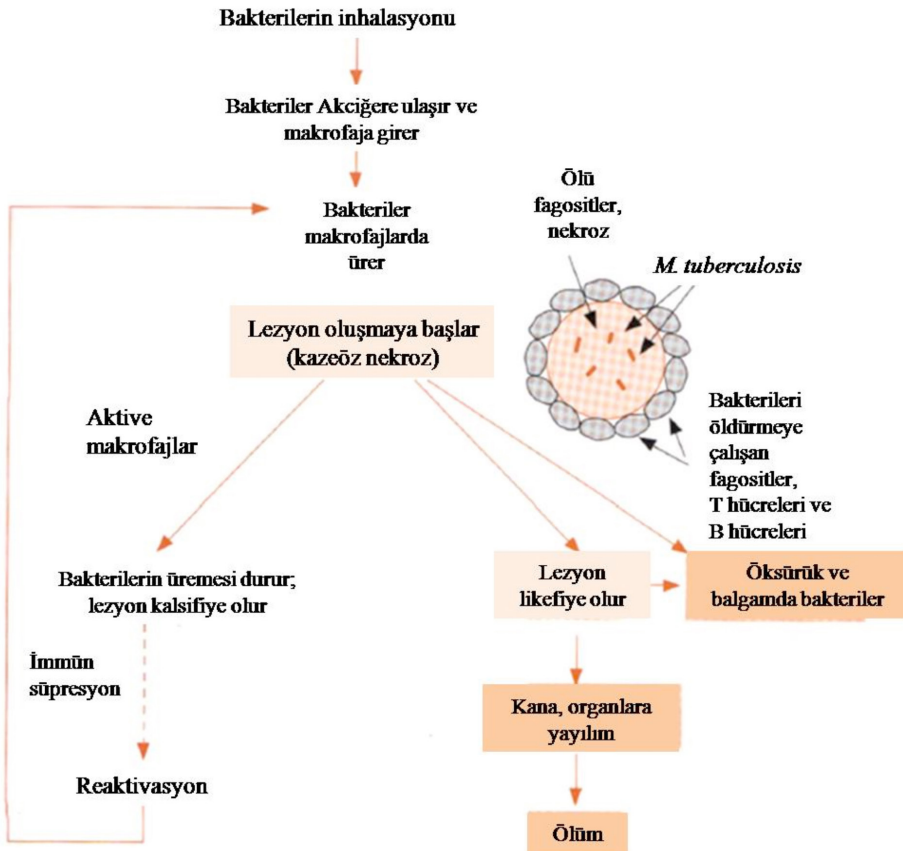
izole edilir (tüberküloma). İmmün sistemi baskılanmış kişilerde oluşan kazeöz odaklardan kaçan basiller, inaktif veya düşük aktivitedeki makrofajlar tarafından fagosite edilir, fakat sindirilemezler. Bu makrofajların basil çoğalmasını durdurabilmesi için, gecikmiş tip aşırı duyarlılık yanıtının tekrarlanması gerekir. Bu yanıt tekrarlandıkça kazeöz nekrozlar genişler ve primer TB oluşur. Lenfo-hematojen yolla basiller akciğerden vücudun diğer kısımlarına yayılır ve pulmoner ven duvarında oluşan kazeöz odağın açılması ile miliyer ve dissemine TB gelişir (7,11,12,16–18).

5) Erime ve kavite oluşumu: Primer TB kontrol edilemezse, ilerleyici TB ve kavite oluşur. Genellikle sekonder TB’de görülür. Basil antijenlerinin ortamda çoğalması, gecikmiş tipte aşırı duyarlılığı ortaya çıkarır. Kazeöz nekroz bronşa açılırsa TB pnömonisi, damara açılırsa ise ekstrapulmoner TB başlamış olur (7,11,12,16–18).

Akciğerin başlıca savunması ve TB’nin klasik histopatolojik lezyonu olan granülomun temel hücresi alveolar makrofajdır. M. tuberculosis, aktive olmamış alveolar makrofajlarda hayatta kalma ve üreme kabiliyetini geliştirmiştir. Aktive makrofajlar bakterileri öldürebilir. Böylece, bir kişinin hızlı ve etkili bir aktive edilmiş makrofaj

yanıtı oluşturma yeteneği, maruziyet sonucunda semptomatik bir hastalık oluşup oluşmayacağını belirler (Şekil 5).

M. tuberculosis ve makrofajlar arasındaki ilk etkileşim hem $CD4^+$ Th hem de $CD8^+$ Tc'nin yanıtını kapsar. İnfeksiyonun kontrol altına alınmasında bu iki T hücresi türünün göreceli önemi konusunda bazı tartışmalar olmuştur, ancak her ikisi de konakçının savunmasına katkıda bulunur (7,8,16–19,23,24). $CD4^+$ T hücresi alt grubunun (Th2) antikor üretimini uyarmasına karşın gram pozitif bakterilerin doğal olarak seruma dirençli olması ve MTB'nin fagositlerin içinde üreme yeteneği nedeniyle bakterilere karşı antikorlar etkisiz kalırlar (7). $CD4^+$ T hücrelerinin savunma üzerindeki ana katkısı, makrofaj aktivasyonunu uyararak IFN- γ salgılayan $CD4^+$ hücrelerinin alt kümesi (Th1) tarafından oluşturulur ($CD8^+$ T hücreleri de daha az miktarda IFN- γ salgılamaktadır). IFN- γ aynı zamanda T hücrelerine bağlanmak için endotelial hücreleri stimüle eder, böylece kan damarının dışına hareketlerini tetik-



Şekil 5: Tüberküloz patogenezinde evreler (7 no.lu kaynaktan uyarlanmıştır).

ler ve komşu doku içerisine geçişlerini sağlayarak infekte bölge üzerinde toplanabilmelerini sağlar. İnsanlarda makrofajların aktivasyonunu uyarmak için IFN- γ 'nın yanı sıra diğer sitokinlerin de gerekli olduğuna dair kanıtların olmasına karşın IFN- γ insan infeksiyonlarında önemli bir rol oynar (7,8,16,17,23,24). Bakteriyel üremeyi durdurmada başarılı olamamış infekte fagositlerin CD8+ T hücreleri tarafından öldürülmesi ve parçalanmasıyla bakteriler aktive makrofajlar tarafından yutulabilir ve öldürülebilir (7,8,16–19,23). Hangi T hücresi tipinin bağışıklığa önemli bir katkı yaptığı bir tartışma konusu olmakla birlikte, etkili bir aşı, eğer TB'ye uzun süreli bir bağışıklık sağlayacaksa, doğru tipte bir bağışık yanıtı uyarmalıdır.

Nispeten düşük sayıda bakteriye maruz kalan sağlıklı bir yetişkinde, aktive edilmiş makrofajlar, akciğerde belirgin bir hasar oluşmadan önce infeksiyonu durduracak kadar erken dönemde görünmeye başlar. Bu kişilerde deri testi pozitif olmakla birlikte semptomatik TB gelişmez (3,7). Hızlı ve etkili bir T hücre yanıtı oluşturamayan bir çocuk veya yetişkinde, aktive edilmiş makrofajlar hastalık sürecinin çok sonrasına kadar görünmez ve bakteri akciğer makrofajlarında üremeye devam eder. İnfeksiyon fagositik hücreler tarafından temizlenemediği için yeni T hücreleri, polimorf nüveli lökosit (PNL) ve makrofajların bölgeye doğru çekilmesi devam eder ve bakterilerin ürediği bölgeler çevresinde birikmeye başlarlar (7,8,16,23,24). Bakterilerin çevresindeki makrofajlar kaynaşarak dev hücreleri oluştururlar. Bakterileri içeren hasarlı dokunun oluşturduğu genişleyen bir odak çevresinde makrofaj ve T hücrelerin oluşturduğu bir tabaka oluşur. Bazı durumlarda, fagositler bakterileri öldüremese de, T hücreler ve makrofajlar büyümekte olan lezyonun çevresini kalın bir fibrin kılıf şeklinde sınırlandırmada başarılı olurlar. Bu duvarlı lezyon tüberkül olarak adlandırılır. Tüberküller sonunda kalsifiye olur ve göğüs röntgenlerinde görülebilen sert kenarlı lezyonlara yol açar. Tüberkül benzeri lezyonlar üreten hücre aracılı (T hücresi ve fagosit) yanıt, tüberküllerin makroskopik olarak granülomlar gibi görünmesi nedeniyle "granülomatöz yanıt" olarak adlandırılır (7,16,23,24).

Hücrel immunitede, TH1 CD4+ T lenfositleri, fagosite edilmiş bakterileri içeren makrofajları aktive eder, böylece fagositlerin mikrobisidal aktiviteleri ve fagosite edilen bakterilerin öldürülme hızları artar. T hücrelerin makrofajları aktive etme kapasiteleri, reaksiyonun özgülüğünü oluşturan antijenin tanınmasına bağlıdır (7,8,16–19,23,24). Daha önce TB basili ile karşılaşmış veya basile karşı aşılanarak bağışıklık kazanmış bir bireyin derisine bu mikroorganizmaya ait bir protein enjekte edildiğinde benzer bir reaksiyon elde edilebilir. Bu reaksiyon, gecikmiş tipte aşırı duyarlılık (reaksiyonun gözlenmesinin 24–48 saat sonra görülmesi nedeniyle; geç reaksiyon) olarak adlandırılır (15,16,23). Mikobakteriyel hücre duvarları, gecikmiş tipte aşırı duyarlılığı ve infeksiyona direnci belli bir ölçüde indükler. Mikobakteriyel hücre içeriği önceden duyarlılaştırılmış hayvanlarda gecikmiş tipte aşırı duyarlılık re-

aksiyonları ortaya çıkarır. Bir antijen ile sensitize olmuş T lenfositleri, aynı antijenle ikinci temasta sitokinlerin serbest bırakılmasına yol açar. Sitokinler inflamasyona neden olur ve makrofajları aktive eder. Gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonları, sıklıkla, bireylerin daha önce bir antijene maruz kalıp buna bir yanıt oluşturup oluşturmadığını belirlemede kullanılır (3,7,8,15,16). Örneğin, mikobakteriyel antijene (pürifiye protein deriverleri; PPD) karşı oluşan gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonu, T hücrelerinin mikobakterilere yanıtının bir göstergesidir. Geçirilen veya aktif mikobakteriyel infeksiyon tanısında kullanılan TDT bu mekanizmaya dayanmaktadır (3,7,8,15,16). Tüberkülozda, MTB'ye karşı T hücre aracılı bir immün yanıt olduğu halde, infeksiyonun ortadan kaldırılamaması nedeniyle bu yanıt kronikleşir. Sonuçta oluşan granülomatöz lezyon, infeksiyon bölgesinde normal dokularda oluşan hasarın ve meydana gelen işlev bozukluğunun temel nedenidir (7,16,23,24).

Bakterileri öldürmede başarısız olan fagositler, hem lizozomal enzimleri serbest bırakarak hem de TNF- α üreterek akciğer dokusunda ciddi hasarlara neden olur. TNF- α doku hasarına neden olur ve muhtemelen TB hastalarında meydana gelen kilo kaybından sorumludur. Bir TB olgusu sırasında gelişen lezyonların önemli bir özelliği akışkan olmalarıdır. Başlangıçta bakterilerin ürettiği bölgeler yoğun, peynir benzeri bir kıvamdadır (kazeifikasyon nekrozu) (7,11,16,23,24). Bakteriler üremeye ve fagositler bölgeye girmeye devam ettikçe, nekrotik bölge daha fazla akışkan duruma gelir. Sıvı akışkan form daha yoğun kazeöz materyalden daha kolay aerosollere dönüştüğü için, akışkan formda lezyonlara sahip bir kişi, lezyonları kazeöz nekroz aşamasında olan bir kişiden daha bulaştırıcıdır. Ayrıca, kazeöz bir lezyonun yoğun kıvamı, alanın dışına bakteri hareketini önler. Likefiye bir lezyondaki bakteriler lezyondan daha kolay kaçabilir ve hastalığın dissemine formuna neden olarak vücudun diğer bölümlerine yayılabilir. Makrofaj ve PNL kaynaklı hidrolitik enzimler ile toksik oksijen radikallerinin etkisiyle doku harabiyeti artar. Oluşan kazeöz nekroz ortamında basiller, anoksik koşullar nedeniyle çoğalamazlar, yıllarca hatta yaşam boyu dormant halde kalırlar. Primer infeksiyon ve primer odakların (Ghon odağı) olduğu bu evrede tüberkülin testi pozitifdir (3,7,11,16,23).

Birçok bakteriyel patojen, lokal veya sistemik bir inflamatuvar yanıtı ortaya çıkararak konakçı dokuya zarar verir. Bu hipotez, MTB'nin neden olduğu akciğer hasarı için olası bir açıklama olarak da sunulmaktadır ve bu yıkıcı konakçı yanıtında hangi antijenlerin önemli olduğunu belirleme konusunda çalışmalar yapılmaktadır. Maa-lesef, çalışmalarının çoğu, bir test olarak deri testi reaksiyonu (önceden PPD verilen hayvanlarda) kullanılarak yapılmıştır. Bu yaklaşımla ilgili problem, deri testinde üretilen hücresel yanıt tipinin (gecikmiş tipte aşırı duyarlılık), akciğerde üreyen bakterilerin ortaya çıkardığı hücre aracılı yanıtla aynı olmamasıdır (7). Safaştırılmış formda (örn. antijen 85B, 85C ve MPB70, M. bovis BCG'nin 23kDa salgılanan bir proteini)

uygulandığında deri testi yanıtını uyarabilen birkaç protein tanımlanmıştır, ancak şiddetli hücresel yanıtı provake ederek dokularda hasara neden olan en önemli antijenler hakkında çok az şey bilinmektedir (7). Mikobakteriyel hücre duvarında bulunan mikolik asitler (kord faktörü), hayvanlara enjekte edildiklerinde toksiktir ve bu bileşikler, inflamatuvar yanıtı uyararak etki edebilir (7,11,16,23,24). Ayrıca, mikobakterilerin bir hücre duvarı bileşeni olan muramil dipeptid, bağışıklık sistemini uyarma ve sitokin üretimini tetikleme özelliğine sahiptir (7). Popüler hipotezlerden biri, mikobakteriyel hücre duvarı bileşenlerinin bir kombinasyonu ile tetiklenen TNF- α 'nın salınması, akciğer hasarının çoğuna neden olmaktadır. TNF- α 'nın hayvanların akciğerlerine enjeksiyonu, TB'de görülenlere benzer bir hasara neden olur. TNF- α 'ya karşı oluşan antikolar, bakteri ile infekte olmuş hayvanlarda bakterilerin kendi üremelerini önemli ölçüde etkilemeksizin akciğer hasarını azaltır. Bu nedenle, TNF- α ortaya çıkaran bakteriyel ürünler hastalık sürecinde önemli olabilir. Bakterileri yutmaya ve öldürmeye çalışan makrofajlar tarafından toksik lizozomal bileşenlerin salınımının, akciğer hasarına da katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (7,8,16).

Bakteriyel üremeyi durdurmak ve ciddi semptomatik hastalıkların gelişimini önlemek için zamanında bağışık yanıt oluşturan bir kişi de mutlaka hastalıktan uzak değildir. Bazı duvarla sınırlandırılmış lezyonların içerisinde canlı bakteri bulunabilir. M. tuberculosis'in bir özelliği de bu tür lezyonlarda on yıllarca hayatta kalabilmesidir. Yaşamın ilerleyen dönemlerinde, bağışıklık sisteminin (örneğin kanser, bağışıklık sistemini baskılayan ilaçlar veya AIDS v.b.) baskılanması, bakterilerin lezyonlardan kaçarak yeniden üremeye başlamasına izin verebilir. Semptomları ve bulaştırıcılığı primer TB ile aynı olan hastalığın bu şekli "reaktivasyon TB" olarak adlandırılır (7,11,16,23,24) (**Şekil 5**).

Özet

İnfekte konakçının organlarında MTB bir granülom içerisinde makrofajlarda tutulur. Granülom, makrofajlar, dev hücreler, T hücreleri, B hücreleri ve fibroblastlar içerir. Latent enfeksiyonlarda, granülom veya tüberkül içerisindeki bakterilerin durumu bilinmemektedir. Organizma dormant; replike olmayan bir durumda, aktif replike olarak immün yanıt ile öldürülmüş veya metabolik olarak sınırlı veya nadiren replikasyon gösteren bir durumda olabilir. Enfeksiyonu kontrol altına almak için oluşan immün yanıt mekanizmalarının çökmesi basillerin reaktivasyonu ve replikasyonuna yol açarak doku hasarına ve nekroza neden olur. Böylece, konakçı ve mikobakteri arasında değişkenlik gösteren süregen bir savaş oluşmakta ve patogenez birçok faktöre bağlı olarak devam etmektedir. Mikroorganizma, kuvvetli bir hücresel immün yanıt oluşumu ile eliminasyondan kaçmak için mekanizmalar geliştirmektedir.

Tüberkülozun önlenmesinde veya ilerlemesinde immün yanıt mekanizmalarının ve aynı zamanda bu mekanizmalara karşı bakterinin geliştirdiği kaçış yollarının daha iyi anlaşılması gerekmektedir. Bu yönde yapılacak ileri çalışmalar, patojene karşı önleyici yeni aşların ve tedaviye yönelik stratejilerin geliştirilmesini sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2018*. Available at: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/. Accessed Feb 24, 2020.
2. Kunnath-Velayudhan S, Gennaro ML. Immunodiagnosis of tuberculosis: a dynamic view of biomarker discovery. *Clin Microbiol Rev* 2011; 24: 792-805.
3. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J* 2015; 46: 1563-76.
4. Pfyffer GE. *Mycobacterium: General Characteristics, Laboratory Detection, and Staining Procedures*. In: Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, Funke G, Landry ML, Richter SS, et al. editors. *Manual of Clinical Microbiology*, 11th ed. Washington, DC: ASM Press; 2015. p. 536-69.
5. Alexander KA, Laver PN, Michel AL, Williams M, van Helden PD, Warren RM, et al. Novel *Mycobacterium tuberculosis* complex pathogen, *M. mungi*. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 1296-9.
6. van Ingen J, Rahim Z, Mulder A, Boeree MJ, Simeone R, Brosch R, et al. Characterization of *Mycobacterium orygis* as *M. tuberculosis* complex subspecies. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 653-5.
7. Salyers AA, Whitt DD, editors. *Tuberculosis. Bacterial Pathogenesis: A Molecular Approach*. Washington, DC: ASM Press; 1994. p. 307-21.
8. Flynn JL, Chan J. Immunology of tuberculosis. *Annu Rev Immunol* 2001; 19: 93-129.
9. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 367-416.
10. Fitzgerald DW, Sterling TR, Haas DW. *Mycobacterium tuberculosis*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier; 2011. p. 3129-63.
11. Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, editors. *Mycobacteria. Jawets, Melnick and Adelberg's Medical Microbiology*. 24th ed. New York, USA: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2007. p. 320-31.
12. Belknap R, Daley CL. Interferon-gamma release assays. *Clin Lab Med* 2014; 34: 337-49.
13. Denkinger CM, Dheda K, Pai M. Guidelines on interferon- γ release assays for tuberculosis infection: Concordance, discordance or confusion? *Clinical Microbiology and Infection* 2011. p. 806-14.
14. Salgame P, Geadas C, Collins L, Jones-López E, Ellner JJ. Latent tuberculosis infection - Revisiting and revising concepts. *Tuberculosis* 2015; 95: 373-84.
15. Abbas AK, Lichtman AH. *Temel İmmünoloji (İmmün Sistemin Fonksiyonları ve Bozuklukları)*. In: Camcioğlu Y, Deniz G, editors. *İstanbul Medikal Yayıncılık*; 2007. p. 1- 121.
16. Özbal Y. Tüberküloz İmmünolojisi. *Erciyes Tıp Dergisi* 2006; 28: 25-34.
17. Dheda K, Schwander SK, Zhu B, Van Zyl-Smit RN, Zhang Y. The immunology of tuberculosis: From bench to bedside. *Respirology* 2010; 15: 433-50.

18. Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, et al. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Prim* 2016; 2-23.
19. Simmons JD, Stein CM, Seshadri C, Campo M, Alter G, Fortune S, et al. Immunological mechanisms of human resistance to persistent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Nat Rev Immunol* 2018; 18: 575-89.
20. Cywes L, Hoppe HC, Daffé M, Ehlers MRW. Nonopsonic binding of *Mycobacterium tuberculosis* to complement receptor type 3 is mediated by capsular polysaccharides and is strain dependent. *Infect Immun* 1997; 65: 4258-66.
21. Schlesinger LS, Horwitz MA. Phagocytosis of leprosy bacilli is mediated by complement receptors CR1 and CR3 on human monocytes and complement component C3 in serum. *J Clin Invest* 1990; 85: 1304-14.
22. Rachman H, Strong M, Schaible U, Schuchhardt J, Hagens K, Mollenkopf H, et al. *Mycobacterium tuberculosis* gene expression profiling within the context of protein networks. *Microbes Infect* 2006; 8: 747-57.
23. Oral B. Tüberküloz immünopatogenezi. In: Yüce A, Özyurt M, Sürücüoğlu S, Uzun M, Sarıgüzel N, editors. *Mycobacterium tuberculosis ve Tüberküloz*. İstanbul: ANKA; 1st ed. 2016. p. 112-27.
24. Phillips JA, Ernst JD. Tuberculosis Pathogenesis and Immunity. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2012; 7: 353-84.
25. Giacomini E, Iona E, Ferroni L, Miettinen M, Fattorini L, Orefici G, et al. Infection of Human Macrophages and Dendritic Cells with *Mycobacterium tuberculosis* Induces a Differential Cytokine Gene Expression That Modulates T Cell Response. *J Immunol* 2001; 166: 7033-41.
26. Thurnher M, Ramoner R, Gastl G, Radmayr C, Bock G, Herold M, et al. *Bacillus Calmette-Guerin* mycobacteria stimulate human blood dendritic cells. *Int J Cancer* 1997; 70: 128-34.
27. Schneeberger EE. Alveolar type II cells. In: Crystal RJ, West JB, editors. *The lung: Scientific foundations*. New York: Raven Press; 1991. p. 736.
28. Crystal RJ. Alveolar macrophages. In: Crystal RJ, West JB, editors. *The lung: Scientific foundations*. New York: Raven Press; 1991. p. 736.
29. Wolf AJ, Linas B, Trevejo-Nuñez GJ, Kincaid E, Tamura T, Takatsu K, et al. *Mycobacterium tuberculosis* infects dendritic cells with high frequency and impairs their function in vivo. *J Immunol* 2007; 179: 2509-19.
30. Weiss G, Schaible UE. Macrophage defense mechanisms against intracellular bacteria. *Immunol Rev* 2015; 264: 182-203.
31. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol* 2010; 11: 373-84.
32. Belvin MP, Anderson KV. A conserved signaling pathway: the *Drosophila* toll-dorsal pathway. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1996; 12: 393-416.
33. Means TK, Wang S, Lien E, Yoshimura A, Golenbock DT, Fenton MJ. Human toll-like receptors mediate cellular activation by *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol* 1999; 163: 3920-7.
34. Yang RB, Mark MR, Gray A, Huang A, Xie MH, Zhang M, et al. Toll-like receptor-2 mediates lipopolysaccharide-induced cellular signalling. *Nature* 1998; 395: 284-8.
35. Schwandner R, Dziarski R, Wesche H, Rothe M, Kirschning CJ. Peptidoglycan- and lipoteichoic acid-induced cell activation is mediated by toll-like receptor 2. *J Biol Chem* 1999; 274: 17406-9.
36. Underhill DM, Ozinsky A, Smith KD, Aderem A. Toll-like receptor-2 mediates mycobacteria-induced proinflammatory signaling in macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999; 96: 14459-63.

37. Thoma-Uszynski S, Stenger S, Takeuchi O, Ochoa MT, Engele M, Sieling PA, et al. Induction of direct antimicrobial activity through mammalian toll-like receptors. *Science* 2001; 291: 1544-7.
38. Briken V, Porcelli SA, Besra GS, Kremer L. Mycobacterial lipoarabinomannan and related lipoglycans: from biogenesis to modulation of the immune response. *Mol Microbiol* 2004; 53: 391-403.
39. Court N, Vasseur V, Vacher R, Fremont C, Shebzukhov Y, Yeremeev VV, et al. Partial Redundancy of the Pattern Recognition Receptors, Scavenger Receptors, and C-Type Lectins for the Long-Term Control of Mycobacterium tuberculosis Infection. *J Immunol* 2010; 184: 7057-70.
40. Ishikawa E, Ishikawa T, Morita YS, Toyonaga K, Yamada H, Takeuchi O, et al. Direct recognition of the mycobacterial glycolipid, trehalose dimycolate, by C-type lectin Mincle. *J Exp Med* 2009; 206: 2879-88.
41. Walker L, Lowrie DB. Killing of Mycobacterium microti by immunologically activated macrophages. *Nature* 1981; 293: 69-70.
42. Ding AH, Nathan C, Stuehr D. Release of reactive nitrogen intermediates and reactive oxygen intermediates from mouse peritoneal macrophages. *J. Immunol* 1988; 141: 2407-12.
43. MacMicking JD, North RJ, LaCourse R, Mudgett JS, Shah SK, Nathan CF. Identification of nitric oxide synthase as a protective locus against tuberculosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997; 94: 5243-8.
44. Martineau AR, Wilkinson KA, Newton SM, Floto RA, Norman AW, Skolimowska K, et al. IFN- and TNF-Independent Vitamin D-Inducible Human Suppression of Mycobacteria: The Role of Cathelicidin LL-37. *J Immunol* 2007; 178: 7190-8.
45. Liu PT, Stenger S, Tang DH, Modlin RL. Cutting Edge: Vitamin D-Mediated Human Antimicrobial Activity against Mycobacterium tuberculosis Is Dependent on the Induction of Cathelicidin. *J Immunol* 2007; 179: 2060-3.
46. Kang PB, Azad AK, Torrelles JB, Kaufman TM, Beharka A, Tibesar E, et al. The human macrophage mannose receptor directs Mycobacterium tuberculosis lipoarabinomannan-mediated phagosome biogenesis. *J Exp Med* 2005; 202: 987-99.
47. Armstrong JA, Hart PD. Phagosome-lysosome Interactions in Cultured Macrophages Infected With Virulent Tubercle Bacilli. Reversal of the Usual Nonfusion Pattern and Observations on Bacterial Survival. *J Exp Med.* 1975; 142: 1-16.
48. Goren M, D'Arcy Hart P, Young MR, Armstrong JA. Prevention of phagosomelysosome fusion in cultured macrophages by sulfatides of Mycobacterium tuberculosis. *Proc Nat Acad Sci USA* 1976; 73: 2510-14.
49. Middlebrook G, Coleman CM, Schaefer WB. SULFOLIPID FROM VIRULENT TUBERCLE BACILLI. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1959; 45: 1801-4.
50. Goren MB, Brokl O, Das BC. Sulfatides of Mycobacterium tuberculosis: the structure of the principal sulfatide (SL-I). *Biochemistry* 1976; 15: 2728-35.
51. Vergne I, Chua J, Lee H-H, Lucas M, Belisle J, Deretic V. Mechanism of phagolysosome biogenesis block by viable Mycobacterium tuberculosis. *Proc Natl Acad Sci* 2005; 102: 4033-8.
52. Walburger A, Koul A, Ferrari G, Nguyen L, Prescianotto-Baschong C, Huygen K, et al. Protein kinase G from pathogenic mycobacteria promotes survival within macrophages. *Science* 2004; 304: 1800-4.
53. Gordon A, D'Arcy Hart P, Young MR. Ammonia inhibits phagosome-lysosome fusion in macrophages. *Nature* 1980; 286: 79-81.
54. D'Arcy Hart P, Young MR, Jordan MM, Perkins WJ, Geisow MJ. Chemical inhibitors of phagosome-lysosome fusion in cultured macrophages also inhibit saltatory lysosomal movements. A combined microscopic and computer study. *J Exp Med* 1983; 158: 477-92.

55. Clemens D, Horwitz MA. Characterization of the *Mycobacterium tuberculosis* phagosome and evidence that phagosomal maturation is inhibited. *J Exp Med* 1995; 181: 257-70.
56. Reyat J-M, Berthet F-X, Gicquel B. The urease locus of *Mycobacterium tuberculosis* and its utilization for the demonstration of allelic exchange in *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guerin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 8768-72.
57. Guinn KM, Hickey JM, Mathur S, Zakei KL, Grotzke JE, Lewinsohn DM, et al. Individual RD1-region genes are required for export of ESAT-6/ CFP-10 and for virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Microbiol* 2004; 51: 359-70.
58. Renshaw PS, Lightbody KL, Veverka V, Muskett FW, Kelly G, Frenkiel TA, et al. Structure and function of the complex formed by the tuberculosis virulence factors CFP-10 and ESAT-6. *EMBO J* 2005; 24: 2491-8.
59. Andersen P, Askgaard D, Ljungqvist L, Bennedsen J, Heron I. Proteins released from *Mycobacterium tuberculosis* during growth. *Infect Immun* 1991; 59: 1905-10.
60. Chang JC, Miner MD, Pandey AK, Gill WP, Harik NS, Sasseti CM, et al. *igr* genes and *Mycobacterium tuberculosis* cholesterol metabolism. *J Bacteriol* 2009; 191: 5232-9.
61. Griffin JE, Pandey AK, Gilmore SA, Mizrahi V, McKinney JD, Bertozzi CR, et al. Cholesterol catabolism by *Mycobacterium tuberculosis* requires transcriptional and metabolic adaptations. *Chem Biol* 2012; 19: 218-27.
62. Chan J, Fujiwara T, Brennan P, McNeil M, Turco SJ, Sibille JC, et al. Microbial glycolipids: possible virulence factors that scavenge oxygen radicals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86: 2453-7.
63. Chan J, Fan X, Hunter SW, Brennan PJ, Bloom BR. Lipoarabinomannan, a possible virulence factor involved in persistence of *Mycobacterium tuberculosis* within macrophages. *Infect Immun* 1991; 59: 1755-61.
64. Chen L, Xie QW, Nathan C. Alkyl hydroperoxide reductase subunit C (AhpC) protects bacterial and human cells against reactive nitrogen intermediates. *Mol Cell* 1998; 1: 795-805.
65. Bryk R, Griffin P, Nathan C. Peroxynitrite reductase activity of bacterial peroxiredoxins. *Nature* 2000; 407: 211-5.
66. St John G, Brot N, Ruan J, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Weissbach H, et al. Peptide methionine sulfoxide reductase from *Escherichia coli* and *Mycobacterium tuberculosis* protects bacteria against oxidative damage from reactive nitrogen intermediates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 9901-6.
67. Ruan J, St John G, Ehrst S, Riley L, Nathan C. *noxR3*, a novel gene from *Mycobacterium tuberculosis*, protects *Salmonella typhimurium* from nitrosative and oxidative stress. *Infect Immun* 1999; 67: 3276-83.
68. Kapina MA, Shepelkova GS, Mischenko V V, Sayles P, Bogacheva P, Winslow G, et al. CD27^{low} CD4⁺ T lymphocytes that accumulate in the mouse lungs during mycobacterial infection differentiate from CD27^{high} precursors *in situ*, produce IFN- γ , and protect the host against tuberculosis infection. *J Immunol* 2007; 178: 976-85.
69. Schluger NW. Recent advances in our understanding of human host responses to tuberculosis. *Respir Res* 2001; 2: 157-63.
70. Khader SA, Partida-Sanchez S, Bell G, Jelley-Gibbs DM, Swain S, Pearl JE, et al. Interleukin 12p40 is required for dendritic cell migration and T cell priming after *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Exp Med* 2006; 203: 1805-15.
71. Schaible UE, Winau F, Sieling PA, Fischer K, Collins HL, Hagens K, et al. Apoptosis facilitates antigen presentation to T lymphocytes through MHC-I and CD1 in tuberculosis. *Nat Med* 2003; 9: 1039-46.
72. Lalvani A, Brookes R, Wilkinson RJ, Malin AS, Pathan AA, Andersen P, et al. Human cytolytic

- and interferon gamma-secreting CD8+ T lymphocytes specific for *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 95: 270-5.
73. Cooper AM. T cells in mycobacterial infection and disease. *Current Opinion in Immunology* 2009; 21: 378-84.
 74. Ngai P, McCormick S, Small C, Zhang X, Zganiacz A, Aoki N, et al. Gamma interferon responses of CD4 and CD8 T-cell subsets are quantitatively different and independent of each other during pulmonary *Mycobacterium bovis* BCG infection. *Infect Immun* 2007; 75: 2244-52.
 75. Kaufmann SH, McMichael AJ. Annulling a dangerous liaison: vaccination strategies against AIDS and tuberculosis. *Nat Med* 2005; 11: 533-44.
 76. Khader SA, Cooper AM. IL-23 and IL-17 in tuberculosis. *Cytokine* 2008; 41: 79-83.
 77. Korb DS, Schneider BE, Schaible UE. Innate immunity in tuberculosis: myths and truth. *Microbes Infect* 2008; 10: 995-1004.
 78. Orme IM, Cooper AM. Cytokine/chemokine cascades in immunity to tuberculosis. *Immunol Today* 1999; 20: 307-312.
 79. Rhoads ER, Cooper AM, Orme IM. Chemokine response in mice infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun* 1995; 63: 3871-5.
 80. Sasindran SJ, Torrelles JB. *Mycobacterium tuberculosis* infection and inflammation: What is beneficial for the host and for the bacterium? *Front Microbiol* 2011; 2: 2.
 81. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 2000; 356: 1099-104.
 82. Barnes PF. Diagnosing latent tuberculosis infection: turning glitter to gold. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 5-6.
 83. Abebe F, Bjune G. The protective role of antibody responses during *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin Exp Immunol* 2009; 157: 235-43.
 84. Maglione PJ, Chan J. How B cells shape the immune response against *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur J Immunol* 2009; 39: 676-86.
 85. Carroll MV, Lack N, Sim E, Krarup A, Sim RB. Multiple routes of complement activation by *Mycobacterium bovis* BCG. *Mol Immunol* 2009; 46: 3367-78.
 86. Kozakiewicz L, Chen Y, Xu J, Wang Y, Dunussi-Joannopoulos K, Ou Q, et al. B cells regulate neutrophilia during *Mycobacterium tuberculosis* infection and BCG vaccination by modulating the interleukin-17 response. *PLoS Pathog* 2013; 9: e1003472.
 87. Glatman-Freedman A, Casadevall A. Serum therapy for tuberculosis revisited: reappraisal of the role of antibody-mediated immunity against *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 514-32.
 88. Vordermeier HM, Venkataprasad N, Harris DP, Ivanyi J. Increase of tuberculous infection in the organs of B cell-deficient mice. *Clin Exp Immunol* 1996; 106: 312-6.
 89. Lu LL, Chung AW, Rosebrock TR, Ghebremichael M, Yu WH, Grace PS, et al. A Functional Role for Antibodies in Tuberculosis. *Cell* 2016; 167: 433-443.e14.
 90. Kaufmann SHE, Parida SK. Tuberculosis in Africa: learning from pathogenesis for biomarker identification. *Cell Host Microbe* 2008; 4: 219-28.
 91. Lindenstrøm T, Agger EM, Korsholm KS, Darrah PA, Aagaard C, Seder RA, et al. Tuberculosis subunit vaccination provides long-term protective immunity characterized by multifunctional CD4 memory T cells. *J Immunol* 2009; 182: 8047-55.

Tüberkülozda Klinik Bulgular ve Tanı

Gülistan Karadeniz

Tüberkülozda klinik bulgular, başlıca primer tüberküloz ve reaktivasyon tüberkülozu olmasına göre ayrıca milier tüberküloz, endobronşial tüberküloz, tüberküloz plörezi gibi klinik prezentasyonlarına göre farklılık göstermektedir. Larinks tüberkülozunda ses kısıklığı, üriner tüberkülozda hematüri, tüberküloz menenjitte nörolojik semptomlar gibi akciğer dışı organ tüberkülozlarında da tutulan organ ile ilgili bulgular olabilmektedir.

Primer Tüberküloz

Önceden tüberküloz basili ile karşılaşmamış bireydeki enfeksiyona primer tüberküloz denir. Çoğunlukla çocukluk döneminde görülmekle birlikte gelişmiş ülkelerde basil ile ilk karşılaşma ileri dönemlere kayması nedeniyle ergenlik dönemi ve erişkinlerde de görülebilmektedir (1,2).

Tüberküloz basili inhalasyon ile alınır, akciğer alt periferik bölgesine yerleşir. Basile karşı spesifik bağışıklığın olmadığı bu ilk 4–6 hafta genellikle hiçbir klinik bulgu olmaz. Tüberkülin aşırı duyarlılığının gelişmesi ile birlikte tüberkülin cilt testi (TCT) pozitifleşir, hafif ateş ve kırgınlık olabilir. Bu ilk 4–6 haftanın sonunda spesifik immunitenin gelişmesi ile birlikte %90 enfeksiyon sınırlandırılmış olur ve latent(inaktif) faza geçer. Vakaların %5–10'da ise primer progrese hastalık ortaya çıkar. Primer progrese enfeksiyonda; tüberküloz pnömoni, hiler-servikal lefadenopati, menenjit, perikardit, milier yayılım görülebilmektedir. Bu progresyon veya disseminasyon immün supresif hastalık-ilaç kullanımlarında, 5 yaş altı ve ileri yaş gibi immün cevabı kötü olan bireylerde daha sıklıkla görülmektedir (1).

Primer tüberküloz çoğunlukla asemptomatik olup olguların yaklaşık 1/3'de semptom vardır. En sık görülen semptom ise %70 ile ateştir (3). Ateş genellikle 2–3 hafta olup 10 haftaya kadar sürebilir, düşük derecelerde başlayıp kademeli olarak 39°C kadar yükselebilir. İkinci en sık görülen semptom %25 ile plöretik veya retrosternal göğüs ağrısıdır. Göğüs ağrısı genellikle plevral efüzyona veya genişlemiş bronşial lenf nodlarına bağlı oluşur. Diğer nadir semptomlar; yorgunluk, öksürük, artralji ve üst solunum yolu enfeksiyonuna benzer şekildedir (1,3).

Primer pulmoner tüberkülozda akciğer grafisi sıklıkla normal olup en sık görülen bulgular; hiler lenfadenopati (yaklaşık %50 sağ, %33 sol ve %16 bilateral), plevral efüzyon (yaklaşık %53 sağ, %41 sol ve %6 bilateral) ve çoğunlukla orta ve alt loblarda görülen pulmoner infiltrasyondur (2). Ayrıca hiler lenfadenopatiye bağlı bası nedeniyle çoğunlukla sağ orta lobda olan konsolidasyon ve atelektazi görülebilir (4). Nadiren milier patern ile kavite görülebilir. Bazı kişilerde çoğunlukla orta-alt loblarda periferik pulmoner infiltrasyon odağı (primer odak=Ghon odağı) ve hiler lenfadenopati birlikte görülebilir. Buna primer kompleks (Ranke kompleksi) denmektedir. Ayrıca primer enfeksiyon sırasında hematojen yol ile akciğer apikal ve subapikal bölgesine yerleşen basil odakları kalsifiye olur ise buna Simon odağı denir. Bu odaklarda basiller dormant halde hastalık yapmadan yaşamlarına devam ederler ve gelecekte reaktivasyon tüberkülozunun endojen kaynağını oluştururlar.

Reaktivasyon Tüberkülozu

Reaktivasyon tüberkülozu için; erişkin tip tüberküloz, post-primer tüberküloz, endojen reeneksiyon gibi farklı terimler kullanılmaktadır. Primer enfeksiyon sonrası %90 latent faza geçen kişilerin %5–10'da reaktivasyon tüberkülozu gelişir. Reaktivasyon tüberkülozu %90 endojen kaynaklı olup, primer hastalıktaki dormant basillerin reaktivasyonundan meydana gelirken nadiren ekzojen kaynaklı da olabilir. Lenfatik akımın kötü ve oksijen basıncının yüksek olması nedeniyle sıklıkla üst lob apikal-posterior ve alt lob süperiorda görülür (5).

Reaktivasyon tüberkülozunda semptomlar çoğunlukla tanıdan haftalar-aylar öncesinde mevcut iken, nadiren asemptomatik hastalarda tesadüfen çekilen akciğer grafisinde de saptanabilir. Vakaların yarısı ila üçte ikisinde görülen en sık semptomlar öksürük(nonproduktif veya produktif, >3 hafta), kilo kaybı ve yorgunluktur. Bunu yaklaşık vakaların yarısında görülen ateş ve gece terlemesi veya sadece gece terlemesi takip eder. Yaklaşık üçte birinde göğüs ağrısı ve dispne, dörtte birinde de hemoptizi görülebilmektedir (1,6). Ateş klasik olarak sabah afebril dönemde olup akşama doğru pik yapar, gece terleme ile birlikte düşer.

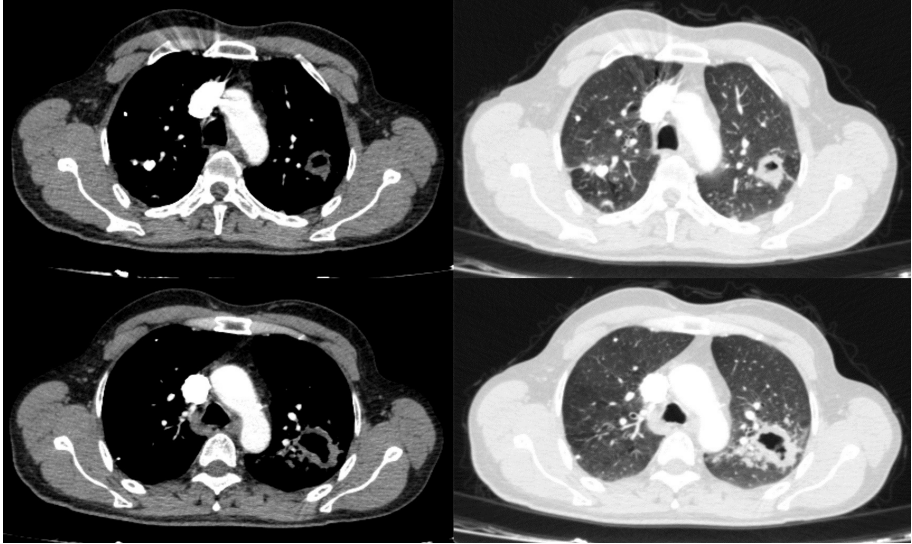
Pulmoner tüberkülozda fizik muayene bulgusu tüberküloza spesifik değildir, hafif ve orta derece hastalıkta muayene bulgusu yoktur. Plevral kalınlaşma veya efüzyon olduğunda matite ve fremitusta azalma olabilir. Parankimal enfeksiyonda inspirasyon boyunca veya kısa bir öksürükten sonra raller duyulabilir. Bronşun açık olduğu geniş konsolidasyon varlığında pektoriloki veya tubuler bronş sesi duyulabilir. Kavite üzerinde amforik ses duyulabileceği gibi bazı vakalarda çomak parmak görülebilir (1).

Rutin laboratuvar bulguları sıklıkla normal olup C-reaktif protein (CRP) ve sedimentasyon yüksekliği görülebilir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde normokrom normositer anemi, lökositoz, nadiren monositoz görülebilir (7). Santral sinir sistemi tutulumu veya uygunsuz anti-diüretik hormon salınımına bağlı nadiren de adrenal yetmezliğe bağlı hiponatremi görülebilir (8,9). Ayrıca hipoalbuminemi ve hipergamma globülinemi geç bulgu olarak görülebilir.

Tüberküloz reaktivasyonu olan hastaların çoğunda akciğer grafisinde bulgular vardır. Tipik olarak sırayla üst lob apikal-posterior, alt lob süperior ve üst lob anterior da sıklıkla infiltrasyonlar (%70–87), hava-sıvı seviyelenmesinin görülebildiği kaviteler (%20–40) ve endobronşial yayılımı gösteren ilgili akciğer segmentinde 3–5 mm nodüller (BT’de asiner nodüller ve tomurcuklu dal görünümü) olmaktadır (**Şekil 1**). Ayrıca fibrozis ve volum kaybı eşlik edebilir. %13–30 atipik radyolojik bulgular; hiler adenopati (bazen orta lob ateletazisi ile birlikte), orta veya alt akciğer alanlarında infiltrasyonlar, plevral efüzyon ve soliter nodül-kitle ve miliyer patern görülebilir (10). Bu atipik radyolojik bulgular çoğunlukla çocuklar, yaşlılar, diyabet-böbrek yetmezliği- human immunodeficiency virüs (HIV) enfeksiyonu gibi immun sistemi baskılanmış kişiler ve primer tüberkülozda görülmektedir (10). Aktif akciğer tüberkülozunda %5 normal akciğer grafisi de olabilir (11).



Şekil 1: Postero-anterior akciğer grafisinde sağ üst zonda 1cm nodüler opasite ile lineer dansite artımları, sol üst zonda 3x5 cm kaviter lezyon ve etrafında infiltrasyonlar.



Şekil 2: Balgam ARB direkt bakışı negatif olup balgam ve bronş aspirasyon kültürlerinde M. Tuberculosis üreyen ve NAAT pozitif olan hastanın Toraks BT kesitlerinde; sağ üst lobda yaklaşık 1–1.5 cm çaplı kalsifik nodüller. Sol üst lobda 5x3 cm kaviter lezyon ve etrafında asiner nodüler infiltrasyonlar ve yer yer retiküler dansite artımları.

Bilgisayarlı tomografi (BT); akciğer grafisinden daha sensitiftir (12). Özellikle akciğer grafisi normal veya nonspesifik olanlarda yararlıdır. İnfiltrasyon, kavite, 3–5 mm sentrlobüler nodüller, plevral efüzyon, hiler-mediastinal LAP, fibrotik lezyonlar ve traksiyon bronşektazisi başlıca görülen bulgulardır (13) (**Şekil 2**). HRCT bronkojenik yayılımın erken dönem tespiti için kullanılabilir ve en sık; 3–5 mm sentrlobüler nodüller ve intrabronşial ve peribronşial kazeöz nekrozu gösteren dallanan lineer lezyonlar görülmektedir (Tree-in but/tomurcuklu dal görünümü) (13). **Tablo 1**'de primer tüberküloz ve reaktivasyon tüberkülozu arasındaki farklar özetlenmiştir.

Tüberküloz için yüksek risk grubu (vaka > 100/100.000/yıl); önceden tüberküloz geçirme öyküsü olanlar, tüberküloz temas öyküsü olanlar (son 2 yılda), bağışıklığı baskılayan hastalıklar (Diyabet, HIV enfeksiyonu, solid organ-kök hücre transplant hastaları, kronik böbrek yetmezliği (KBY) gibi komorbiditeler), bağışıklığı baskılayan tedaviler (tümör nekroz faktör (TNF)-alfa blokeri, steroid gibi ilaçlar), silikozis-pnö-mokonyoz olanlar, tüberküloz insidansı yüksek topluluklar (Güney Afrika, Güney Asya ve eski Sovyetler Birliği gibi) ve sigara içenler olup bu kişilerde reaktivasyon riski artmaktadır. Yine ileri yaşta hem pulmoner tüberküloz insidansı hem de mortalite oranı artmaktadır (1).

Tablo 1: Primer tüberküloz ve reaktivasyon tüberkülozunda sıklıkla görülen klinik ve radyolojik bulgular arasındaki farklar

Primer tüberküloz	Reaktivasyon tüberkülozu
Çocukluk döneminde	Yetişkinlerde
Ekzojen basil alınması ile	Endojen re-enfeksiyon ile
Çoğunlukla asemptomatik	Çoğunlukla semptomatik
Semptomlar sırasıyla; Ateş Göğüs ağrısı Yorgunluk Öksürük...	Semptomlar sırasıyla; Öksürük, kilo kaybı, yorgunluk Ateş, gece terlemesi Göğüs ağrısı, dispne, hemoptizi
Lenfo-Hemotojen yayılım	Bronkojenik yayılım
Akc grf sıklıkla normal	Akc grf sıklıkla bulgular var
Hiler LAP, plevral efüzyon, perihiler orta ve alt parankimal infiltrasyon	Üst lob apikal-posterior, alt lob süperior ve üst lob anteriorda infiltrasyon±kavitezyon

Endobronşial Tüberküloz

Trakeabronşial sistemin enfeksiyonuna denir. Komşu parankimal enfeksiyon odağının direkt bronşa açılması yoluyla veya enfekte balgam aracılığıyla basillerin bronşlara yayılması ile oluşmaktadır. Çoğunlukla reaktivasyon tüberkülozunda görülür. Anti-tüberküloz tedaviden önceki dönemde nisbeten daha yaygındır. Öksürük, göğüs ağrısı, hemoptizi, halsizlik, ateş ve nefes darlığı gibi semptomlar görülebilir. Klinik olarak pnömoni, astım, yabancı cisim aspirasyonu ve endobronşial karsinomu taklit edebilir (14). Tedavi edilmeyen vakalarda komplikasyonlar sık olup; bronşial-trakeal stenozlar, ateletaksi, bronşektazi ve obstrüksiyon görülebilir (15). Akciğer grafisi %10–20 normal olabilir iken en sık görülen radyolojik bulgular üst loblarda infiltrasyon, asiner nodüller(tomurcuklu dal görünümü) ve kavitezyondur. Bronşektazi ve ateletaksi de eşlik edebilir. Bronkoskopide bronş mukozasında ödem, hiperemi, ülserasyon ve stenoz görülebilir. Tanıda lavaj ve fırça kullanılır.

Tüberkülozun pulmoner komplikasyonları olarak; hemoptizi, bronşektazi, yaygın pulmoner destrüksiyon, pnömotoraks, fistül, trakeobronşial stenoz, kronik pulmoner aspergilloz ve malignite görülebilir (1).

Tüberküloz

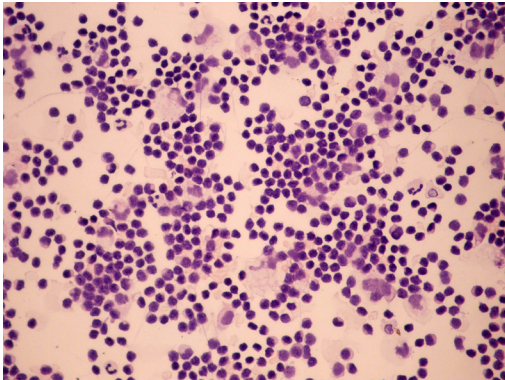
Tüberkülozla bağlı yuvarlak nodüler lezyonlara tüberküloz denir. Tanısı zordur, çünkü solunumsal kültürler genellikle negatiftir, tanı için biyopsi gerekir.

Miliyer Tüberküloz

Mycobacterium tuberculosis basillerinin hematogen yayılımı sonucu oluşan klinik duruma denmektedir. Progressif primer enfeksiyonun bir sonucu veya latent bir odağın reaktivasyonu ile oluşabilir. Kan akımının fazla olduğu akciğer, karaciğer, dalak, kemik iliği, göz, böbrekler, santral sinir sistemi ve sürrenaller başta olmak üzere tüm organları tutabilmektedir (16). Çoğunlukla subakut veya kronik prezentasyonludur. Ateş, gece terlemesi sık olup iştahsızlık, kilo kaybı, halsizlik, öksürük, dispne, göğüs ağrısı, tutulan organa göre semptom ve bulgular ile organ disfonksiyonları görülebilir (17). Multiorgan yetmezliği, septik şok, akut respiratuar distress sendromu (ARDS) şeklinde fulminan da olabilir (18). Karaciğer enzimlerinde yükseklik, hepatosplenomegali, hepatik yetmezlik, asit, peritonit, adrenal yetmezlik, addison hastalığı görülebilir. Bulgular nonspesifik olması nedeniyle tanı gözden kaçmakta, %20 tanı postmortem konmaktadır. Miliyer tüberkülozda akciğerde tüm alanlarda düzgün şekilde dağılmış multipl sayısız nodüller görülür. Mortalite yüksektir.

Tüberküloz Plörezi

Ülkemizdeki en sık ekstra pulmoner tüberküloz formlarından biridir. Çoğunlukla genç yetişkinlerde görülmektedir. Spontan iyileşebilir ancak tanı konulduğunda



Şekil 3:

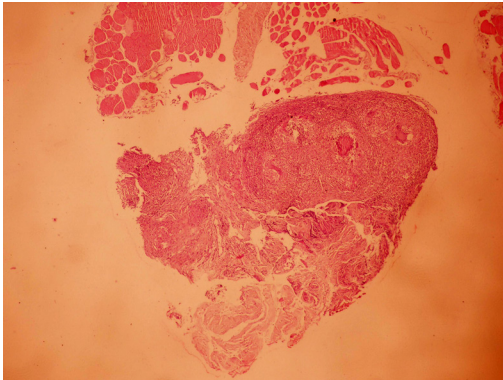
Plevra biyopsi sonucu 'nekrotizan granülomatöz enflamasyon' olup bronş aspirasyon kültüründe M.Tuberculosis üreyen hastanın plevra sıvısında lenfosit hücre hakimiyeti (x400 büyütme, Giemsa boyaması).

mutlaka tedavi edilmelidir. Çünkü ilerleyen dönemlerde daha ağır tüberküloz formları gelişebilir. Çoğunlukla subplevral kazeöz odağın plevraya açılması ile aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucu vasküler geçirgenlik artışına bağlı oluşur. Ayrıca akciğer tüberkülozunda plevral tutulumla bağlı ve milier tüberkülozda hematogen yayılıma bağlı da oluşabilir. Öksürük, plöretik göğüs ağrısı, dispne ve ateş, gece terlemesi, halsizlik ve kilo kaybı olabilmektedir. Sıvının özelliği; sarı renkli, eksüdatif, sitolojik lenfosit hakimiyeti olan (**Şekil 3**) (ancak erken aşamada PNL hakim olabilir), mezotel hücrelerinden fakirdir (<%5). Tanı çoğunlukla plevra biyopsisi ile histopatolojik 'nekrotizan granülomatöz inflamasyon'un görülmesi ile desteklenir (**Şekil 4**).

Tanı

Uygun klinik ve radyolojisi olan hastalarda kesin tanı vücut sekresyonlarından M. tuberculosis basilinin izole edilmesi ile konur (19). Öksürük (≥ 2 hafta), ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, hemoptizi yakınmaları olup geçirilmiş tüberküloz öyküsü veya tüberküloz temas maruziyeti olan hastalarda radyolojik bulgular da tüberkülozu destekliyor ise mikrobiyolojik tetkikler gerekir. Balgam, indükte balgam, bronkoskopik örnekler (bronko-alveolar lavaj ve fırça), plevral sıvı, biyopsi (plevra biyopsisi veya akciğer biyopsisi) ve açlık mide sıvısı örneklerinde asido-rezistan basil direkt mikroskopik bakısı, kültür ve nükleik asit ampilifikasyon testi (NAAT) ile M.tuberculosis basili araştırılmalıdır. Altın standart yöntem mikobakteriyel kültürdür. Ayrıca plevra, doku ve akciğer biyopsilerinde 'kazeifiye granülomatöz inflamasyon' tespit edilmesi tüberküloz lehinedir.

Tüberkülin cilt testi ve interferon gama salınım testleri Latent tüberküloz enfeksiyonu için kullanılan testler olup pozitiflikleri tüberkülozu destekler ancak negatiflikleri tüberküloz tanısını ekarte ettirmez (20).



Şekil 4: Plevra biyopsisi seri kesitlerinde sınırları düzensiz genellikle birbirine bitişik epitelioid histiositlerden oluşan granülom yapıları, çok sayıda çekirdek içeren Langhans tipi dev hücreler ve nekroz (x400 büyütme, Hemotoksilen&Eozin boyama).

Balgam; öksürük ile alt solunum yolu sekresyonu şeklinde 5–10 ml, 8–24 saat ara ile (en az biri sabah erken saatlerde alınmak üzere) üç balgam örneği incelenmelidir. Balgam veremeyen hastalarda çevresel izolasyon önlemi alınarak hipertonic salin nebülizatör aracılığı ile uygulanarak indükte balgam örneği alınmalıdır. İndükte balgam; sulu bir örnek olup vasıfsız olarak değerlendirilmemesi için laboratuvar uyarılmalıdır. İndükte balgam BAL'a göre biraz daha yüksek tanısal verimlilik, daha iyi tolerebilite ve daha düşük maliyetlidir (21). Balgam-indükte balgam veremeyen veya balgam-indükte balgam direkt mikroskopik bakısı negatif olup yüksek klinik olasılığı olanlar ile alternatif tanı olasılığı nedeniyle bronkoskopi gereken hastalarda bronkoskopi yapılması gerekir (21). Açlık mide sıvısı; yetişkinlerde genelde kullanılmazken balgam veremeyen çocuklarda kullanılabilir.

Diğer testler tanısal olmadığında doku biyopsisi gerekebilir. Fikse edilmeyen örneklerden mikrobiyolojik kültür, fikse edilen örneklerden histopatolojik inceleme yapılır. Histopatolojik olarak tipik kazeifiye granülomatöz inflamasyon; epitelioid makrofajlar, langhans dev hücreleri ve lenfositler ile ortasında peynir benzeri kazeifiye nekroz (asidorezistan basil görülebilir veya görülmeyebilir) mevcuttur (**Şekil 4**). Çoğunlukla akciğer dışı tüberkülozda (tüberküloz lenfadenit, tüberküloz plörezi... gibi) tanı histopatolojik olarak konur.

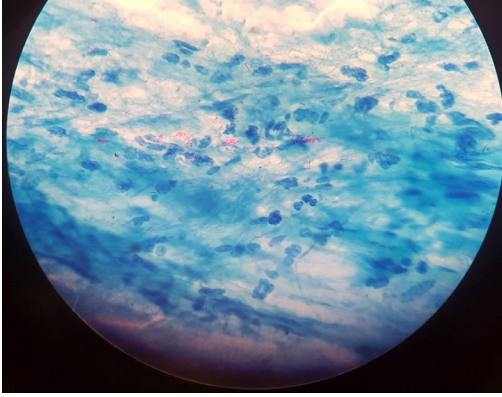
Mikrobiyolojik Testler

Tüberküloz kesin tanısı için altın standart; mikrobiyolojik testler olup bunlar üç başlık altında incelenebilir:

- 1) Asido-rezistan basil direkt mikroskopik bakı
- 2) Mikobakteriyel kültürler
- 3) Moleküler testler

1) Asido-Rezistan Basil Direkt Mikroskopik Bakı

En hızlı ve ucuz tüberküloz tanı aracıdır. Ya direkt klinik örneklerden (yayma) ya da konsantre preparatlardan (teksif) hazırlanabilir. Konsantre örnekler (teksif) tercih edilir. Çünkü teksif homojenizasyon, dekontaminasyon, nötralizasyon işlemlerinden sonra santrifüj edilerek hazırlandığı için tanı şansı daha yüksektir. Nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) ve kültür ile kıyaslandığında sensitivitesi (hassasiyeti) daha düşüktür. M.tuberculosis basiliinin tespit edilebilmesi için direkt mikroskopi için mililitrede 5000–10000 basil, nükleik asit amplifikasyon için her mililitrede 100 basil, kültür için her mililitrede 10 basil olması gerekir (22). Pulmoner tüberkülozda balgam direkt



Şekil 5: Balgam ARB direkt bakı pozitif preparat, mavi zeminde pembe renkli basiller (4+ hasta; bir alanda ondan fazla basil mevcut) (x100 büyütme, Kinyoun boyama).

mikroskopik bakının sensitivitesi (duyarlılık) %45–80 iken ekstrapulmoner tüberküloz ve HIV(+) hastalarda %20–30'lara kadar düşer (23). Spesifitesi (özgüllüğü) ise tüm hastalarda yüksektir (>%90) (24). Yanlış pozitiflik NTM bağlı olabilmektedir. Asido-rezistan basil pozitifliği M.tuberculosis ve NTM(nontüberküloz mikobakteriler) de olabilmektedir. Bu nedenle tür ayırımında kültür ve/veya NAAT gerekir.

Asido-rezistan basil direkt mikroskopik bakı için;

- 1) Karbolfüksin yöntemi: daha eski, ışık mikroskopisi ile Ziehl-Neelsen (sıcak boyama) ve Kinyoun (soğuk boyama) boyamaları kullanılır (mavi zeminde pembe renkli basiller) (Şekil 5).
- 2) Florokrom yöntemi: daha hızlı, flörorans mikroskopisi ile auramin-O veya auramin-rodamin boyaları kullanılır. Kalbolfüksin yönteminden daha duyarlıdır. Daha çok taramalarda kullanılır.

Mikroskopik değerlendirme sonucu **Tablo 2**'de belirtilmiştir.

Tablo 2: ARB direkt mikroskopik değerlendirme sonucu(x100 büyütmede)*

Basil sayısı	Raporlama
300 alanda 0 basil	–
300 alanda 1–2 basil	Şüpheli, tekrarlanmalı
100 alanda 1–9 basil	+
10 alanda 1–9 basil	++
1 alanda 1–9 basil	+++
1 alanda >10 basil	++++

*= 22.kaynak'tan (Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1376-95)

2) Mikobakteriyal Kültürler

Tüberküloz tanısı için en hassas, en güvenilir testtir. 10 basil/ml yeterlidir. Balgam kültürünün spesifitesi %80, sensitivitesi %98'dir (25). İlaç duyarlılık testi (İDT) ve mikobakteri türünün saptanması için gereklidir. Üç tür geleneksel kültür ortamı vardır.

- 1) Yumurta bazlı (Lowenstein-Jensen) (üreme süresi 3–8 hf) (duyarlılık %42–77) (**Şekil 6**)
- 2) Agar bazlı (Middlebrook 7H10 veya 7H11) (üreme süresi 3–8 hf) (duyarlılık %52–80)
- 3) Sıvı besiyeri (Middlebrook 7H12 ve ticari olarak temin edilenler) (BACTEC/ radyometrik ve MGIT/non-radyometrik) (üreme süresi 1–3 hf) (duyarlılık %87–95) (**Şekil 7–9**)

Katı besiyerlerine (3–8 hafta) göre sıvı besiyerlerinde büyüme daha hızlı olup 1–3 hafta arasında daha hızlı sonuç vermektedir. Sıvı besiyerleri ayrıca duyarlılık açısından da avantajlıdır.

İlaç duyarlılık testleri: Tanı kesinleştikten sonra ilaç duyarlılık testleri için;

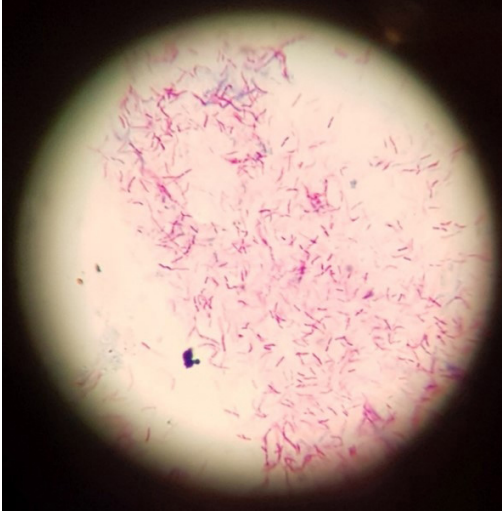
1. *Kültür bazlı geleneksel ilaç duyarlılık testi:* İlaça dirençli tüberküloz tanısı için altın standart testtir. Fenotipik bilgi sağlar. İlaç içeren besiyerindeki büyümenin kontrol besiyerindeki büyüme ile karşılaştırılmasını sağlar. Sonuç en az bir ay sürebilir. Sıvı besiyerindeki ilaç duyarlılık testi daha hızlı olup 7 günde sonuçlanır. Günümüzde sıvı besiyeri ilaç duyarlılık testi tercih edilmektedir (**Şekil 10**).



Şekil 6: Lowenstein-Jensen besiyerinde üremiş olan *M. Tuberculosis* kolonileri (açık yeşil kültür zemininde krem renkli bakteriyel kolonileri).



Şekil 7: BACTEC MGIT-960 (Mycobacteria Growth Indicator Tube) sıvı besiyerinde; tüp dibinde floresan içeren silikon, şeffaf besiyeri içerisinde hareketli beyaz *M. Tuberculosis* kolonileri.



Şekil 8: Bactec sıvı besiyerinde üreme olan örnekten kinyoun boyamada pembe-kırmızı renkli tekli basiller (Cord faktör negatif, Non-tüberküloz mikobakteri) (x100 büyütme, Kinyoun boyama).

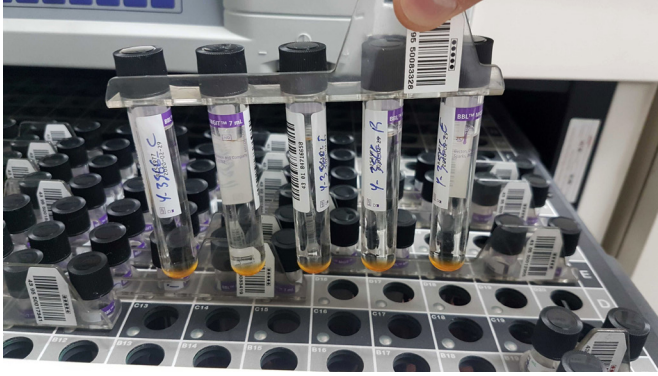


Şekil 9: Bactec sıvı besiyerinde üreme olan örnekten kinyoun boyamada pembe-kırmızı renkli çok sayıda basillerden oluşan M.Tuberculosis Complex basil kümesi (Cord faktör pozitif, M.Tuberculosis Complex) (M.Tuberculosis Complex'te basillerin hücre duvarındaki yüksek glikolipid cord faktör bulunması nedeniyle basiller birbirine paralel ve kümeler halinde çoğalıyor) (x100 büyütme, Kinyoun boyama).

2. *Moleküler ilaç duyarlılık testi:* Genotipik bilgi sağlar. Kültür bazlı yöntemle göre daha hızlı sonuç verir. Sonuç saatler veya günler içinde çıkar. Kesin kültür bazlı ilaç duyarlılık testi çıkıncaya kadar tedaviye yönelik ilk kararlara rehberlik etmesi için kullanılır.

Hızlı Kültür Teknikleri

Kullanılan üreme indikatörüne göre hızlı kültür sistemleri;



Şekil 9: BACTEC MGIT-960(Mycobacteria Growth Indicator Tube) sıvı besiyeri ilaç duyarlılık testleri (soldan sağa tüpler sırasıyla kontrol, Streptomisin, İsoniazid, Rifampisin, Etambutol) (ilaç direnci var ise o tüpte kontroldeki gibi M.Tuberculosis üremesi görülmesi gerekiyor).

- 1) Radyometrik sistemler (BACTEC 460 TB) (Artık kullanılmamaktadır)
- 2) Florometrik sistemler (BACTEC MGIT 960 (En sık kullanılan hızlı kültür sistemidir) (**Şekil 7**), BACTEC 9000 MB)
- 3) Kolorimetrik sistemler (MB/BacT ALERT 3D, TK)

MGIT-960(Mycobacteria Growth Indicator Tube): Hızlı kültür tekniği olarak Türkiye ve dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Tam otomatize, non-radyometrik, modifiye Middlebrook 7H9 sıvı besiyeridir. MGIT tüpünün dibinde silikon içine floresan madde gömülüdür. Floresan madde sıvı besiyerindeki oksijen varlığına duyarlıdır. Üreyen mikobakterilerce oksijenin kullanılması sonucu flor açığa çıkar ve oluşan floresan üreme indeksi olarak değerlendirilir (**Şekil 7**). MGIT-960 sıvı besiyeri hem tüberküloz tanısında (**Şekil 7**), hem üreme olan örnekten kinyoun boyama ile kord faktör bakılarak tüberküloz ve nontüberküloz mikobakteri ayırımında (**Şekil 8 ve 9**), hem de ilaç duyarlılık testlerinde (**Şekil 10**) kullanılmaktadır.

TK kültür Sistemi: Mikobakterilerin ürettiği metabolitlere ve enzimlere bağlı olarak çalışır. Orijinal rengi kırmızı olup, üreme olduğunda sarı renkli, kontaminasyonda ise yeşil renklidir.

3) Moleküler Testler

M.tuberculosis kompleks DNA'sının ve ilaç direnci ile ilişkili mutasyonların tespiti için kullanılır. Prob bazlı ve sekans bazlı olarak iki tür moleküler analiz testi vardır. Prop

bazlı testler gen mutasyonunun olup olmadığını tespit eder ancak sekans bilgisi vermez. Bunlar yanlış veya sessiz mutasyonlarda olabilir. Kültürde ilaç direnci saptanmamasına rağmen prop bazlı testte ilaç direnci çıkarabilir. Sekans bazlı testler spesifik bir mutasyonun doğası hakkında bilgi verdiği için ilaç direncini daha hassas tahmin edebilir. Bu nedenle ilaç direncini destekleyen prop bazlı test sonucu sekans bazlı test veya kültür ile doğrulanmalıdır. Moleküler testler ile tespit edilen tüm ilaç dirençleri kültür ile onaylanmalıdır.

Nükleikasit amplifikasyon testi (NAAT): Tüberküloz tanısı, mikobakteri tür tayini (M.tuberculosis ve NTM) ve ilaç direncinin saptanmasında kullanılmaktadır. Prop bazlı testler olup tüberküloz şüphesi olan hastalarda M.tuberculosis kompleks'e ait organizmaların hızlı teşhisi (24 ila 48 saat) için kullanılır (20). FDA tarafından onaylı MTD(Amplified Mycobacterium tuberculosis Direct) testi ve Xpert MTB/RIF testi mevcuttur. NAA mikroskopik direkt bakıdan daha hassas ancak kültürden daha az hassastır (26). Tüberkülozun non-tüberküloz mikobakterilerden ayırt edilmesini sağlar(pozitif prediktif değer %95). Ayrıca direkt bakısı negatif olan hastaların %50–80'de hızlıca tüberküloz varlığını saptayabilir (27). Ancak tanının onaylanması ve ilaç duyarlılığı için kültür gereklidir (26).

NAA testleri, bir nükleik asit probu ile saptanabilen belirli bir hedef RNA veya DNA dizisinin amplifikasyonuna (çoğaltılmasına) izin verir. ARB direkt bakı pozitif solunum örneklerinde NAA'nın duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %95 ve %98'dir; ARB direkt bakı negatif örneklerde duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %75–88 ve %95'tir (28). Pozitif bir NAAT, uygun klinik olduğunda tüberküloz tanısını destekler; pozitif NAAT ile birlikte direkt bakı pozitifliğinin, tüberküloz tanısı için yeterli olduğu düşünülmektedir (29). Ancak negatif bir NAAT, aktif TB veya ilaç direncinin varlığını dış-

Tablo 3: Klinik ve radyolojik tüberküloz şüphesi olan hastada yayma ve NAAT sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi

Yayma	NAAT	Sonuç öngörüsü
Pozitif	Pozitif	Tüberküloz tanısı
Negatif	Pozitif	Tüberkülozu destekler, kültür gereklidir*
Pozitif	Negatif (aynı örnekte)	Tüberküloz dışı asido-rezistan etkenleri destekler ve ek tetkik ile teyit edilmelidir
Negatif	Negatif	Tüberküloz tanısını dışlatmaz

*= Tanının onaylanması ve ilaç direnç testi için kültür gereklidir. Ayrıca kontaminasyona bağlı yanlış pozitiflik olabilir. Önceden tedavi gören hastalarda ise NAAT kullanılmamalıdır çünkü ölü basillerde NAAT pozitifliği yapabilir.

lamak için yeterli değildir (30). Yanlış pozitiflik kontaminasyona bağlı olabilir. Ayrıca NAAT canlı ve ölü basili tespit edebilir. Bu nedenle başlangıçta tanı amaçlı kullanılır, tedaviye yanıtı izlemek için kullanılamaz (**Tablo 3**).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2011’de hem pulmoner hem de ekstrapulmoner TB’nin tanısı için Xpert MTB / RIF testini ve MTBDR-plus prob testini onaylamıştır (31,32). Rifampine karşı direnç, Xpert MTB / RIF veya MTBDRplus ile tespit edilebilir, izoniazide direnç MTBDRplus ile tespit edilebilir ve florokinolonlara ve enjekte edilebilir maddelere direnç MTBDRsl ile tespit edilebilir.

Amplifiye MTD testi, pulmoner tüberküloz şüphesi olan ve yedi günden az tedavi gören hastalardan alınan ARB direkt baki pozitif veya negatif solunum numuneleri için FDA onaylıdır; TB’yi tespit eder, ancak ilaç direncini tespit etmez. Xpert MTB / RIF testi, 3 günden daha az tedavi gören ve hiç tedavi almamış hastalardan balgam veya indükte balgam için onaylanmıştır; TB ve rifampisin direncini tespit eder.

Xpert MTB/RIF assay: Rifampisin direnci olarak bilinen rpoB geninin 81-bp bölgesinde M.Tuberculosis ve rifampisin direnç mutasyonlarını tespit etmek için kullanılan bir moleküler testtir. Xpert MTB/RIF testi, 2011 yılında DSÖ tarafından onaylanmış ve 2013 yılında FDA tarafından onaylanmıştır (31). 2017 yılında, DSÖ, Xpert Ultra’nın(ulaşılabilen yerlerde) Xpert’in yerine kullanılmasını önerilmiştir (32). Sonuç 2 saat gibi kısa bir sürede elde edilebilir. Tanı ve etkili tedaviye başlama süresi oldukça kısadır. Xpert MTB / RIF testi, direkt mikroskopiden daha yüksek duyarlılık(-sensitivite) ve daha yüksek özgüllüğe(spesifite) sahiptir (33). Ancak tedavi yanıtının izlenmesinde yararlı değildir. Çünkü cansız basillerden DNA’yı da tespit edebilir. Bu nedenle standart testler de yapılmalıdır. Yanlış pozitiflik gibi yanlış negatif sonuçlar da olabilmektedir. Yayma (+) kültür (+) olgularda duyarlılığı %100, yayma(-) kültür (+) olgularda duyarlılık %90, Rifampisin direnci için ortalama duyarlılık ise %94 ‘dr. ARB direkt mikroskopisi pozitif olan hastalarda etkenin M.tüberkülozis olup olmadığı ve Rifampisin direncinin olup olmadığının tespiti için kullanılır. Çok ilaca dirençli tüberküloz kuşkusu olanlar ile HIV (+) tüberküloz kuşkusu olanlarda başlangıç testi olarak kullanılması önerilmektedir.

Xpert MTB/RIF Ultra assay: Xpert MTB/RIF assay’dan daha duyarlıdır. Xpert ile aynı analizörde ancak yeni bir kartuş ve yeni bir yazılım kullanarak çalışmaktadır. Xpert Ultra, smear negatif kültür pozitif örneklerde, pediatrik örneklerde, ekstrapulmoner örneklerde (özellikle beyin omurilik sıvısı) ve HIV ile enfekte olmuş bireylerden alınan örneklerde MTB’nin saptanmasında Xpert’ten daha duyarlı olabilir (34).

MTBDR

MTBDRplus: Rifampin ve izoniazid direnç mutasyonlarını (rifampin direnci için rpoB

geni; izoniazid direnci için katG ve inhA genleri) saptayabilen moleküler prop bazlı amplifikasyon testidir (35).

MTBDRsl: Florokinolonlara ve enjekte edilebilir ilaçlara (ikinci sıra antitüberküloz ajanlar; florokinolon direnci için gyrA geni ve enjekte edilebilir ajanlar için rr geni) direnci tespit edebilen moleküler prob bazlı testtir (35).

Sekans bazlı testler: Belirli bir mutasyonun genetik kimliğini sağlayabilir ve bu nedenle ilaç direncini prob bazlı testlerden daha doğru tahmin etmektedir. İlaçlara duyarlılık ile ilgili genotipik tahminler, bu ilaçlara fenotipik duyarlılıkla ilişkilidir. Avantajı kültüre dayalı ilaç duyarlılık testlerine göre daha kısa sürede sonuç verir. Testler, rifampin ve izoniazid direnci ile ilişkili genetik mutasyonların yanı sıra, florokinolonlar ve enjekte edilebilir amikasin, kanamisin ve kapreomisin dahil olmak üzere ikinci basamak ilaçlara karşı direnci de tanımlar. Moleküler test sonuçları genellikle birkaç gün içinde sonuçlanır ve başlangıçtaki tedavi kararlarını yönlendirmek ve temaslar için koruma yöntemlerini belirlemek için kullanılabilir (35).

HIV enfeksiyonunda idrar antijen testi: Mikobakteriyel hücre duvarı glikolipid lipoarabinomannan (idrarda LAM) testi, tüberküloz tanısı için idrarda LAM antijenini tespit etmeye yönelik bir serolojik testtir. Dünyada HIV ve TB insidansı yüksek olan bölgeler için, pulmoner ve / veya ekstrapulmoner TB belirtileri olan HIV ile enfekte hastalarda rutin tanı testlerine ek olarak, idrar LAM testinin kullanılması önerilmektedir (35).

Olgu Tanımları

Uygun klinik ve radyolojisi olan kişiler bu testler sonucunda bakteriyolojik olarak doğrulanmış tüberküloz veya klinik tanı alan tüberküloz vakası olarak değerlendirilir.

Bakteriyolojik olarak doğrulanmış tüberküloz: Yayma, kültür ya da valide edilmiş bir moleküler test ile pozitif bulunan hasta için kullanılır.

Klinik tanı alan tüberküloz: Bakteriyolojik doğrulama kriterlerine tam olarak uymayan, ancak bir klinisyen tarafından aktif TB tanısı konulan ve TB tedavisi planlanan olgudur. Histopatolojik tanı alan hastalar da bu gruptadır.

Bakteriyolojik olarak doğrulanmış ya da klinik tanı alan olgular tedavi rejiminin belirlenmesinde ve hastaya yapılacakların planlanmasında aşağıdaki olgu tanımları şekilde sınıflandırılır (36). Bunun için üç parametre kullanılır. Bunlar;

- önceden tüberküloz tedavisi görüp görmediği;
- hastalığın tuttuğu organ/organlar ve
- bakteriyolojik durumdur.

Bu bilgileri elde etmek için öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulgularına ek olarak hastanın önceki tedavi kayıtlarının ve belgelerinin de incelenmesi gereklidir. Bu olgu tanımları, kayıt ve bildirim sisteminde de esas alınmaktadır (36).

1- Önceki Tedavi Öyküsü (Olgu Tanımı)

Yeni olgu: Daha önce tüberküloz tedavisi görmemiş ya da bir aydan daha az süre tedavi almış hastalardır.

Önceden tedavi görmüş olgu: Daha önce en az bir ay tedavi görmüş tüberküloz hastasıdır. Bu tanım, nüks, takip dışı kalıp dönen ve tedavi başarısızlığından gelen olguları içermektedir.

Nüks olgu: Daha önce tüberküloz tanısı konup tedavisini başarıyla tamamlamış olan hastada yeniden tüberküloz tanısı konulursa, yani balgamda basil pozitifliği saptanırsa nüks kabul edilir. (Önceki tüberküloz tanısı ve tedavi tarihinin burada bir önemi yoktur.) Yaymasında ARB negatif ise ve klinik ve radyolojik bulguları ile tüberküloz düşünülüyorsa ayırıcı tanı olanakları olan bir üst merkeze gönderilir; burada bakteriyolojik olarak negatif olduğu halde, TB tanısı klinik ve radyolojik olarak konulabilir. Bir hastanın hastalığı, birden fazla kez nüks edebilir.

Takip dışı kalıp dönen olgu(Tedaviyi terkten dönen olgu): Tedaviye iki ay ya da daha uzun süre ara verdikten (takip dışı kaldıktan) sonra yeniden yayma pozitif olarak başvuran hastalardır (bazen yayma negatif olabilir fakat klinik ve radyolojik değerlendirme ile aktif TB kararı verilebilir; yayma negatif olan hasta bir üst merkeze sevk edilir).

Tedavi başarısızlığından gelen olgu: Yeni tanısı konulmuş ve tedavinin başlangıcından beş ay ya da daha sonrasında alınan balgam örneklerinde yayma ya da kültür ile basil gösterilen hastadır.

Nakil gelen olgu: Başka bir dispanserde kayda alınıp tedavisi başlandıktan sonra, kayıtları ile birlikte devir alınan hastadır.

Diğer önceden tedavi görmüş olgu: Önceden TB tedavisi kullanmış ancak bu tedavinin sonucu bilinmeyen hastaları kapsar.

Hastanede ya da başka yerde tedavi gören ve hastaneden gelen hastalar da buradaki olgu tanımlarından birisine dahil edilir; başka bir adlandırma yapılmaz. Tedavi başlangıcındaki durumuna uyan olgu tanımı kullanılır.

“Kronik olgu” tanımı kullanımdan kaldırılmıştır.

Yeni olgu ve nüks tüberküloz olguları insidansı oluşturmaktadır.

2. Akciğer ve Akciğer Dışı Tüberküloz (Olgu Tanımı)

Akciğer tüberkülozu: Akciğer parankimini ya da trakea bronş ağacını tutan TB için kullanılır. Akciğer parankiminde tutulum yoksa, plevra efüzyonu ya da toraks içinde (hilusta, mediastende) lenf bezi büyümesi ile olan TB, akciğer dışı tüberküloz kabul edilir.

Akciğer dışı tüberküloz (AD-TB): Akciğer parankimi dışındaki organlardan alınan örneklerde ARB gösterilebilen ya da tüberkülozla uyumlu histolojik ve klinik bulgusu olan hastalar bu gruba girmektedir.

Akciğer ve akciğer dışı tüberküloz: Akciğer ve AD-TB birlikte ise bu grup hastalarda her iki tutulumun da olduğu belirtilir; akciğer dışı tutulan organ(lar) da belirtilir. Bu grup hastalar DSÖ'ye akciğer TB olarak bildirilmektedir.

(Not: Miliyer TB, akciğer ve AD-TB olarak kabul edilir, kayıтта ayrıca "miliyer TB" olarak belirtilir. Larinks TB, akciğer tutulumu yoksa akciğer dışı TB kabul edilir. Plevra TB, AD-TB olarak kaydedilir. Plevra TB olan hastada balgam yayması pozitif ise, akciğer ve AD-TB olarak kaydedilir, AD-TB bölümüne "plevra TB" eklenir. Mediastende, hilusta lenf bezi tüberkülozu olması, AD-TB olarak belirtilir.)

3. Bakteriyoloji (Olgu Tanımı)

Yayma Pozitif Akciğer Tüberkülozu

- * En az iki balgam (açlık mide suyu, indüklenmiş balgam, bronkoskopik lavaj da olabilir) örneğinde yayma ile ARB gösterilen hastalar ya da
- * Balgam (açlık mide suyu, indüklenmiş balgam, bronkoskopik lavaj da olabilir) yaymasında bir kez ARB pozitif bulunan ve radyolojik bulguları akciğer tüberkülozu ile uyumlu olan ve bir hekim tarafından, tüberküloz tedavisi kararı verilen hastalar ya da
- * Balgam (açlık mide suyu, indüklenmiş balgam, bronkoskopik lavaj da olabilir) yaymasında bir kez ARB pozitif bulunan ve kültürü de pozitif gelen hastalar.

Yayma Negatif Akciğer Tüberkülozu

- * Balgam yaymaları negatif olan fakat kültürde üreme olan hastalar.
- * Klinik ve radyolojik olarak tüberküloz ile uyumlu bulguları olup üç balgam yayması da negatif olan ve en az bir hafta geniş spektrumlu (kinolon içermeyen) antibiyotik kullanılmasına rağmen klinik yanıt alınamayan ve ayırıcı tanı olanakları olan bir hastanede tüberküloz tedavisine karar verilen hastalar.

Moleküler Test Pozitif Akciğer Tüberkülozu

- * Yayımları negatif fakat valide edilmiş moleküler test pozitif bulunan yeni olgularda tanı koydurur. Yakın zamanda tedavi görmüş olgularda moleküler test pozitifliği, ölü basillerin DNA kalıntılarına bağlı olabileceği için, kesin tanı konulmasını sağlamaz.

Teşekkür

Mikrobiyoloji ve patoloji resimleri için; hastanemiz Mikrobiyoloji bölümünden Doç Dr Can Bıçmen ve Patoloji bölümünden Dr Zekiye Aydoğdu hocalarımıza sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

KAYNAKLAR

1. Ponziak A. *Clinical manifestations and complications of pulmonary tuberculosis. Up to date.* Available at: <https://pdfs.semanticscholar.org/7723/086f14ec71d45b527deb625d3f3d-32c1bf61.pdf>. Accessed May 15, 2020.
2. Stead WW, Kerby GR, Schlueter DP, Jordahl CW. *The clinical spectrum of primary tuberculosis in adults. Confusion with reinfection in the pathogenesis of chronic tuberculosis.* *Ann Intern Med* 1968; 68: 731-44.
3. POULSEN A. *Some clinical features of tuberculosis.* *Acta Tuberc Scand* 1957; 33: 37.
4. Krysl J, Korzeniewska-Kosela M, Müller NL, FitzGerald JM. *Radiologic features of pulmonary tuberculosis: an assessment of 188 cases.* *Can Assoc Radiol J* 1994; 45: 101-7.
5. Goodwin RA, Des Prez RM. *Apical localization of pulmonary tuberculosis, chronic pulmonary histoplasmosis, and progressive massive fibrosis of the lung.* *Chest* 1983; 83: 801-5.
6. Barnes PF, Verdegem TD, Vachon LA, et al. *Chest roentgenogram in pulmonary tuberculosis. New data on an old test.* *Chest* 1988; 94: 316-20.
7. Breen RA, Leonard O, Perrin FM, Smith CJ, Bhagani S, Cropley I, et al. *How good are systemic symptoms and blood inflammatory markers at detecting individuals with tuberculosis?* *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 44-9.
8. Lee P, Ho KK. *Hyponatremia in pulmonary TB: evidence of ectopic antidiuretic hormone production.* *Chest* 2010; 137: 207-8.
9. Babaliche P, Madhani S, Kamat S. *Clinical Profile of Patients Admitted with Hyponatremia in the Medical Intensive Care Unit.* *Indian J Crit Care Med* 2017; 21: 819-24.
10. Woodring JH, Vandiviere HM, Fried AM, Dillon ML, Williams TD, Melvin IG. *Update: the radiographic features of pulmonary tuberculosis.* *AJR Am J Roentgenol* 1986; 146: 497-506.
11. Marciniuk DD, McNab BD, Martin WT, Hoepfner VH. *Detection of pulmonary tuberculosis in patients with a normal chest radiograph.* *Chest* 1999; 115: 445-52.
12. Im JG, Itoh H, Shim YS, Lee JH, Ahn J, Han MC, et al. *Pulmonary tuberculosis: CT findings--early active disease and sequential change with antituberculous therapy.* *Radiology* 1993; 186: 653-60.
13. Im JG, Itoh H, Han MC. *CT of pulmonary tuberculosis.* *Semin Ultrasound CT MR* 1995; 16: 420-34.

14. Ip MS, So SY, Lam WK, Mok CK. Endobronchial tuberculosis revisited. *Chest* 1986; 89: 727-30.
15. Seiden HS, Thomas P. Endobronchial tuberculosis and its sequelae. *Can Med Assoc J* 1981; 124: 165.
16. Mert A, Bilir M, Tabak F, Ozaras R, Ozturk R, Senturk H, et al. Miliary tuberculosis: clinical manifestations, diagnosis and outcome in 38 adults. *Respirology* 2001; 6: 217-24.
17. Bernardo J. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of miliary tuberculosis. Up to date. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment-of-miliary-tuberculosis>. Accessed May 15, 2020.
18. Mohan A, Sharma SK, Pande JN. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) in miliary tuberculosis: a twelve year experience. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 1996; 38: 157.
19. Pai M, Nicol MP, Boehme CC. Tuberculosis Diagnostics: State of the Art and Future Directions. *Microbiol Spectr* 2016; 4.
20. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis* 2017; 64: e1-e33.
21. Anderson C, Inhaber N, Menzies D. Comparison of sputum induction with fiber-optic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1570-4.
22. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1376-95.
23. Steingart KR, Ng V, Henry M, Hopewell PC, Ramsay A, Cunningham J, et al. Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 664-74.
24. Yajko DM, Nassos PS, Sanders CA, et al. High predictive value of the acid-fast smear for *Mycobacterium tuberculosis* despite the high prevalence of *Mycobacterium avium* complex in respiratory specimens. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 334-6.
25. Morgan MA, Horstmeier CD, DeYoung DR, Roberts GD. Comparison of a radiometric method (BACTEC) and conventional culture media for recovery of mycobacteria from smear-negative specimens. *J Clin Microbiol* 1983; 18: 384-8.
26. Cheng VC, Yew WW, Yuen KY. Molecular diagnostics in tuberculosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 711-20.
27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated guidelines for the use of nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 7-10.
28. Laraque F, Griggs A, Slopen M, Munsiff SS. Performance of nucleic acid amplification tests for diagnosis of tuberculosis in a large urban setting. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 46-54.
29. Campos M, Quartín A, Mendes E, Abreu A, Gurevich S, Echarte L, et al. Feasibility of shortening respiratory isolation with a single sputum nucleic acid amplification test. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 300-5.
30. Centers for Disease Control and Prevention: Tuberculosis (TB). Available at: http://www.cdc.gov/tb/amplification_tests/amplification_tests.pdf. Accessed May 15, 2020.
31. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system: Policy statement. Available at: <http://www.who.int/tb/publications/tb-amplificationtechnology>

- gy-statement/en/*. Accessed May 15, 2020.
32. World Health Organization. Next-generation Xpert® MTB/RIF Ultra assay recommended by WHO. Available at: http://who.int/tb/features_archive/Xpert-Ultra/en/. Accessed May 15, 2020.
 33. Luetkemeyer AF, Firnhaber C, Kendall MA, Wu X, Mazurek GH, Benator DA, et al. Evaluation of Xpert MTB/RIF Versus AFB Smear and Culture to Identify Pulmonary Tuberculosis in Patients With Suspected Tuberculosis From Low and Higher Prevalence Settings. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 1081-8.
 34. World Health Organization. WHO Meeting Report of a Technical Expert Consultation: Non-inferiority analysis of Xpert MTB/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF. Available at: <http://www.who.int/tb/publications/2017/XpertUltra/en/>. Accessed May 15, 2020.
 35. Bernardo J. Diagnosis of pulmonary tuberculosis in adults. Up to date. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-pulmonary-tuberculosis-in-adults>. Accessed May 15, 2020.
 36. TC Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. Ankara: 2019.

Akciğer Tüberkülozu Tedavisi

Onur Fevzi Erer

Temel İlkeler

Tüberküloz (TB) tedavisi, TB kontrol programının en önemli basamaklarından biri olup bu program dahilinde standart tedavi rejimlerinin kullanılması gereklidir. Bu nedenle bu bölümde ülkemizin resmi tanı ve tedavi rehberi (1) esas alınarak TB tedavisinin temel noktalarına değinilecektir.

TB tedavisini diğer enfeksiyon hastalıklarından ayıran bazı özellikler mevcuttur.

1. Tüberküloz basilinin metabolik özellikleri; TB basil topluluğu, bulunduğu yere göre farklı metabolik aktiviteler gösterebilir. Bu basil gruplarının her birine farklı ilaçlar etki etmektedir (2,3) (**Tablo 1**).
2. Basil topluluğunda yüksek oranda direnç gelişimine neden olan spontan mutasyon varlığı;

İzoniyazid için 10–6, Rifampisin için 10–8, Etambutol için 10–6, Streptomisin için 10–5 oranında direnç geliştiren spontan mutasyon olduğu tahmin edilmektedir. Bu durumda tek bir ilaç ile tedavi mümkün gözükmemektedir.

3. Tüberküloz ilaçlarının özellikleri;

İyi bir tüberküloz ilacının 3 tür etkisi olmalıdır:

- a. Erken bakterisidal aktivite; TB basilleri hızla öldürülür böylece hastalık şiddeti hafifletilir, ölüm önlenir ve basilin bulaşması durdurulur.
- b. Sterilizan aktivite; Tedaviyi tamamladıktan sonra yaşamını sürdüren basillerin temizlenmesi ile nüksün önlenmesi sağlanır.

Tablo 1: Mikobakteri popülasyonu ve etkili ilaçlar

Metabolizma tipi	Lokalizasyon	Durum	Etkili ilaç
Hızlı çoğalan basiller	Kavite içerisinde	Yüksek pO ₂ , nötr pH	H, S, R, (E)
Yavaş çoğalan aralıklı büyüyen basiller	Solid kazeumda	Düşük pO ₂ , nötr veya asit pH	R, Z
	Akut inflamasyon makrofajlar	Düşük pO ₂ , asit pH	Z,R
Dormant basil	Fibrokazeöz lezyonlar	Bilgi yok	Yok, (R ?)

*H: İzoniyazid, S: Streptomisin, R: Rifampisin, E: etambutol, Z: Pirazinamid, pO₂: Parsiyel oksijen basıncı
(): Parantez içindeki ilaçlar diğerlerine göre daha az etkilidir.*

c. Direnç gelişimini önleyici etki; Tedavi sırasında ilaç direnci gelişimi önlenir.

Ancak, hiçbir ilaç bahsedilen üç etkinin hepsine optimum derecede sahip değildir.

Yukarıda sayılan üç temel nedenden dolayı TB tedavisinde kür sağlamak ve nüksü önlemek için çok sayıda ilaç, düzenli bir şekilde ve uzun süre kullanılmalıdır. Bu durumda da hasta uyumunu sağlamanın en önemli yolu 'Doğrudan Gözetimli Tedavi' (DGT) veya 'Video Gözetimli Tedavi (VGT)' şeklinde tedavinin mutlak gözetim altında yapılmasını sağlamaktır.

Tedavi Uyumunun Sağlanması ve Gözetimli Tedavi

TB hastasının tedavisini düzenli olarak sürdürmek ve tamamlamak, tüberküloz kontrolündeki en önemli unsurlardan birisidir. Tedavi başarı oranı, DGT uygulaması ile artar; hastalara yapılan destekler de eklendiğinde %90'ın üzerinde başarı görülür (4). Bu nedenle, her TB hastasına gözetimli tedavi uygulaması standart olmalıdır. Günümüzde gözetimli tedavi hasta merkezli olarak planlanarak DGT veya VGT olarak uygulanmaktadır.

DGT, tedavi süresi boyunca ilaçların her dozunun eğitilmiş, denetlenen bir sorumlu gözetimi altında içirilmesi ve bu durumun kayıt altına alınması şeklinde tanımlanmaktadır. VGT ise, hastanın ilacını içerken bir sağlık çalışanına görüntülü bağlanması veya ilaç içmesini kaydedip video şeklinde göndermesi şeklinde tanımlanabilir. Bir sağlık kuruluşuna gitmeye yada bir sağlık çalışanının hastaya ulaşmasına gerek kalmadan evinden veya işyerinden internet vasıtasıyla akıllı telefonlar kullanılarak yapılan bir uygulamadır.

Tüberkülozun biyo-psiko-sosyal bir hastalık olması nedeniyle, gözetimli tedavinin dışında, ülkemizde Sağlık Bakanlığı ve Aile, Çalışma ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı

ğının ortak projesi ile ihtiyacı olan TB hastalarına tedavi süresince ve tedavi bitiminde 6 ay daha süreyle nakdi yardım verilmesi, tedavi uyumunu arttıran desteklere verilebilecek en iyi örneklerden biridir.

Tüberküloz Tedavi Rejimleri

Tedavi rejimleri, olgu tanımlarına göre belirlenir. Ancak tüm TB tedavi rejimleri temel olarak iki dönem içermektedir;

1. Başlangıç Dönemi

Hızlı çoğalan basillerin temizlendiği dönemdir. Bu dönem de yeni olgular da dört ilaç kullanılır. Bu dönemin en önemli özelliği, bakterisidal aktivite ve direnç gelişimini önleyici aktivitenin olmasıdır. Genellikle yeni olgularda 2 ay sürer. Bazı özel durumlarda bu süre uzatılabilir. Bu dönem de tedavide olabilecek aksamalar, tedavi başarısızlığı veya ilaç direnci gelişimi şeklinde sonuçlanabilir.

2. İdame Dönemi:

Bu dönem de sterilizasyon gerçekleştirilir. Temel olarak, zaman zaman aktivasyon gösteren, aralıklı çoğalan basiller ortadan kaldırılmaya çalışılır. Yeni olgularda genellikle 4 ay sürer. Özel durumlarda 7–10 ay sürebilir. Bu dönem de tedavide olabilecek aksamalar, nüks olma olasılığını arttırmaktadır. Ancak genellikle basiller ilaçlara duyarlıdır.

Ülkemiz tüberküloz tanı ve tedavi rehberinden olgu tanımlamalarına göre oluşturulan tedavi şeması yetişkin akciğer TB olguları için modifiye edilerek **Tablo 2'**de gösterilmiştir (1). Bu rejimlerde ilaçlar günlük olarak hastalara tümü bir defada ve tercihen aç karnına verilmelidir. Böylece hem bütün ilaçların içilmesi sağlanır, hem de unutma önlenir. Tüberküloz ilaçları ancak önerilen dozlarda kullanıldığında olacağından, hastanın kilosuna uygun dozlarda verilmesine dikkat edilmelidir. Hasta tedavi sırasında kilo aldıkça yeni kilosuna uygun olarak ilaç dozları yeniden belirlenmelidir. Birinci grup (majör) TB ilaç dozları da **Tablo 3'**de gösterilmiştir.

Akciğer Tüberküloz Tedavisinde İzlem ve Tedavi Değişiklikleri

Tüberküloz hastaları tedavileri süresince her ay kontrol edilir. Bu kontrollerde mutlaka klinik değerlendirme ve bakteriyolojik inceleme yapılır, bulgular ve sonuçlar kaydedilir. Hastanın ilaçlarını düzenli içip içmediği öğrenilir. DGT formları ve/veya

Tablo 2: Erişkin Akciğer Tüberkülozu olgularında standart tedavi rejimleri (1)

Olgu tanımı ¹	Başlangıç dönemi (günlük tedavi)	İdame dönemi (günlük tedavi)
Yeni yayma (+) olgu Yeni yayma (-) olgu	2 ay HRZE	4 ay HR
Takip dışı kalıp dönen olgu ² (Tedaviye terkten dönen olgu) Nüks olgu ²	<ul style="list-style-type: none"> • R duyarlı ise yeni olguda uygulanan tedavi başlanır. • R dirençli ise dirençli TB tedavisi yapan merkeze sevk edilir. • R direnci için moleküler test yapılamazsa, HRZES başlanır ve İDT sonucuna göre tedavi rejimi yeniden belirlenir. • İDT sonucu elde edilemezse, tedavi 2HRZES/1HRZE/5HRE şeklinde tamamlanır. 	
Tedavi başarısızlığından gelen olgu	Dirençli TB tedavisi için değerlendirilir.	

H: İzoniyazid, R: Rifampisin, Z: Pirazinamid, E: Etambutol, S: Streptomisin, İDT: İlaç duyarlılık testi. TB: Tüberküloz

¹: Olgu tanımlamaları:

Yeni olgu : Daha önce TB tedavisi görmemiş ya da bir aydan daha kısa süre tedavi almış hastalardır.

Takip dışı kalıp dönen olgu: Tedaviye iki ay ya da daha uzun süre ara verdikten sonra yeniden başvuran hastalardır.

Nüks olgu: Daha önce TB tanısı konup tedavisini başarıyla tamamlamış olan olgunun tekrar TB tanısı aldığıında kullanılan tanımlamadır.

Tedavi başarısızlığından gelen olgu: Yeni tanı konulmuş ve tedavinin başlangıcından beş ay ya da daha sonra alınan balgam örneklerinde yayma ya da kültür ile basil gösterilen hastadır.

²: Dünya Sağlık Örgütü 2017 tedavi rehberinde kategori 2 rejim olarak bilinen 2HRZES/1HRZE/5HRE tedavi rejimini önermemektedir (5).

VGT uygulaması kontrol edilir. Hastanın kilo takibi yapılır ve gerekiyorsa ilaç dozları yeniden düzenlenir. İlaç yan etkileri sorgulanır. Ek hastalıklarının durumu değerlendirilir. Akciğer grafisi ile radyolojik kontrol yapılabilir. Her kontrolde (her ay) tercihen 2–3 balgam alınarak yayma ve kültür yapılması yani bakteriyolojik takip oldukça önemlidir. Tedavi takibinde, başlangıç tedavisinden idame tedaviye geçişin kararını vermek için bakteriyolojik takip gereklidir. Ancak bu takip canlı basil varlığını değil sadece basil DNA'sını gösterdiği için nükleik asit çoğaltma testleri ile yapılmamalıdır.

TB tedavisinin başlangıç dönemi sonunda (2. ayın sonunda) bakteriyolojik konversiyon sağlanması durumunda (balgam ARB bakılarının menfileşmiş olması) idame tedaviye geçilebilir. Eğer 2. ayın sonunda balgam ARB bakıları hala pozitif saptanırsa hastalarda üç olasılık sorgulanmalıdır:

1. Hasta ilaçlarını tam ve eksiksiz kullanmıyor olabilir. DGT/VGT uygulamaları kontrol edilmelidir.

Tablo 3: Birinci seçenek anti tüberküloz ilaçların dozları

İlaçlar	Erişkin (mg/kg/gün ¹)	Maksimum (mg/gün)
H (İzoniiazid)	5 (4–6)	300
R (Rifampisin)	10 (8–15)	600
Z (Pirazinamid)	25 (20–30)	2000
E (Etambutol)	20 (15–25)	1500
S (Streptomisin) ²	15 (12–18)	1000

¹: Standart rejimlerde kullanılan ilaçları dozları için pratik doz hatırlama yöntemi şu şekildedir; H: 5; R: 10; S: 15; E: 20 ve Z: 25 mg/kg/gün.
²: Streptomisinin dozu, 60 yaşından büyük hastalarda günlük 10mg/kg (maksimum 500–750 mg)'dir.

2. Eğer hasta ilaçlarını tam ve eksiksiz kullanıyorsa, hasta da basil yükü fazla olabilir ve bu nedenle balgam konversiyonu gecikmiş olabilir. Bu durumda, ülkemizdeki tanı ve tedavi rehberine göre, hasta eğer ilaçlarını düzenli kullanıyorsa, tedavi başlangıcında alınan kültürde ilaç direnci de saptanmamışsa başlangıç dönemi bir ay daha uzatılarak tedaviye aynı ilaçlarla (İzoniiazid (H), rifampisin (R), etambutol (E), pirazinamid (Z)) devam edilmesi önerilmektedir (1). Üçüncü ay sonunda balgam incelemesi negatif bulunursa idame tedaviye geçilir . Üçüncü ayın sonunda hastanın balgam incelemesi hala pozitif ise dirençli TB tedavisi açısından değerlendirilmesi gereklidir. Bu yaklaşımdan farklı olarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün tedavi rehberinde ise başlangıç döneminin uzatılması önerilmektedir (5).

Tablo 4: İlaç direnci dışında nedenlerle majör tüberküloz ilaçlarının kullanılmadığı durumlarda önerilen tedavi rejimleri

Kullanılmayan İlaçlar	Tedavi önerileri	Kaynaklar
H (İzoniiazid)	6 RZE 2 RZE / 10 RE 2 RZES / 7 RE	8,9,10 8,11 1,12
E (Etambutol)	2 HRZS / 4 HR	1
Z (Pirazinamid)	2 HRES / 7 HR 9 HRE	1,13 14
R (Rifampisin)	2 HZES / 10–16 HE Dirençli tedavi	14 1,13

Moks: Moksifloksasin.

3. Eğer hasta ilaçlarını tam ve eksiksiz kullanıyorsa ilaç direnci olasılığı da düşülmelidir.

Tedavi izleminde balgam kültür negatifleşmesi de tedavi başarısı ve nüks olasılığı hakkında bilgi vermektedir. Özellikle başlangıçta kavitesi olan 2. ayın sonundaki balgam kültürü pozitif olan hastalarda nüks olasılığı %21'ken, kavitesi olmayan ve 2. ay balgam kültürü negatif olan hastalarda ise nüks olasılığı %2 olarak saptanmıştır (6). Bu çalışmaya dayanarak, Akciğer TB hastasının, başlangıçta kavitesi mevcutsa ve 2. ayın balgam kültürü pozitif ise ve direnç saptanmamışsa idame döneminin 7 ay olması önerilmektedir (Toplam tedavi süresi 9 ay olmaktadır) (1,6,7).

Tedavi değişikliklerine yol açan bir diğer konu duyarlı basillerle TB olmuş bir hastada herhangi bir nedenle majör tüberküloz ilaçlarının kullanılmamasıdır. Tedavi önerileri, kaynaklarla beraber **Tablo 4** de gösterilmiştir.

Tedavisini Aksatan Hastalarda Tedavi Yönetimi

Hastalar çeşitli nedenlerle tedavilerini aksatabilirler. Böyle bir durumda hastanın tedavisinin hangi döneminde, ne kadar süre ile ara verdiği saptanarak tedavi yönetimi yapılmalıdır. Eğer tedavisine 2 aydan daha uzun süre ara vermiş ise bu hasta 'takip dışı kalıp dönen olgu' tanımlamasıyla tedavi protokolüne alınır (**Tablo 2**). Eğer 2 aydan daha kısa süre tedavisine ara vermiş ise tedavinin hangi döneminde ara verdiği belirlenerek karar verilmelidir;

1. Başlangıç dönemi içerisinde tedaviye ara verme; 14 günden daha az süre ile tedavisine ara vermiş ise, tedaviye devam edilir ve eksik süre başlangıç dönemine eklenir. Başlangıç dönemi içerisinde 14 günden fazla tedaviye ara verilmişse tedaviye yeniden başlanması uygun olacaktır.

2. İdame dönemi içerisinde tedaviye ara verme; 14 günden daha az süre ile tedavisine ara vermiş ise, tedaviye devam edilir ve eksik süre idame dönemine eklenir. 14 günden daha fazla tedavisine ara vermişse balgam yayma ve kültür sonuçlarına bakılır ve eğer negatif gelirse eksik süre tedavisine eklenir. Balgam yayma veya kültür pozitifliği saptanırsa duyarlılık test sonuçlarına göre uygun tedaviye yeniden başlanır (1,7).

Tüberküloz İlaçlarına Bağlı Yan Etki Yönetimi

TB ilaçları, özellikle birinci sıra TB ilaçları genel olarak yan etkileri az ve iyi tolere edilen ilaçlardır. Bununla birlikte, tüm ilaçlar gibi TB ilaçları da tek başlarına veya diğer ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında hafif veya ciddi yan etkilere neden olabi-

lir. TB tedavisi sırasında ortaya çıkan yan etkiler iki açıdan önemlidir. Birincisi yan etkiler hastanın hayatını tehdit edici boyutta olabilir, ek ilaç kullanımı gerektirebilir. İkincisi ise ortaya çıkan yan etkiler bir veya daha fazla sayıda TB ilacının tedavi

Tablo 5: Birinci sıra TB ilaçlarına bağlı yan etkilerine yaklaşım

Yan Etki	Olası Sorumlu İlaç	Önlem
Minör yan etkiler		İlaç kesilmesini gerektirmeyen yan etkilerdir
Hepatotoksite olmaksızın iştahsızlık, bulantı, karın ağrısı	Z, R	İlaçları içme zamanını değiştirmek, dozları bölmek, yemek sonrası vermek
Basit tipte ciltte kaşıntı	H,R,Z,E	Basit antihistaminikler verilebilir.
El ve ayaklarda yanma hissi (periferik nöropati)	H	Piridoksin 10–50 mg/gün tedaviye eklenebilir.
Eklem ağrıları	Z	Analjezik, nonsteroid antiinflamatuvar verilebilir.
Grip benzeri tablo	R	Analjezik, nonsteroid antiinflamatuvar verilebilir.
Vücut sıvılarının (idrar, göz yaşı gibi) kırmızı/turuncu olması	R	Hastayı bilgilendirmek
Majör yan etkiler		İlaçların geçici ya da sürekli kesilmesini ve hastanın genellikle hastaneye yatışını gerektiren yan etkilerdir.
Hipersensitivite reaksiyonu (en sık deri döküntüsü ve ateş ile olur)	S,R,Z,H	Tüm ilaçları kes, sorumlu ilaç bulunmaya çalışılmalıdır.
Trombositopenik purpura, akut böbrek yetmezliği, hemolitik anemi	R	Rifampisini kes
Baş dönmesi, işitme kaybı	S	Streptomisini kes, KBB bakışı yaptır
Görme bozukluğu	E	Etambutolu kes , göz bakışı yaptır.
Hepatotoksosite * (sarılık, bulantı, kusma, iştahsızlık, karın ağrısı bulguları ile ortaya çıkar)	H,R,Z	Tüm ilaçları kes. Karaciğer testleri normale dönünce tekrar tedaviye başla.

H: İzonyazid, S: Streptomisin, R: Rifampisin, E: etambutol, Z: Pirazinamid,
** Hepatotoksosite kriterleri; Semptom olsun veya olmasın transaminaz değerlerinin normalin üst sınırının 5 katını aşması veya hepatit semptomu olan hastada transaminaz değerlerinin normalin üst sınırının 3 katını aşması veya başka belirgin bir neden olmaksızın bilirubin değerinin 1.5 mg/dl üzerine çıkmasıdır.*

rejiminden çıkarılmasına neden olur. Tedavi rejimi değişiklikleri de genellikle daha zayıf ve daha uzun süreli tedavi almayı gerektiren rejimler olmaktadır. Bu nedenle tedavi rejimi değişikliği gerektirmeyen minör yan etkiler ile tedavi rejimi değişikliği gerektiren majör yan etkilerin neler olduğu TB ile uğraşan tüm sağlık çalışanlarının bilmesi gereken bir konudur (1,15). Birinci sıra TB ilaçlarına bağlı yan etki yönetimi **Tablo 5'**de özetlenmiştir.

Özel Durumlarda Tüberküloz Tedavisi

Tüberküloz tedavisinde ilaç seçimlerinde, doz uygulamalarında ve uygun rejim oluşturulmasında standart uygulamaların dışına çıkmayı gerektiren hastanın ek hastalıkları veya özel tıbbi durumları olabilir. Bu durumlarda mevcut sağlık şartları ve hastanın durumu göz önüne alınarak çözümler üretilebilir (17) (**Tablo 6**).

1. Gebelikte Tüberküloz Tedavisi

Günümüzde gebeliğin tüberküloza etkileri açısından olaya bakıldığı zaman gebe ve gebe olmayan tüberkülozlu olgular karşılaştırıldığında balgam negatifleşmesi ve nöks açısından her iki grup arasında fark olmadığı kabul edilmektedir (16). Tüberkülozun gebe kadınlarda tanısının geç konması, perinatal dönem karşımıza çıkabilecek olumsuz sonuçların en önemli nedenidir. Kadınlarda akciğer dışı tüberkülozun biraz daha fazla olması, halsizlik , işsizlik gibi spesifik olmayan yakınmaların gebeliğin seyri ile ilişkilendirilmesi, radyolojik yöntemlerin gebelik nedeniyle fazla kullanılmak istenmemesi gebe kadınlarda tüberküloz tanısının konmasını geciktirmektedir . Tüberküloza geç tanı konması (2. ve 3. trimester), tam ve yetersiz tüberküloz tedavisi kullanılması, yaygın akciğer tüberkülozu olması, lenfadenit dışında ekstrapulmoner tüberküloz olması gebeliğe olumsuz etkiler yapmaktadır. Yapılan araştırmalarda bu gibi durumlarda düşük riskinin, gebelik toksemisinin ve zor doğum olasılığının arttığı, yenidoğanda düşük doğum ağırlığı ve düşük Apgar skoru ile doğma riskinin yükseldiği gösterilmiştir (18,19).

Gebelik ve tüberküloz birlikteliği varsa tüberküloz tedavisine gecikmeden başlanması maternal ve fetal sonuçların iyi olması için oldukça önemlidir. Streptomisin dışındaki birinci sıra tüberküloz ilaçlarının gebelikte güvenle kullanılabileceği konusu genel kabul görmektedir. Tüberküloz tedavisi alan gebe hastaların tedavisinde pirodoksın eklenmesi de önerilmektedir (1,5,7) (**Tablo 6**).

2. Böbrek Yetmezliğinde Tüberküloz Tedavisi

Böbrek yetmezliği durumunda randomize kontrollü çalışmalar göz önüne alınarak

Tablo 6: Özel durumlar da tüberküloz tedavisi

Özel durum	Tedavi önerileri	Kullanılmaması / dikkatli kullanılması gereken ilaçlar	Ek öneri
Gebelik	2HRZE / 4 HR	S, fetüse ototoksik olduğundan kullanılmamalıdır	Piridoksin 10 mg/gün
Böbrek yetmezliği	KrKl >30 ml/dk ise; 2 HRZE / 4 HR KrKl <30 ml/dk ise; 2 HRZ ₃ E ₃ / 4 HR	E, kullanılırken optik nörit açısından dikkatli olunması gereklidir	Piridoksin 10 mg/gün
Kronik karaciğer hastalığı	Rezerv yetersiz ise; • 2 hepatotoksik ilaçla; 2 ay HRE / 7 ay HR 2 ay HRES / 6 ay HR 6–9 ay RZE • 1 hepatotoksik ilaçla; 2 ay HES / 10 ay HE • Hepatotoksik ilaç olmadan; 18–24 ay ES + kinolon + sikloserin	Z, en fazla hepatotoksik ilaçtır.	Karaciğer rezervi yetersiz ise hastanede tedavi verilmelidir
Silikozis	2HRZE / 7 HR		Nüks azaltmak için idame tedavisi uzatılır.

H: İzonyazid, S: Streptomisin, R: Rifampisin, E: Etambutol, Z: Pirazinamid, KrKl: Kreatinin klirensi, 3: Haftada 3 gün.

kanıta dayalı tüberküloz tedavisinden bahsetmek oldukça güçtür. Günümüzdeki pek çok tedavi rehberleri, genel olarak ilaçların farmakolojik karakteristiklerinden yola çıkan uzman görüşlerine ve olgu serilerine dayanarak çeşitli önerilerde bulunmaktadır. Kreatinin klirensi 30ml/dk üzerinde ise standart tedavi sürdürülmesi önerilmektedir. Kreatinin klirensi 30ml/dk'dan az olanlar ve hemodiyaliz alanlar da ise, H ve R normal dozda, günlük verilebilirken, Z,E ve S'nin haftada üç gün ve diyalizden sonra standart dozda verilmesi ve diyalizden sonra verilmesi önerilmektedir. H kullanımı nedeniyle piridoksin 10–50 mg/gün tavsiye edilmektedir (1,5,7) (**Tablo 6**).

3. Kronik Karaciğer Hastalığı Varlığında Tüberküloz Tedavisi

Karaciğer hastalığı varlığında tüberküloz tedavisi pek çok sorunu da beraberinde

getirmektedir. Çünkü bu grup hastada tüberküloz tedavisine bağlı hepatotoksite gelişme riski oldukça yüksektir. Gelişen bu hepatotoksite de sınırlı karaciğer rezervi olması nedeniyle hayatı tehdit edici boyutlardadır. Ayrıca, karaciğer fonksiyon testlerindeki (KCFT) dalgalanmalar varolan karaciğer hastalığına mı yoksa ilaca bağlı bir hepatit mi olduğunun ayırt edilmesini güçleştirmektedir. Bu tip hastaların takip ve tedavisinin mutlaka bu konuda uzmanlaşmış merkezlerde yapılmasını zorunlu kılmaktadır. Tüberküloz tedavi başlangıcındaki KCFT değerlerindeki bozukluğun nedeni tam olarak ortaya konması gereklidir. Çünkü bu değişiklikler tüberkülozun karaciğer tutulumuna da bağlı olabileceğinden aslında tedavi ile düzelebilecek değişiklikler olabilmektedir (1,5,7).

Majör tüberküloz ilaçlarından izoniyazid, rifampisin, pirazinamid hepatotoksite gelişimi ile ilgilidir. Bu grup ilaçlar içerisinde pirazinamid en fazla hepatotoksik ilaç olma özelliğini taşıırken, rifampisin de kolestatik sarılık yapma özelliğini taşımaktadır.

Karaciğer testleri normalin üç katından az ise hastaya standart tedavi başlanıp yakından izlenmesi önerilmektedir (1). Eğer karaciğer rezervi iyi değilse, hastanede yatarak tedavi edilmelidir (1) (**Tablo 6**).

4. Silikozis Ve Tüberküloz Tedavisi

Silikozis ile tüberküloz birlikteliği yüzyıllardır bilinmektedir. Bu konuda yapılmış çeşitli derlemelerde silikozis olan hastalarda tüberkülozun o toplumun diğer bireylerine göre daha fazla görüldüğü, silikotikler için tüberkülozun önemli bir ölüm nedeni olduğu gösterilmiştir. Buradaki primer patolojik mekanizma alveol makrofajlarının fonksiyonlarının silika partikülleriyle engellenmesi ve lokal defans mekanizmalarının zayıflaması olduğu düşünülmektedir (20,21).

1991 yılında Hong Kong'ta 240 Çinli silikotüberkülozlu hastayla ilgili yapılan araştırma da 6 aylık ve 8 aylık tüberküloz tedavi süreleri karşılaştırılmış ve nüks oranları sırasıyla %22 ve %7 olarak bulunmuştur (22). Nüks oranını azaltmak için idame tedavi süresinin uzatılması rehberlerde önerilmektedir (1,5,7) (**Tablo 6**).

Tüberküloz Tedavisinde Kortikosteroid Kullanımı

Akciğer ve plevra TB'unda kortikosteroid tedavi önerilmemektedir. Akciğer dışı TB olgularında ve özellikle TB menejitte önerilmektedir. TB perikarditte ise rutin kullanımdan ziyade, fazla miktarda perikard sıvısı varlığında, erken konstrikasyonun bulguları saptandığında ve tamponad geliyorsa kullanımı önerilmektedir (1,5,7).

Tüberkülozda Cerrahi Tedavi

Tıbbi ilaç tedavisinin etkinliği nedeniyle akciğer TB'unda cerrahi tedavi uygulamaları, masif hemoptizi ve ciddi sekel lezyonlar (komplike aspergilloma, büyük hava kisteleri gibi) ile sınırlıdır. Ancak seçilmiş ilaca dirençli akciğer TB olgularıyla, komplikasyonlu akciğer dışı TB olgularında (konstriktif perikardit, pott hastalığında fiksasyon amaçlı gibi) cerrahi tedavi medikal tedaviye eklenmektedir (1,5,7).

Tüberküloz Tedavisinin Sonlandırılması

Tedavi süresi sırasında veya sonunda yapılan kontrollerle aşağıda belirtilen tanımlardan biri kullanılarak hastanın TB tedavi sonucu belirlenir. Standart tedavi sonuçlarının kullanılması hastanın bundan sonraki dönemde yapılacak takiplerinin veya tedavi şeklinin belirlenmesi için önemlidir. Ayrıca bu veriler o ülkedeki tüberküloz kontrolünün başarılı olup olmadığının da önemli bir göstergesidir. Tedavi sonuçlarının raporlanmasında kullanılan tanımlar şunlardır;

Kür: Başlangıçta balgam yayması pozitif Akciğer TB'lu hastada, klinik ve radyolojik iyileşmeyle birlikte birisi tedavinin idame döneminde diğeri tedavinin tamamlandığı sırada olmak üzere en az iki kez balgam yayması ya da kültür negatifliğinin gösterilmesidir.

Tedaviyi tamamlama: Öngörülen tedaviyi süresi içinde tamamlayan hastada tedavinin idame dönemi ya da sonunda balgam incelemesi yapılmadığı durumlarda, klinik ve radyolojik bulguları ile başarılı kabul edilerek tedavinin sonlandırılmasıdır.

Tedavi Başarısı: Kür ve tedaviyi tamamlamanın toplamı, tedavi başarısı olarak adlandırılır.

Ölüm: Tedavi sırasında tüberküloz hastasının ölmesidir. Hasta, tüberküloza ya da tüberküloz dışı bir nedene bağlı olarak ölmüş olabilir.

Tedavi başarısızlığı: Tedavisinin 5. ayı ve sonrasında hastanın balgam yayma pozitifliğinin saptanmasıdır. Pozitiflik ya tedavi süresince devam edebilir ya da negatifleşir ve yeniden pozitifleşebilir

Takip dışı kalan: Tedavisi sırasında tüberküloz hastasının iki ay ya da daha uzun süre ile ilaçlarını almamasıdır.

Yayma pozitif akciğer TB'lu hastalarda tedavide temel amaç kür sağlamaktır. Kür kavramı sadece hastanın klinik olarak iyileşmesini değil aynı zamanda balgam incelemeleri ile hastanın takibini de gerektirmektedir. Böylece hastanın iyileşmesi bakteriyolojik olarak takip edilmekte ve toplum sağlığının korunması da önemli bir ölçüde gerçekleştirilmektedir.

Unutulmamalıdır ki, TB önemli ve öncelikli bir toplum sağlığı sorunu olduğundan, TB tedavisinin doğru ve eksiksiz olarak yürütülmesi, sağlık sisteminin ve sağlık çalışanlarının sorumluluğu altındadır.

KAYNAKLAR

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Tüberküloz Dairesi Başkanlığı. Tüberküloz tanı ve tedavi rehberi. 2nd ed. Ankara: Artı6 Medya Tanıtım Matbaa; 2019.
2. Erer OF. Akciğer Tüberkülozu. In: Yüce A, Özyurt M, Sürücüoğlu S, Uzun M, Sarıgözel N, editors. *Mycobacterium tuberculosis ve Tüberküloz*. İstanbul: Anka; 2016. p. 137-59.
3. Brande P. Revised Guidelines for the Diagnosis and Control of Tuberculosis. *Drugs Aging* 2005; 22: 663-86.
4. Weis SE, Slocum PC, Blais FX, King B, Nunn M, Matney GB, et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1179-84.
5. World Health Organization. *Guidelines for the treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care*. Geneva, Switzerland: 2017.
6. Benator D, Bhattacharya M, Bozeman L, Burman W, Cantazaro A, Chaisson R, et al. Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampicin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: a randomised clinical trial. *Lancet* 2002; 360: 528-34.
7. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2016; 63: e147.
8. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Five-year follow-up of a controlled trial of five 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1339.
9. Mitchison DA, Nunn AJ. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 423-30.
10. Reves R, Heilig CM, Tapy JM, Bozeman L, Kyle RP, Hamilton CD, et al. Intermittent tuberculosis treatment for patients with isoniazid intolerance or drug resistance. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18: 571-80.
11. Bobrowitz ID. Ethambutol-isoniazid versus streptomycin-ethambutol-isoniazid in original treatment of cavitary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1974; 109: 548.
12. Toman K. *Tuberculosis, case-finding and chemotherapy. Questions and Answers*. World Health Organization, Geneva: 1979. p. 122-9.
13. Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Units, 1946-1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: S231-79.
14. T.R Sterling. Treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-uninfected adults. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-drug-susceptible-pulmonary-tuberculosis-in-hiv-uninfected-adults>. Accessed May 15, 2020.
15. Sevim T. Tüberküloz ilaçlarının yan etkileri. In: Özkara Ş, Kılıçaslan Z, editors. *Tüberküloz*. Ankara: Aves; 2010. p. 513-34.

16. Hamadeh MA, Glassroth J. Tuberculosis and pregnancy. *Chest* 1992; 101: 1114-20.
17. Erer OF. Özel durumlarda tüberküloz tedavisi. In: Özkara Ş, Kılıçaslan Z, editors *Tüberküloz*. Ankara: Aves; 2010. p. 473-96.
18. Llewelyn M, Cropley I, Wilkinson RJ, Davidson RN. Tuberculosis diagnosed during pregnancy: a prospective study from London. *Thorax* 2000; 55: 129-32.
19. Ormerod P. Tuberculosis in pregnancy and the puerperium. *Thorax* 2001; 56: 494-9.
20. Snider D. The relationship between tuberculosis and silicosis. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 455-60.
21. Rees D, Murray J. Silica, silicosis and tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 474-84.
22. Hong Kong Chest Service/tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. A controlled clinical comparison of 6 and 8 months of antituberculosis chemotherapy in the treatment of patients with silicotuberculosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 262-7.

Latent Tüberküloz İnfeksiyonu Tedavisi

Pınar Çimen

Latent tüberküloz infeksiyonu (LTBI) aktif tüberküloz (TB) klinik yanıtı olmayan daha önce edinilmiş *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı gelişmiş immun yanıtların varlığı ile karakterizedir. İnfekte kişilerin büyük çoğunluğunda TB semptom ve bulguları olmamakla birlikte aktif TB hastalığı için risk oluşturmaktadır. Yaşamın daha sonraki herhangi bir döneminde LTBI aktif hastalık haline dönüşebilir. Bu nedenle latent infeksiyonun saptanması ve gerektiğinde tedavisi TB kontrolünde önemlidir (1). Latent tüberküloz infeksiyonunun tanımlanması ve tedavisi yaklaşık %90 olguda hastalık gelişim riskini azaltması yanında toplumdaki olası infeksiyon kaynak sayısını azaltma ve kişilerin sağlığını korumada önemlidir (2,3).

ABD'de LTBI'ye sahip yaklaşık 13 milyon insan bulunmaktadır ve bunların da yaklaşık %5–10'u tedavi edilmez ise TB hastalığına dönüşecektir. Bu nedenle TB hastalığı için yüksek risk faktörü olanların tanımlanması ve tedavi edilmesi hastalığın eliminasyonunda yardımcı olacaktır. İnsanlarda *M. tuberculosis* infeksiyonunu ölçecek doğrudan bir test bulunmamaktadır, ama rehberlerde bir takım öneriler bulunmaktadır.

LTBI tedavisi özellikle düşük TB insidanslı ülkelerde TB kontrolü için önemli bir durumdur. Ancak LTBI tan ve tedavisinde zorluklar olduğu gibi tedavi ile ilişkili de ciddi yan etkiler olabilmektedir. Toplumun tümüne yönelik LTBI taraması yerine aktif hastalığa dönüşme olan kişilere LTBI taraması önerilmektedir. LTBI ve TB hastalığı arasındaki farklar **Tablo 1**'de özetlenmiştir (4,5).

LTBI'nin aktif TB'ye ilerlemesi bakteriyel, konakçı ve çevresel faktörlere bağlıdır. Öncelikle LTBI tanısı doğrulanıp, tedavi verilmesi gereken grup belirlendikten sonra

Tablo 1: LTbİ ve TB hastalığı arasındaki farklar

LTbİ	TB hastalığı
TB Hastalığını düşündürecek semptom ve bulgunun olmaması	≥1 semptomun olması: Ateş,öksürük,kilo kaybı, gece terlemeleri,hemoptizi,halsizlik...
İGST veya TDT genellikle pozitifdir	İGST veya TDT genellikle pozitifdir
Akciğer grafisi normaldir	Akciğer grafisi genellikle anormaldir
Solunum örneklerindeki direk bakı ve kültürleri negatiftir	Solunum örneklerindeki direk bakı ve kültürleri genellikle pozitifdir
TB basilini başkalarına bulaştıramazlar	TB basilini başkalarına bulaştırabilirler
TB hastalığını önlemek amacıyla LTbİ tedavisi açısından değerlendirilmelidir	TB hastalığının tedavisi gerekir

uygun tedavi başlanmalıdır (**Tablo 2**). TB'nin reaktivasyonu önleyici tedavi ile önlenilebilir. LTbİ tedavisindeki rejimler ile korunma oranı 19 yıla kadar dayanabilen %60–90 arasında etkinliğe sahiptir. LTbİ tedavisi için bir kaç rejim önerisi bulunmaktadır. Kişinin ilaç duyarlılık sonuçları biliniyorsa, eşlik eden hastalıklar ve ilaç etkileşimleri göz önüne alınarak uygun rejim seçilmelidir (**Tablo 3**).

Tablo 2: LTbİ tedavisinde öncelik verilmesi gereken risk grupları

İGST testi pozitif çıkanlar ve TDT 15mm ve üzeri olanlar
<p>TDT 5 mm ve üzeri çıkan</p> <ul style="list-style-type: none"> * HIV pozitif kişiler * Aktif TB'li kişiler ile yakın temaslılar * Akciğer grafisinde inaktif tüberküloz ile uyumlu fibrotik değişiklikleri olanlar * Organ nakli yapılanlar * İmmun yetmezliği olan kişiler (1 aydan uzun süreli >15 mg/g kortikosteroid tedavisi alan, antiTNF-α tedavisi alanlar)
<p>TDT 10 mm ve üstü çıkanlar</p> <ul style="list-style-type: none"> * Tüberküloz prevalansı yüksek ülkede yaşayanlar * Madde bağımlısı olanlar * Yüksek riskli yerlerde yaşayan veya çalışanlar (Huzurevi, hapisane, evsizlerin bulunduğu barınaklar, hastaneler) * Mikobakteriyoloji laboratuvar personeli * 4 yaşın altındaki çocuklar * Yüksek riskli kişilerle teması olanlar

Tablo 3: LTBI tedavi rejimleri			
INH	9 ay	Erişkin: 5 mg/kg Çocuk: 10–20 mg/kg max: 300 mg	Her gün
INH	9 ay	Erişkin: 15 mg/kg Çocuk: 20–40 mg/kg Max: 900 mg	Haftada 2 kez
INH	6 ay	Erişkin: 5 mg/kg Çocuk: Önerilmemektedir Max: 300 mg	Her gün
INH	6 ay	Erişkin: 15 mg/kg Çocuk: Önerilmemektedir Max: 900 mg	Haftada 2 kez
INH ve Rifabentin (RPT)	3 ay	Erişkin ve 12 yaş ve üzeri çocuklarda: INH: 15 mg/kg Max: 900 mg RPT: 10–14 kg: 300 mg 14.1–25 kg: 450 mg 25.1–32 kg: 600 mg 32.1–49.9 kg: 750 mg >50 kg: 900 mg maksimum	Haftada 1 kez
Rifampisin (RIF)	4 ay	Erişkin: 10 mg/kg Max: 600 mg	Günlük

LTBI tedavisinde ilaçların düzenli kullanılması için hastayı eğitmek ve desteklemek gerekmektedir. Tedaviye uyumsuz olması olası kişilere doğrudan gözetim altında tedavi yoluyla ilaçları verilmelidir. Koruyucu tedavinin aralıksız olarak verilmesi gerekmekte olup, aralar verilmişse bu süre tedavi sonuna ilave edilmelidir. Yan etkiler açısından da hastalar takip edilmelidir. INH'a bağlı hepatit ve periferik nöropati açısından izlenmelidir. Periferik nöropati riski yüksek olan DM, böbrek yetmezliği, diyaliz, alkolizm gibi durumlarda INH ile birlikte 10 mg Piridoksin (B6 vitamini) tedaviye eklenir. RIF ve RPT tedavilerinde de karaciğer toksisitesi, deri reaksiyonları, gastrik semptomlar ve nadiren de hipersensitivite reaksiyonu açısından izlenmeleri yapılmalıdır, hasta yan etkiler konusunda da bilgilendirilmelidir (4,8,9).

Özel Durumlarda LTBI Tedavisi

Gebelik ve LTBI

Düşük tüberküloz insidansı olan ülkelerde, yüksek insidanslı bölgelerden göç eden

grup LTBI grubunun büyük kısmını oluşturur. Gebelik dönemi göçmen kadın grubunun LTBI için taranması ve tedavisi için fırsat yaratır.

Yakın zamanda TB enfeksiyonuna maruziyeti olan ve önemli derecede immun yetmezliği olan (ör. HIV enfeksiyonu veya immunsupresif tedavi alan) gruba LTBI açısından tarama testi yapılmalıdır. TDT gebelikte güvenle uygulanabilir ve testin sonuçları gebelikten etkilenmemektedir. İGST de gebelikte kullanılabilecek diğer tarama testidir.

LTBI saptandıktan sonra gebeliğe uygun tedavi rejimi seçilerek tedavi başlanmalıdır.

Gebelikte HIV ile enfekte olmayan LTBI hastalarında tercih edilen rejimler:

- Rifampin (RIF) her gün 4 ay süresince (4R)
- Isoniazid (INH) her gün 9 ay süresince (9H)

INH tedavisi ile birlikte mutlaka pridoksin 25–50 mg verilmelidir. INH rejiminin süresinin uzun olması uyumu zorlaştırabilir ve geç gebelik ve postpartum dönemdeki hepatotoksisiteye yol açabileceğinden yakın takip edilmelidir.

RIF tedavi rejiminde tedavi süresi kısa olması nedeniyle uyum daha fazla olabilir, ancak birçok ilaç ile etkileşimi olabileceği gibi nadiren fetal anormalliklere ve hemorajik hastalığa yol açabilir.

Alternatif tedavi rejimi ise,

- INH her gün 6 ay süresince (6H)
- INH haftada 2 kez 6 aylık veya 9 aylık (tercih edilmektedir) tedavi verilebilir.

LTBI tedavisi alan anneler bebeğini emzirebilir, INH anne sütüne çok düşük konsantrasyonlarda geçer ve bebekte toksisite yaratmadığı gibi herhangi bir bebek için tedavi edici düzeyde de değildir. Emziren annelerde tedavi süresince piridoksin takviyesi almalıdır (7,10,11).

HIV ve LTBI

HIV pozitif olanlarda ölümlerin 1/3'ü TB ile ilişkilidir. HIV pozitif olanlarda tedavi edilmeyen LTBI'lu olguların TB hastalığına dönüşme riski çok yüksektir. Bu nedenle bu tip hastaların bir an önce tespit edilip, tedaviye başlanması gerekmektedir. Bir kaç rejim alternatifi bulunmaktadır, hastaya tedavi uyumu ve ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurularak en uygun mümkünse kısa süreli tedaviler önerilmelidir (7,9,12).

- Haftada 1 kez INH ve RPT 12 hafta süresince (antiretroviral tedavi alan ve etkileşim gözönüne alınarak) gözetim altında verilmelidir.

- RIF her gün 4 ay süresince (hasta antiretroviral tedavi almıyorsa)
- INH hergün 9 ay süresince (antiretroviral tedavi alırken, RIF ve RPT ile önemli ilaç etkileşimleri mevcut ise)

Anti-TNF Tedavi ve LTBI

İmmun aracılı enflamatuvar hastalığı olanlarda giderek artan şekilde anti-tümör nekroz faktörü (Anti-TNF) kullanımı giderek artmakta ve dolayısıyla tüberküloz gelişme riski de bu hastalarda artmaktadır. Bu nedenle anti-TNF tedavisi başlanacak hastalara LTBI açısından taranmalı ve gerekiyorsa tedavi başlanmalıdır.

LTBI saptanan olgulara anti-TNF tedavisi başlanmadan en az 1 ay önce koruyucu tedavi başlanmalıdır. Ancak hastalarda ciddi organ tutulumu ve hayatı tehdit eden bir durum söz konusu ise her iki tedavi de eş zamanlı başlanabilir.

Önerilen LTBI rejimi ise,

- INH her gün 9 ay süresince geleneksel tedavi yöntemi tercih edilir
- RIF her gün 4 ay
- INH-RPT haftada 1 kez 12 hafta diğer alternatif tedavi rejimleridir.

Anti-TNF tedavisi kesilse bile hasta koruyucu ilaç tedavisini tamamlamalıdır. Koruma tedavisi alanlarda da aktif hastalık gelişebileceği unutulmamalıdır. Anti-TNF tedavisi alan hastalarda semptom geliştiğinde hemen, asemptomatik olanlarda 6 ayda bir radyolojik olarak takip edilmelidir (4,5,13).

Sonuç olarak LTBI tedavisindeki rejimler ile korunma oranı 19 yıla kadar dayanabilen %60–90 arasında etkinliğe sahiptir. Öncelikle yüksek risk altındaki gruplar belirlenerek LTBI yönetimine yönelik ulusal bir plan hazırlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J* 2015; 46: 1563-76.
2. Horsburgh CR Jr. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med* 2004; 350: 2060-7.
3. Rieder HL. Interventions for Tuberculosis Control and Elimination. *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2002. Available at: https://tbrieder.org/publications/books_english/interventions.pdf. Accessed Feb 24, 2020.*
4. World Health Organization. *Latent Tuberculosis Infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management, 2018. Available at: <https://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/>. Accessed Feb 24, 2020.*
5. CDC. *Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers, Atlanta, 2013.*

Available at: <https://www.cdc.gov/tb/publications/ltni/pdf/targetedltni.pdf>. Accessed Feb 24, 2020.

6. TC. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı. Türkiye'de Tüberkülozun Kontrolü için Başvuru Kitabı, Ankara, 2003. Available at: https://www.researchgate.net/publication/267334570_TC_Saglik_Bakanligi_Verem_Savasi_Daire_Baskanligi_Turkiye'de_Tuberkulozun_kontrolu_icin_basvuru_kitabi. Accessed Feb 24, 2020.
7. CDC. Latent Tuberculosis Infection Testing and Treatment Summary of U.S. Recommendations, Mayıs 2018.
8. Özkara Ş. Tüberkülozda Koruyucu Tedavi. Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics 2015; 8: 71-9
9. Kim HW, Kim JS. Treatment of Latent Tuberculosis Infection and Its Clinical Efficacy. Tuberc Respir Dis (Seoul) 2018; 81: 6-12.
10. Malhamé I, Cormier M, Sugarman J, Schwartzman K. Latent Tuberculosis in Pregnancy: A Systematic Review. PLoS One 2016; 11: e0154825.
11. Friedman LN, Tanoue MT. Tuberculosis in pregnancy. Uptodate.com. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/tuberculosis-in-pregnancy>. Accessed Feb 24, 2020.
12. Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection in adults with HIV infection. Uptodate.com. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-latent-tuberculosis-infection-in-nonpregnant-adults-with-hiv-infection>. Accessed Feb 24, 2020.
13. Özlü T. Latent Tüberküloz Enfeksiyonu ve Tedavisi. Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği Kitabı. 2018.

Tüberküloz İlaç Direnci Olan Hastaya Yaklaşım

Şeref Özkara

Giriş

Dünyada 2017 yılında 558.000 rifampisin dirençli tüberküloz ortaya çıkmış, bunun küçük bir yüzdesi başarıyla tedavi edilebilmiştir. Dirençli tüberkülozda tanı zordur. Tedavi uzun sürelidir, pahalıdır, yan etkileri fazladır. Dirençli tüberküloz hastalığından şüphelenip hastanın gecikmeden dirençli tedavi merkezlerine sevk edilmesi gereklidir. Bu merkezlerde hızla moleküler duyarlılık testleri yapılarak kısa ya da uzun, dirençli TB tedavi rejimlerinden birisi seçilir. Kinolon ve parenteral ilaçlara duyarlı hastada kullanılan kısa süreli tedavi rejimi 9 aylık 7 ilaçtan oluşan standart, nispeten ucuz bir rejimdir. Uzun süreli tedavi rejimi ise en az 5 etkili ilacın kullanıldığı, kültür negatif olduktan sonra 18 ay daha tedavi gerektiren bir rejimdir. Günümüzde dirençli tüberküloz tedavisinde kinolonlara ek olarak bedakuilin, linezolid, klofazimin gibi yeni ilaçların olması daha yüksek başarı oranlarını müjdelemektedir. Dirençli TB temaslılarına koruyucu tedavi verilmektedir. Dirençli TB tedavisi, ulusal tüberküloz programı ve ulusal tüberküloz rehberlerine göre yapılmalıdır.

Tanımlar ve Epidemiyoloji

Dirençli tüberküloz, insan ürünüdür. Yanlış ve düzensiz tedaviler ilaçlara duyarlı tüberküloz hastalarının ilaca dirençli hale gelmesine yol açmaktadır. Bu yolla, dirençli tüberküloz havuzuna yeni olgular girmektedir. Dirençli tüberküloz havuzundan olguların çıkışı ise iki yolla olmaktadır: hastaların başarı ile tedavi edilmeleri arzu edi-

len yoldur; hastaların ölmeleri ise ikinci yoldur. İlaça dirençli olguların oluşturduğu havuz, yeni kişilere bulaşma ile latent enfeksiyon havuzu yaratırken enfeksiyondan gelişen hastalarla da kendini genişletmektedir. Sonuçta, dirençli tüberküloz havuzu, duyarlı hastaların başarılı tedavisi ile yok olmamaktadır. Mutlaka dirençli tüberküloz hastalarının tedavisi gereklidir.

Rifampisin direnci (RD), önemli bir klinik bulgudur. Çünkü, RD, çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD TB) göstergesidir. RD olan hastaların dünyada %79.2'si, Türkiye'de %78.7'si ÇİD TB'dir (1,2). Ayrıca, "GeneXpertMTB/RIF" moleküler tanı testi DSÖ tarafından onaylanmıştır ve dünyada yaygın kullanılmaya başlanmıştır; dünyada 2016 yılında yaklaşık 23 milyon kartuş satılmıştır (3). Bu test ile RD saptanınca hastalarda dirençli TB tedavisine başlanmaktadır.

ÇİD TB, en az izoniyazid ve rifampisine direnç saptanan tüberküloz olgusudur. Bu ilaçlara direnç saptanınca hastanın tedavi başarısı ciddi olarak düşmektedir. İlaçlara duyarlı yeni olgularda tedavi başarısı %85 iken, ÇİD TB hastalarında, ilaç direncini dikkate almadan standart yeni olgu tedavisi verilirse bu oran %52; önceden tedavi görmüş olgularda ise nüks olgu tedavi rejimi ile tedavi başarısı duyarlı olgularda %67, ÇİD TB hastalarında %29 bulunmuştur (4).

Yaygın ilaç dirençli tüberküloz (YİD TB), bir kinolon ve bir parenteral ikinci grup ilaca (amikasin, kapreomisin, kanamisin)'e direnç ile birlikte ÇİD TB görülmesidir. ÇİD TB hastasının tedavisinde kinolon ve parenteral ikinci grup ilaçlar en önemlilerdir.

Dünyada 2017 yılı için tahmin edilen toplam 10 milyon TB hastası içinde RD olgu sayısı 558.000'dir; bunların 442.000'i ÇİD TB ve ÇİD TB içinde 38.000'i YİD TB'dir. RD hastaların ancak %29'una (160.684) tanı konulmakta ve 139.114'ü tedavi almaktadır. Tedavi alanlarda başarı oranı %55'dir (1). YİD TB hastalarında tedavi başarısı ise %34 oranındadır.

Türkiye'de tanı konulan ÇİD TB olgu sayısı 2016 ve 2017 yıllarında sırasıyla 200 ve 191'dir. Türkiye'de tedavi başarısı, yeni olgularda ve önceden tedavi görmüş olgularda sırasıyla %86.6 ve %65.2 bulunurken ÇİD TB tedavi başarısı 2014 yılı kohortunda 2 yılda %66.5 iken 3 yılda %73.1 bulunmuştur (2).

Dirençli tüberküloz Dünya'da önemli bir konudur ve mevcut tanı ve tedavi oranları, bu konuda ciddi boyutlarda bir sorunun sürmekte olduğunu göstermektedir. Ülkemizde ise başarılı tanı ve tedavi uygulamaların sonucunda dirençli TB olgu sayılarında düşüş sürmektedir.

Dirençli Tüberkülozdan Şüphelenme

İlaça dirençli tüberküloz (TB) hastalarının erken tanısı gereklidir. Tanıda gecikme,

Tablo 1: RD/ÇİD/YİD-TB için kullanılan ilaçların DSÖ tarafından yapılan yeni sınıflaması (5)

Grup Adı	Etken	İlaçlar	Kısaltmalar
Grup A	Florokinolonlar	Levofloksasin Moksifloksasin Gatifloksasin	Levo Moks Gati
Grup B	İkinci sıra parenteral ilaçlar	Amikasin Kapreomisin Kanamisin (Streptomisin)*	Amk Kapr Kan S
Grup C	Diğer önemli ikinci sıra ilaçlar	Etyonamid/Protiyonamid Sikloserin/Terizidon Linezolid† Klofazimin†	Eth/Prt SkI/Trz Lnz Klf
Grup D	Temel ÇİD-TB rejiminin parçası değil		
	D1	Pirazinamid Etambutol Yüksek doz İNH	Z E Hy
	D2	Bedakuilin† Delamanid	Bdk Dlm
	D3	p-aminosalisilik asit İmipenem-silastatin Meropenem Amoksisilin-klavulanat (Thiasetazon)‡	Imp-Sls Mpm Amk-Klv Thi
	PAS		

* Streptomisin direnci YİD-TB tanımında yer almaz.

†Son yıllarda bedakuilin, linezolid ve klofaziminin tüberküloz tedavisinde güçlü ilaçlar olduğu anlaşılmış ve sınıflamada üst sıralara çıkmaları önerilmektedir.

‡Thiasetazon, HIV ve TB olan hastalarda kullanılmaz.

hastanın bedenindeki hasarı artırmak yanında bulaşmada da artışa neden olmaktadır. Erken tanı için, önce şüphelenmek sonra da uygun laboratuvar testleri ile ilaç direncini kesinleştirmek gereklidir. Hangi hastalarda ilaç direnci olabileceğini bilmek, erken şüphelenmeyi ve erken tanılmal testleri yapmayı sağlar.

Tüberküloz hastasında RD/ÇİD TB riskinin yüksek olduğu düşünülünce, uygun tanı ve tedavisi için bir dirençli TB merkezine hemen sevk edilmesi sağlanır. Ülkemizde dirençli TB merkezleri, İstanbul'da Yedikule ve Süreyyapaşa, Ankara'da Atatürk

ve İzmir’de Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastaneleridir (5). Deneyimli ekipleri olması, yatarak tedavi olanaklarının olması, tanısal testlerin olması, hasta takibinde değişik uzmanlıkların danışmanlığının olması bu hastanelerin dirençli TB merkezleri olmalarını sağlamıştır.

Dirençli TB merkezine sevk edilen hastada, önceki tedavi, takip ve bakteriyoloji bilgileri kaydedilir. Hastanın ayrıntılı klinik, radyolojik, bakteriyolojik değerlendirilmesi yapılır. Moleküler ilaç duyarlılık testi (İDT) yapılarak hızlı tanı konulur. Tanı konulan hastaya gecikmeden uygun tedavi başlanır.

RD/ÇİD TB riski yüksek durumlar şunlardır:

- İlaç direncinin yüksek olduğu ülkeden ya da yerden gelenler (özellikle eski Sovyetler Birliği ülkelerinden gelenler)
- Önceden tedavi görmüş olanlar (tedavi başarısızlığı olan olgularda ilaç direnci oranı yüksektir, fakat, nüks ve tedavi takibinden çıkan hastalarda da ilaç direnci ilk günden araştırılmalıdır)
- Dirençli TB hastasının temaslı olanlar
- Tedaviye uyumsuz olanlar
- Tedaviye karşın kliniği kötüleşen hastalar
- Üç ay tedaviden sonra hala yayma pozitif olanlar.

İlaç direncinden şüphelenilen bu hastalar, zaman geçirilmeden bir ambulans ile en uygun dirençli TB merkezine sevk edilir. Sevk işlemi hastaya cerrahi maske, personele solunum maskesi takılır. Randevu alınarak yatışı için yatak hazır edilir. Hasta ile birlikte hastanın kayıtları ve belgeleri de iletilir.

Dirençli Tüberküloz Tedavisi İlkeleri

Dirençli tüberküloz tedavisinde ilkelere uyulması gerekir. Bu ilkeler, deneyimler ve yapılan çalışmaların sonucunda ortaya çıkmıştır. Dünya Sağlık Örgütü 1997 yılından bu güne kadar 8 adet rehber yayımlamıştır. Bu rehberler, 2011 ve sonrasında kanıta dayalı olarak hazırlanmaktadır (6,7). ABD, Kanada, İngiltere gibi ülkelerin rehberleri de farklı birikimleriyle bize yardımcı olmaktadır.

ÇİD TB TB tedavi ilkeleri:

- Ulusal TB rehberleri esas alınmalıdır.
- Hasta, dirençli TB tedavisi yapan hastaneye sevk edilmelidir.
- Ülkenin ve hastanın ilaç duyarlılık testi (İDT) bilgileri kullanılır.
- Hastanın önceki tedavilerde kullandığı ilaçlar dikkate alınır.

- Tedavide kür sağlayacak ve nüks gelişmeyecek bir rejim seçilmelidir. (Başarısız rejime ilaç eklenmemelidir).
 - o Eğer kinolona ve parenteral ilaca direnci yoksa kısa süreli tedavi rejimi seçilmelidir.
 - o Kısa süreli rejim seçilemiyorsa, uzun süreli tedavi rejimi uygulanır.
- Eğer olanak varsa, parenteral ilaçları kullanmadan yeni geliştirilen ilaçları da kullanarak bir rejim oluşturulabilir.
- Yan etkilerin yakından izlenmesi ve yönetimi önemlidir.
- Tedavi uyumu önemlidir. Bunun için günde 2 kez DGT uygulanması gerekir.
- Hastaya psikolojik, ekonomik ve sosyal destek sağlanmalıdır.
- RD/ÇİD TB tedavisinde tıbbi kararların bu konuda deneyimli (yetkili) merkezler tarafından alınması uygundur.
- Tedavinin planlanması, yürütülmesi ve sonlandırılmasında sorumluluk sağlık çalışanları ve sağlık sistemine aittir.

Dirençli Tüberküloz Olgularında Tedavi Rejimleri

Tüberkülozda ilaç direnci saptandığında etkili bir tedavi rejimi başlanmalıdır. İzonyazit direncinde eğer düşük düzey direnç varsa, izonyazit hala etkili olabilir bu nedenle tedavide kullanılmaktadır (9). (izoniyazit: H, rifampisin: R, etambutal: E, pirazinamid: Z ve streptomisin: S).

Rifampisin duyarlı iken diğer ilk grup TB ilaçlarına direnç gelişmesi durumunda tedavi önerileri:

- E, S, E+S ilaçlarına direnç saptandığında: standart TB tedavisi değiştirilmez. 2 ay HRZE, 4 ay HR tedavisi uygulanır.
- H, H+S direnci varlığında: ülkemizde 2 ay HRZE, 7 ay HRE uygulanır. (DSÖ ve değişik ülke rehberlerinde farklı öneriler de bulunmaktadır.)
- Z direncinde: 2 ay HRES ve 7 ay HR önerilir.
- HE direncinde: 2 ay HRZS + kinolon ve 7 ay HR + kinolon kullanılır.
- HZ direncinde: 2 ay HRES + kinolon ve 7 ay HRE önerilir.

Yeni Tüberküloz İlaçları

Son yıllarda tüberküloz tedavisinde yeni ilaçların geliştirilmiş olması önemlidir. Bu, tedavi başarı oranlarını yükseltecektir. Özellikle dirençli TB hastalarında kullanılan

sınırlı sayıda ilacın olduğu önceki on yıllara göre önemli bir gelişme yaşanmaktadır.

Önceden bilinen dirençli TB ilaçları, para aminosalisilik asit (PAS), sikloserin-teri-dion, etyonamit-protionamit, parenteral ilaçlar (kanamisin, kapreomisin, amikasin) idi. Son yıllarda aşağıdaki ilaçlar da tedavi rejimlerinde yerini almıştır:

- Kinolonlar: siprofloksasin tüberküloza etkisizdir, ofloksasin de bırakılmıştır. Günümüzde moksifloksasin ve levofloksasin kullanılmaktadır. En etkili olduğu görülen gatifloksasin ise firması tarafından üretilmemektedir.
- Bedakuilin: son yıllarda geliştirilen bir diarikinolindir. Etkili bir ilaçtır. Pahalıdır.
- Linezolit: TB tedavisinde etkilidir. Yan etkileri fazladır. Pahalıdır, Türkiye’de üretilince fiyatı bir miktar düşmüştür.
- Klofazimin: bir lepra ilacı iken son 10 yılda Bangladeş’teki kısa süreli tedavi rejiminin başarısı ile gündeme gelmiştir. Etkili bir ilaçtır. Pahalıdır.
- Delamanit: yeni bulunan bir ilaçtır. Pahalıdır. Etkisi sınırlıdır.

Rifampisin Direncinde Tedavi Önerisi

1. Moleküler olarak tek RD saptandığında, hasta dirençli TB merkezine sevk edilir ve ÇİD TB tedavisi başlanır. Hastanın fenotipik İDT sonuçları çıkınca uygun tedavi rejimi düzenlenir.
2. Eğer hastada basil RD taşıyorsa ve fenotipik İDT sonuçlarında duyarlı ilk grup ilaç varsa, bu ilaçlar rejime eklenir; yeterli bir tedavi rejimi oluşturulur. Tedavi rejimindeki ilaçlara göre tedavinin süresi belirlenir.

ÇİD TB Tanısı Konulursa

ÇİD TB hastasında kısa süreli ya da uzun süreli tedavi rejimi seçilebilir. En az RD saptanan hastada kinolon ve parenteral ilaçlar için moleküler İDT yapılır. Bu iki ilaca da duyarlı ise kısa süreli tedavi verilir; en az birine direnç varsa uzun süreli tedavi verilir.

Kısa süreli ÇİD TB tedavisi, %80 üzerinde tedavi başarısı sağlayan ucuz bir rejimdir (10). Tedavi rejimi standarttır:

Başlangıçta 4 ay HEZ + prothionamit + kanamisin + gatifloksasin + klofazimin; Ve idame döneminde 5 ay EZ + gatifloksasin + klofazimin kullanılır.

Kanamisin yerine amikasin, gatifloksasin yerine moksifloksasin ya da levofloksasin kullanılabilir. Klofazimin bu rejimin önemli bir ilacıdır. Bu rejimde tedavi süresi standart 9 aydır. Eğer başlangıç döneminde kültür negatifleşmesi gecikirse, bu dönem 2 ay uzatılabilir.

Kısa süreli tedavi rejimi ile Afrika ülkelerinde, Asya ülkelerinde yüksek başarı sağlanmıştır. Ayrıca STREAM çalışması ile kısa süreli tedavi rejiminin uzun süreli tedavi rejiminden daha aşağı olmadığı gösterilmiştir (11).

Uzun süreli ÇİD TB tedavisinde kullanılacak ilaçlar etkili ilaçlar olmalıdır; etkili ilaç, İDT'nde duyarlı ve daha önce kullanılmamış olanlardır. Tedavi rejimini oluştururken aşağıdaki sıra ile ilaçlar belirlenir (6):

- 1 kinolon,
- 1 parenteral ilaç,
- C grubundan 3 ilaç seçilir: Etyonamit/protizonamit, sikloserin/terizidon, linezolit, klofazimin,
- Eğer bu şekilde 5 ilaç bulunamazsa D grubundan ilaçlar eklenir: pirazinamit, etambutol, yüksek doz izoniyazit, bedakuilin, delamanit, PAS, imipenem-cilastatin, meropenem.

Uzun süreli tedavi rejiminde, kültür negatifleştikten sonra idame tedaviye geçilir ve 18 ay daha tedavi sürdürülür.

DSÖ, 2019 yılında yayımladığı son rehberinde uzun süreli tedavi rejimini değiştirmiştir (7):

- Kinolonlar en ön sırada yer almaktadırlar.
- Bedakuilin ve linezolit önemli iki ilaç olarak öne çıkmışlardır.
- Klofazimin ve sikloserin (terizidon) de üst sıralarda, etkili ilaçlar olarak yer almaktadırlar.
- Diğer ilaçlar grup C içindedir. Grup C'de ilk sırada etambutol, delamanit ve pirazinamit yer almaktadır.
- DSÖ, kapreomisin ve kanamisin TB ilaç listesinden çıkarmıştır.
- Tümüyle oral bir rejim önermektedir.
- Eğer parenteral ilaçlar kullanılacaksa, amikasin, imipenem-cilastatin ya da meropenem önermektedir.
- Yan etkilerin yüksekliği nedeniyle PAS, en alt sırada yer almaktadır.

DSÖ'nün bu tedavi önerisi, maliyeti yüksek bir ilaç bileşimini kullanmayı gerektirmektedir. Ayrıca, bu tedavinin uygulandığı ve tedavi sonuçları ile nüks bilgilerinin yer aldığı olgu serileri yayımlanmamıştır.

YİD TB tedavisinde, aynı ilkelere göre tedavi edilir. Duyarlı ve daha önceki tedavilerde kullanılmamış ilaçlardan en az 5 ilaçlık bir rejim oluşturulur. Mümkünse daha fazla sayıda ilaç kullanılır.

Dirençli Tüberküloz Tedavisinde Cerrahi

İlaca dirençli TB tedavisinde eğer yeterli ilaç yoksa cerrahiye de düşünmekte yarar vardır. Cerrahi için, hastalığın yerel olması, diğer akciğer alanlarında çok az ya da sınırlı infiltrasyon olması gerekir. Basil yükünün en aza indiği 3–4 ay tedaviden sonra cerrahi yapılır. Cerrahi için, operasyon sonrası akciğer kapasitesinin yeterli olacağını belirlemek gerekir. Cerrahi teknik olarak da lobektomi ya da pnömonektomi yapılır. Kesinlikle kama şeklinde rezeksiyon ya da sınırlı cerrahi yapılmaz.

Cerrahi rezeksiyon yapılan hastada da tıbbi tedavi esastır. Mutlaka standart tedavi rejimi ve tedavi süresine uyulması gerekir. Cerrahi, yardımcı bir tedavidir.

Yan Etkiler

Dirençli TB olgusunun tedavisinde yan etkilerin yakın izlemi gerekir. Bu tedavilerde ilaca duyarlı TB tedavisine göre daha çok sayıda ve önemli yan etkiler görülür. Ciddi yan etkiler, organlara zarar verebilir, hayatı tehdit edebilir. En hızlı şekilde ilacı değiştirmek, yan etkiye karşı tedavi uygulamak gerekir. Basit yan etkiler ise, hastanın uyumunu etkiler. Hasta, yan etki nedeniyle tedaviyi kesebilir (12). Dirençli TB tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkileri aşağıda özetlenmiştir:

- Kinolonların gastrointestinal rahatsızlıklar, nörolojik yan etkiler, cilt reaksiyonları, elektrokardiogramda QT uzaması, periferik nöropati yaptığı bilinmektedir.
- Parenteral ilaçların nefro ve ototoksisite yaptığı bilinmektedir. İşitme kaybı geri dönmeyebilir, dozla ilgilidir. Periferik nöropati, döküntü, elektrolit dengesizliği yapabilir.
- Linezolit, miyelosüpresyon (özellikle anemi), periferik nöropati, optik nöropati, gastrointestinal yan etkiler yapabilir.
- Klofazimin ile, deri rengi koyulaşır, konjonktiva ve korneada pigmentasyon, kaşıntı, gastrointestinal yan etkiler görülebilir.
- Bedakuilin, göğüs ağrısı, QT uzaması, hepatotoksisite, bulantı, kusma, diyare, kan amilazı artışı, artralji, miyalji, baş ağrısı, baş dönmesi, hemoptizi, anoreksi yapabilir.
- Sikloserin (terizidon), nörolojik ve psikiyatrik yan etkiler yapar. Depresyon, psikoz, konvülsyon yapabilir. Baş ağrısı, baş dönmesi, tremor, sersemlik görülebilir. Nörotoksik yan etkileri her 250 mg sikloserin için 50 mg pridoksin ile önlenilebilir. Periferik nöropati nadirdir.

- Para-aminosalisilik asit (PAS), gastrointestinal rahatsızlık, anoreksi, diyare, hipotiroidi, hepatotoksisite, alerjik reaksiyonlar yapabilir.
- Etyonamit/protiyonamit, gastrointestinal rahatsızlık, ağızda metalik tat, bulantı kusma, hepatotoksisite, nörotoksisite, periferik nöropati, optik nörit, psikiyatrik etkiler, jinekomasti, alopesi, hipotiroidi, alerjik reaksiyonlar, fotosensitivite, trompositopeni yapabilir.

Dirençli Tüberküloz Tedavisinin İzlenmesi

Hastanın tedavi kararı gibi, takibindeki önemli tıbbi kararları da dirençli TB merkezi uzmanları vermektedir. Birçok hastanın başka kente gidip gelmeleri nedeniyle hem yolculuk yapmasına hem de işine ara vermelerine gerek olmaktadır.

Dirençli TB tedavisinde ilaçların düzenli içilmesi sağlanmalıdır. İlaçları günde 2 seferde verilmeli ve iki kez doğrudan gözetimli tedavi (DGT) yapılmalıdır. VSD, tedavinin sürdürülmesini sağlar. Hastanın kontrollere düzenli gitmesini sağlar. Ortaya çıkan yan etkileri, hastanedeki uzmanla birlikte çözümlenmeye çalışır.

Hastanın ekonomik kayıpları önemlidir. Uzun süre işten ayrı kalması, bazen işini hepten kaybetmesi önemlidir. Bunun yanında, tedavi için, yan etkiler için, kontrole gidip gelmelerde yol ve diğer nedenlerle harcamaları olmaktadır. Bu harcamaları karşılayacak bir desteğe ihtiyaç vardır.

Hastaların uzun süreli tedavi nedeniyle ve ilaçların yan etkileri ile oluşan psikolojik sorunlarına çözüm bulunması önemlidir.

Bütün tıbbi, sosyal ve psikolojik sorunları ile birlikte tedavinin doğru yönetimi büyük önem taşır. Sonuçta hastanın iyileşmesi, dirençli TB havuzunun küçülmesi ve toplumda dirençli basillerin bulaşmasının önlenmesi büyük bir kazançtır.

Dirençli TB Hastasının Temaslıları

Dirençli TB hastalarının temaslılarında koruyucu tedavinin etkili olduğunu gösteren giderek daha çok çalışma yayımlanmaktadır (13). Bu nedenle, dirençli TB hasta temaslılarına koruyucu tedavi önerilir. Koruyucu tedavide ÇİD TB temaslına kinolon ya da kinolon ve etambutol verilir. Kinolon direnci varsa, iki duyarlı ilaç verilir. Süre olarak 9–12 ay önerilmektedir.

Dirençli TB temaslılarında koruyucu tedavi endikasyonları şunlardır:

- Bağışıklığı baskılanmış kişilere,
- Beş yaşında ve daha küçük çocuklara önerilir.

- 5 yaşından büyük temaslılarda da klinisyen kararı ile latent enfeksiyon saptanınca koruyucu tedavi verilir.

Sonuç

Tüberküloz tedavisinde ülke çapında, ilaç direnci oranlarını dikkate alan standart rejimler kullanılır. Uygun olmayan tüberküloz tedavileri ilaç direncine yol açar. Bulaşma ile de yeni kişilerde ilaç dirençli tüberküloz ortaya çıkar.

Dirençli tüberküloz tedavi edilebilen bir hastalıktır. Önemli olan doğru tanı koymak, doğru tedavi rejimi başlamak ve yeterli süre tedaviyi sürdürmektir. Tedavi süresince yaşanan yan etkilere, tıbbi, sosyal, ekonomik ve psikolojik sorunlara çözüm bulunması hayatidir.

Ülkemizde dirençli TB kontrolünde önemli olan, tanının hızlı konulması için hastalıktan şüphelenmek ve erkenden dirençli TB merkezine sevk etmektir. Hızlı duyarlılık testleri tanıda çok önemlidir. Doğru tedavi rejimini belirledikten sonra, hem ilaçların düzenli sağlanması hem de hastanın izlenmesinin düzenli yapılması gerekir.

İlaç dirençli hastalar bulaştırıcıdır. Bu nedenle temaslılarında hastalık saptanmazsa, endikasyon durumlarında koruyucu tedavi verilmelidir (4).

Dirençli TB kontrolünde başarısız olursak, tedavisi olanaksız, ilaca dirençli basille hastalanmış olguların ortaya çıkmasına yol açabiliriz.

KAYNAKLAR

1. *Global tuberculosis report 2018*. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274453>. Accessed Feb 20, 2020.
2. *Türkiye'de Verem Savaşı 2018 Raporu*. Sağlık Bakanlığı Yayın No. 1109. Ankara; 2018.
3. Pai M, Furin J. Tuberculosis innovations mean little if they cannot save lives. *Elife*. 2017; 6.
4. Espinal MA, Kim SJ, Suarez PG, Kam KM, Khomenko AG, Migliori GB, et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. *JAMA* 2000; 283: 2537-45.
5. Sağlık Bakanlığı. *Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi*. Sağlık Bakanlığı. Ankara 2019 [unpublished].
6. World Health Organization. *WHO Treatment Guidelines for Drug-Resistant Tuberculosis, 2016 update*. WHO/HTM/TB/2016.04. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250125/9789241549639-eng.pdf>. Accessed Feb 20, 2020.
7. *WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment*. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311390/WHO-CDS-TB-2019.3-eng.pdf>. Accessed Feb 20, 2020.
8. Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, et al. Tuberculosis. *Nature*

Reviews. Disease Primers 2016; 2: 16076.

9. Böttger EC, Springer B. *Tuberculosis: drug resistance, fitness, and strategies for global control. Eur J Pediatr* 2008; 167: 141-8.
10. Van Deun A, Maug AK, Salim MA, Das PK, Sarker MR, Daru P, et al. *Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 684-92.
11. Nunn AJ, Phillips PPJ, Meredith SK, Chiang CY, Conradie F, Dalai D, et al. *A trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis. N Engl J Med* 2019; 380: 1201-13.
12. Nathanson E, Gupta R, Huamani P, Leimane V, Pasechnikov AD, Tupasi TE, et al. *Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS-Plus initiative. Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 1382-4.
13. Marks SM, Mase SR, Morris SB. *Systematic review, meta-analysis, and cost-effectiveness of treatment of latent tuberculosis to reduce progression to multidrug-resistant tuberculosis. Clin Infect Dis* 2017; 64: 1670-7.

Latent Tüberküloz Enfeksiyonu

Ali Fidan

Giriş

Opie ve McPhedran 1926 yılında Latent Tüberküloz Enfeksiyonunu (LTBI) "semptom ve fizik muayene bulgularının olmadığı, aşikar bir bozukluk oluşturmamış ve hekim tarafından tanınamayan" şeklinde tanımlamışlardır (1). Aslında aradan geçen yıllara rağmen tanımın ana teması aynı kalmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) latent tüberkülozu "klinik olarak görünen aktif TB bulguları olmaksızın, m. tuberculosis antijenlerinin oluşturduğu stimülasyon sonucu gelişen persistan immün yanıt durumu" olarak tanımlamaktadır (2). Ülkemizdeki rehberlerde de benzer şekilde aktif TB hastalığı olmaksızın TB basiline karşı tüberkülin deri testi (TDT) ya da interferon gamma salınım testleri (IGST) ile tespit edilen persistan immün yanıt varlığı" olarak tanımlanmıştır (3).

Dünya nüfusunun üçte birinin TB basili ile enfekte olduğunu biliyoruz (2,4). Düşük gelir düzeyli ülkelerin aksine gelişmiş ülkelerdeki TB olgularının %80'den fazlasının latent tüberkülozun reaktivasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. Tüm dünya nüfusu düşünüldüğünde, kabaca 100 milyon kişinin latent tüberkülozun reaktivasyonu sonucu aktif ve bulaştırıcı TB geliştireceği öngörülmektedir (5). Ancak asıl soru LTBI tanısı için kimlerin tetkik edilmesi, sonuçta kimlerin tedavi edilmesi gerektiği sorusudur.

Latent Tüberküloz Kimlerde Araştırılmalı?

Bir senaryo olarak düşünüldüğünde, tüm LTBI olgularının taranarak bulunması ve

tedavi edilmesini demek tüm dünya nüfusunun taranması ve kabaca 2.3 milyar kişinin LTBI tanısı olarak tedavi edilmesi demek olacaktır. Oysa bu LTBI havuzundan tüm yaşam süresi içinde aktif hastalık gelişme oranı %10–12 düzeyindedir (6,7). Başka bir deyişle, LTBI olgularının kabaca %90'ı gereksiz tanısal sürece tabi tutulmuş ve daha önemlisi, gerekemeyen bir tedaviyi almış olacaktır. Bu durum maliyet-etkin olmadığı gibi tedaviye bağlı olası yan etkilere de gereksiz maruziyet anlamına gelecektir. İdeal olan, kimlerin aktif TB hastalığı geliştirme riski taşıdığını belirlemek, bu gruba LTBI için tanısal testleri uygulamak ve tedavi etmektir. LTBI tedavisinden fayda göreceğini düşündüğümüz kişiler dışında LTBI araştırılmasının yeri yoktur (1–4,6). Sonuç olarak şunu söyleyebiliriz: LTBI için tanısal test pozitif bulunduğunda tedavi verilecekse eğer yapılmalıdır, aksi durumlar için LTBI araştırılması gereksiz olacaktır. Başka bir ifade ile, "LTBI için tedavi endikasyonu varsa ancak tanısal test endikasyonu vardır".

LTBI tanı testlerini uygulamak için kişide ya reaktivasyon gelişmesi için risk artışı ya da basil maruziyetine bağlı yeni enfeksiyon riski olmalıdır (4). Ülkemizde, "Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi" direktiflerine göre "TB hastalığı gelişme riski yüksek olan gruplara önerilmektedir. Koruyucu ilaç tedavisi ile latent enfeksiyonu olanlarda hastalık gelişimi önlenerek yeni bir basil kaynağının ortaya çıkması önlenildiği için epidemiyolojik olarak da TB kontrolünde önemi vardır" (8).

Türkiye'de koruyucu ilaç tedavisi verilmesi gereken risk grupları: (Kaynak 8'den alıntılanmıştır)

1. Bulaşıcı TB hasta temaslılarından tüberkülozlu anneden doğan bebeklere, 34 yaş ve altı gruptaki yakın temaslılara, 35 yaş ve üstü grupta, LTBI saptananlar ile bağışıklığı baskılanmışlara, hepatotoksisite riski ile tedaviden elde edilecek yarar karşılaştırılarak koruyucu tedavi kararı verilir. 35 yaş ve üzeri grupta ilk test ile LTBI saptanmayanlara iki ay sonra test tekrarı yapılarak bu ikinci teste göre karar verilir.

2. TB hastası temaslı değilken, 0-4 yaş TDT pozitif ve 5–14 yaş TDT ya da IGST pozitif çocuklara koruyucu tedavi verilir.

3. Son 2 yılda TDT konversiyonu olursa (konversiyon tanımı, başlangıç TDT sonrası booster için ikinci TDT yapılmış kişide: TDT negatif iken en az 6 mm artış göstermesi ve pozitifleşmesi ya da pozitifleşme olmasa bile 10 mm ve üzeri artış olmasıdır) tedavi verilir.

4. TB tedavisi ya da LTBI tedavisi almamış kişide akciğer filminde TB sekeli ile uyumlu lezyonu olan, yayma ve kültürleri negatif hastaya koruyucu tedavi verilir.

5. Bağışıklığı baskılanan hastalardan [HIV pozitif kişiler, Anti-TNF ilaç başlanacaklar, kortikosteroid (15 mg prednizolon eşdeğeri, 1 aydan uzun süre) kullanmış hastalar (9), diyalizdeki kronik böbrek yetmezliği olan hastalar, organ ya da hema-

tolojik transplant alıcı ve verici adayları, silikozlu hastalar] LTBI saptananlara (TDT pozitifliği 5 mm ve üzeri ya da IGST pozitifliği olanlara) koruyucu tedavi verilir.

Tüberküloz mücadelesinin hastanın bireysel sağlığı ile ilgili olmanın ötesinde toplumsal boyutu göz önüne alındığında ulusal rehberlere uyumlu olarak çalışmak önemli ve gereklidir. Bununla birlikte ülkelerin ve uluslararası rehberlerin farklı bazı uygulamalarının/önerilerinin olması beklenen bir durumdur. Bu bölümde hem ulusal, hem de küresel veri ve öneriler özetlenmeye çalışılmıştır.

Yeni İnfeksiyon İçin Risk Artışı

Yakın zamanda basil maruziyeti olduğu bilinen ancak semptomu olmayan kişiler LTBI açısından araştırılmalıdır. Bu grubun başında hasta kişilerin yakın temaslıları gelmektedir. Kapalı bir ortamda haftada 4 saat veya daha fazla zamanı TB hastası ile geçiren kimse yeni infeksiyon için yüksek riskli kabul edilebilir (10). Ev içi yakın temaslılar, bulaştırıcı hasta ile aynı evde yaşayanlardır. Ev dışı yakın temaslılar ise, kaynak olgu ile düzenli bir şekilde, uzun süreli aynı havayı paylaşan kişilerdir; yakın arkadaş, iş arkadaşı gibi. Bu durumda gelişen yeni bir infeksiyonun takip eden bir-iki yıl içinde aktif hastalık oluşturması olasılığı yüksek olduğundan LTBI araştırılması ve varlığında tedavi edilmesi yerinde olacaktır (4). Diğer temaslılar, bulaştırıcı hasta ile aynı ortamda belirli süreler birlikte zaman geçiren kişilerdir: Sınıfta, işte, dernekte birlikte olunan kişiler buna örnek olabilir (8). Buradaki maruziyet süresinin haftada 4 saatten kısa süreli olduğu düşünülmekte olup sağlık çalışanlarının maruziyeti de bu kategoride incelenmektedir (4,11). Aktif TB hastasının yakın temaslıları LTBI testlerinin (TDT veya IGST) negatif bulunması durumunda sekiz-on hafta sonra tekrar teste tabi tutulmalıdır. Diğer temaslı grup için ise son maruziyet zamanından sekiz-on hafta sonra tek bir incelemenin yeterli olabileceği düşünülmektedir (4). TB hastasının yayma pozitif olup olmaması, temas sıklığı ve süresi yeni infeksiyon gelişiminde kuşkusuz önemli etmenlerdir. Hastalık gelişimi açısından bir diğer faktör ise yaş olup infeksiyonu takiben bir-iki yıl içinde aktif hastalık gelişme riski infantlarda yaklaşık %50, 2–5 yaş arasında %5, 10 yaşından büyük çocuklarda ise %1–2 düzeyindedir (12). Ceza ve tutukevlerinde kalanlar ile huzurevinde kalanlar, evsizler, ilaç bağımlılarının da risk grubu olarak değerlendirilmesi uygun olacaktır (8). Sağlık çalışanları işe başlamadan önce TDT (veya IGST) yapılmalı, böylelikle başlangıç değerleri bilinmelidir. Takibinde yapılan yıllık kontrollerde testin negatiften pozitif dönmeye yeni infeksiyon anlamına gelmektedir. Yaşam boyu aktif hastalık gelişmesi riskinin yarısı ilk 2 yılda gerçekleşeceğinden TDT (veya IGST) konversiyonunu tespit etmek tedavi açısından önemlidir (4,13). Ulusal rehberimize göre TDT konversiyonu, son 2 yılda, bu arada BCG aşısı yapılmamış olmak koşuluyla, daha önce negatif olan TDT'nin en az 6 mm artış göstermesi ve pozitifleşmesi şeklinde tanımlanmıştır (8). Ülkemizde

olduğu gibi sağlık çalışanlarının LTBI değerlendirilmesinde TDT tercih edilen yöntem olarak önerilmektedir ve iki basamaklı (ilk test negatif ise 1–4 hafta sonra ikinci test yapılır) olarak önerilmektedir (4,8). IGST için konversiyon tanımı net olmamakla birlikte negatif raporlanan testin daha sonra pozitif olarak raporlanması olarak kabul edilmektedir (14).

Reaktivasyon için risk artışı

Reaktivasyon riskini gruplandırarak olursak yüksek risk grubunda yer alan durumlar AIDS, HIV pozitifliği, lenfoma ve baş-boyun kanserleri gibi solid tümörler, transplant hastaları (immünyosupresif tedavi nedeniyle), tumor necrosis factor (TNF) alfa inhibitörü kullanımı ve akciğer grafilerinde fibronodüler "sekel" varlığı olarak özetlenebilir. Bu durumlarda, latent enfeksiyonun reaktivasyon riski sağlıklı kişilere göre altı kat veya fazla artmıştır (3,4,8,15,16). Diyabetes Mellitus (DM) veya sistemik kortikosteroid tedavisi orta derecede risk artışı (3–6 kat) olarak değerlendirilirken, düşük vücut ağırlığı ve akciğer grafide minik granülomların varlığı hafif derecede risk artışı (1.5–3 kat) olarak kabul edilebilir. Orta ve düşük risk grubunda LTBI tanı testlerin evsizlerde, kötü yaşam koşulu olanlarda, ilaç bağımlılarında ve TB insidansı yüzbinde 100'ün üzerinde olan bölgelerde doğmuş olanlarda uygulanması önerilmektedir (4,16). Ülkemizde genel sosyal yapı ve TB insidansı göz önüne alındığında düşük risk gruplarında LTBI tanı testleri gerekliliğinin fazlaca olmadığı düşünülmektedir.

Yüksek risk grubundan HIV pozitifliği ve malignite varlığında aktif TB hastalığının dışlanması özellikle önemlidir çünkü bu grupta eşlik eden TB hastalığı olasılığı da yüksektir (4). CD4 hücre sayısı <200 olan ve LTBI tanısı için kullanılan test negatif bulunan hastada CD4 sayısı yükseldiğinde test tekrarlanarak olası yalancı negatiflik dışlanmalıdır (4,17,18). Hatta TB prevalansının yüksek olduğu toplumlarda HIV pozitif kişiler, aktif TB titiz bir şekilde dışlanması koşulu ile LTBI tanı testleri olmaksızın tedaviye alınabilirler (19). Hematolojik maligniteler, baş- boyun kanserleri ve akciğer kanseri varlığında tedavi komplikasyonu riski ve yaşam beklentisi göz önüne alınarak ilerlenebilir; yan etki riski düşük olanlarda 5 yıllık yaşam beklentisi >%25 ise LTBI testleri yapılır, eğer toksite olasılığı (örn. ileri yaş) yüksek ise 5 yıllık yaşam beklentisi >%50 olması durumunda LTBI araştırılması ve eğer varsa tedavi edilmesi önerilir (4).

Başkaca bir sağlık sorunu olmayan ama LTBI olan kişilerde aktif TB gelişme oranı kabaca binde bir düzeyindedir (20). LTBI tedavisinin infekte kişilerde hastalık gelişimini önleyici etkisi ise büyük çaplı çift-kör, randomize, plasebo kontrollü çalışma ile gösterilmiştir (8,21). Burada önemli olan aktif hastalık riski ile tedavi ile ilişkili doğabilecek sorunların arasındaki fayda-risk dengesidir, yani "attığımız taş, ürküttüğ-

müz kuşa değmelidir". Reaktivasyon riski yüksek olmayan bir kişide izoniyazid (INH) tedavisi ile gelişebilecek hepatotoksositeye gereksiz yere mi maruz kalındı? Yanlış pozitiflik olasılığı mevcut olan TDT sonucuna dayanarak verdiğimiz INH tedavisi anlamsız mıydı? Bu sorulara gerek bırakmayacak şekilde testin materiyal ve tekniğini uygun şekilde kullanarak, risk oluşturan durumları doğru belirleyerek, tedaviye bağlı olası yan etkileri değerlendirmeye alarak ilerlemek en doğrusu olacaktır. Yalancı pozitiflik TDT ile daha sık görülse de IGST ile de mümkündür (4,8). Ülkemizin de içinde yer aldığı, BCG aşısının uygulandığı toplumlarda IGST ile yalancı pozitifliğin TDT'ne oranla daha düşük olması teorik olarak beklenir ancak ulusal kılavuzumuzda halen LTBI taramasında, belli özel durumlar hariç TDT ilk öneridir (8). Fayda-risk dengesi açısından, INH tedavisi komplikasyonlar ile yaş arasındaki ilişki iyi bilinmekte olup yaş ilerledikçe hepatotoksosite riski artmaktadır; 35–50 yaş aralığında %2–5 iken >65 yaş kişilerde %5'in üzerindedir (4,8,22). Ülkemizde, ABD ve Kanada kılavuzlarında LTBI test ve tedavisi için yaş üst sınırı yokken Birleşik Krallık'ta 65 yaş üst sınırı olarak kabul edilmiştir (4,8,23).

Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Tanı Testleri

TB basili ile her karşılaşma mutlaka enfeksiyon ile sonuçlanmaz ancak eğer enfeksiyon olmuşsa bir hücrel immun yanıt geliştirir ve bu da intradermal uygulanan TDT veya kanda IGST ile tespit edilebilir (3,4,8,24). Bu testlerin pozitifliği enfeksiyonu gösterirken mutlaka hastalık varlığı anlamına gelmediği gibi negatif olması mutlak anlamda hastalığı dışlamaz (3,24).

Tüberkülin Deri Testi: İntrakütan olarak uygulanan 0.1 ml (5 tüberkülin ünitesi) "purified protein derivative" (PPD) önkolun 2/3 üst kısmında iç (volar) yüzüne yapılır. Kullanılacak alanda deri lezyonu olmaması ve venlere uzak olması önerilir. PPD'nin 5 TÜ'nden 0.1 ml doz deri içine verilir. Bu, Mantoux yöntemi olarak adlandırılır. Enjeksiyondan sonra 6–10 mm çaplı bir kabarcık oluşmalıdır (4,8,24). Test yapıldıktan 48–72 saat sonra ölçülmelidir ve eritem değil sadece endürasyon dikkate alınmalıdır. Önkolun doğrultusuna dik olan çap okunur. Ölçüm sonucu milimetre olarak belirtilmelidir ve endürasyon yokluğu not edilirken "negatif" değil "0 mm" olarak yazılmalıdır (8). Tek bir TDT yalancı negatif olabileceğinden 1–2 hafta sonra yapılan ikinci testten (booster, duyarlanmayı hatırlatma testi) sonra yine değişme yoksa gerçekten negatif kabul edilmelidir. Bu ardışık iki aşamalı test aynı zamanda TDT konversiyonu ile ilgili oluşabilecek yanlış sonuçların da önüne geçmeyi sağlayacaktır (2–4,8,24). TDT normal koşullarda 10 mm veya üzeri olması durumunda pozitif kabul edilebilir (8,24) ancak testin yorumlanması içinde bulunulan duruma göre değişebilir. Örneğin HIV pozitiflerde 5 mm pozitif kabul edilirken BCG aşıllılarda

10–15 mm arasının aşuya bağlı olabileceği düşünülebilir (8). Yine testi yorumlarken yalancı negatiflik oluşturabilecek kişiye ait faktörler (viral veya bakteriyel infeksiyonlar, hematolojik mailniteler, aşılar, immün supresif ilaç kullanımı gibi), test materyaline ait faktörler (uygunsuz depolama, kimyasal denatürasyon gibi) ve uygulama tekniğine / testi okumaya ait faktörler (deri altına enjeksiyon, deneyimsiz okuyucu gibi) göz önüne alınmalıdır (8). Yalancı pozitiflik tüberküloz dışı mikobakteri (TDM) infeksiyonlarına, BCG aşısına veya PPD'ye infeksiyon dışı reaksiyon gelişmesine bağlı olabilir (4,8). BCG aşısı yalancı pozitifliğin en önemli sorumlusu olarak görünmekle birlikte BCG'nin TDT üzerindeki etkisi zaman geçtikçe azalır, BCG aşısının TDT sonuçlarına etkisi 15 yıldan sonra çok daha azdır ve 15 mm üzerindeki pozitif TDT bulgusu BCG aşısına bağlı olmaktan daha çok TB infeksiyonu anlamına gelmektedir (25).

Interferon Gamma Salınım Testleri: Bu testler in-vitro testler olup kanda yapılan ölçümlerle, antijen ile T-hücre stimülasyonu sonrası IFN-gamma salınımının kantitatif olarak belirlenmesi esasına dayanır. Quantiferon ve T-spot olmak üzere iki farklı IGST tipi mevcuttur. Quantiferon-TB test (Qiagen, Alameda, California, ABD), ESAT-6, CFP-10 ve yeni jenerasyonlarında ek olarak Tb7.7 antijenleri ile inkübe edilmiş kanda, sensitize olmuş lenfositlerden salınan IFN-gamma miktarının ölçülmesi esasına dayanır. T-spot TB testi ile de, periferik kanda, ESAT-6 ve CFP-10 ile stimülasyon sonrasında IFN-gamma salgılayan hücrelerin sayısal ölçülmesi yapılır (Oxford Immunotec. Abington, Birleşik Krallık) (24). Hatırlanmalıdır ki, ESAT-6 ve CFP-10 BCG'de, mycobacteriumavium dahil çoğu TDM'de (m. kansasii, m. marinum, m. flavescens ve m. szulgai hariç) bulunmamaktadır. IGST, okuma amaçlı ikinci bir görülme gerektirmemesi, BCG'den ve TDM'den daha az etkilenmesi gibi avantajlara sahiptir (8,24,26,27). Nitekim IGST ve TDT uyumsuzluğun BCG aşı öyküsü varlığında daha yüksek olduğu bildirilmektedir (28). Konu ile ilgili bir derlemede IGST'nin özgüllüğü %90'ın üzerinde bulunmuşken TDT bu oranı sadece BCG'sizlerde gösterebilmektedir, BCG aşıllılarda oran sadece %59 bulunmuştur. Aynı derleme göstermiştir ki, Quantiferon-TB testi ve TDT duyarlılığı görece düşük (sırasıyla %78, %77) ama T-spot testinin duyarlılığı %90 düzeyindedir (29). IGST için dezavantajların başında ise pahalı olmasının yanı sıra yeni bir test olması ve bu nedeniyle bilgi ve deneyimin görece az olması gelmektedir. Özellikle basil maruziyetinden ne kadar sonra IGST pozitifliğinin gelişeceği tam bilinmemektedir (29). Bir yenilik olarak, ESAT-6 ve CFP-10'un deri testinde antijen olarak kullanılması şeklinde geliştirilen C-Tb (Statens Serum Institut, Copenhagen, Danimarka), PPD kullanılarak yapılan standart TDT ile oluşabilen yanlış pozitifliğin engellendiği ve güncel TDT'ne göre daha yüksek özgüllük oranları verdiği bildirilmiştir (30). Bu testin pozitifliğinin, çocuklarda ve HIV pozitif kişilerde TDT ve Quantiferon testleri ile benzer sonuçlar verdiği gösterilmiştir (31).

Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Tanısı İçin Hangi Test?

LTBI tanısında hangi testin tercih edileceği aktif TB gelişme risk düzeyi ile birlikte bölgenin ve toplumun koşullarına göre belirlenmekte olup birçok ülke kılavuzunda yerel duruma uygun öneriler yapılmıştır. Ülkemizde de ilgili rehberlerle uyumlu olacak şekilde bir yol izlemek yerinde olacaktır (3,8). American Thoracic Society (ATS), Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ve Council of the Infectious Diseases Society of America (IDSA) yayınladıkları ortak kılavuzda (13) aktif TB gelişme riski düşük-orta seviyede olanlar için, özellikle de testi okutmaya gelemeyecekler veya BCG aşısı öyküsü olanlar için IGST önermektedirler. Aktif hastalık riskinin yüksek olduğu durumlarda IGST veya TDT uygulanabilir olduğu, bu grup için TDT ile olabilecek yanlış pozitif sonucun kabul edilebilir olduğu belirtilmiştir. Temaslı taramasında IGST'nin TDT pozitif olgularda bir doğrulama testi olarak kullanılabilmesi (önce TDT, bunu takiben TDT pozitif olanlara IGST) ve bu sayede aktif TB geliştirecek kişilerin doğru tespit edilerek LTBI tedavisi verilebileceği bildirilmiştir (32). Bu yöntem kullanıldığında, TDT'nin olası booster etkisinden kaçınmak amacıyla IGST için alınacak kan örneğinin TDT uygulamasını takip eden üç gün içinde alınması yerinde olacaktır, bununla birlikte TDT'nin booster etkisinin ancak enfeksiyon varlığı durumunda olabileceği düşünüldüğünde, TDT yapıldıktan sonra tespit edilen IGST pozitifliği doğrudan LTBI olarak kabul edilebilir (4). TDM enfeksiyonu öyküsü olanlarda, yukarıda belirtildiği üzere, IGST tercih etmek olası yanlış pozitiflikleri önlemek açısından önemlidir (m. kansasii, m. marinum, m. flavescens ve m. szulgai hariç).

Bu denli çok bileşenin varlığında ülkeler kendi tıbbi, sosyal ve ekonomik koşullarına uygun kılavuzlarla en uygun yöntemi önermeye çalışmışlardır. ABD kılavuzlarında TDT veya IGST arasında mutlak bir tercih belirtilmezken aktif hastalık geliştirme riski görece düşük olanlarda, BCG öyküsü olanlarda IGST tercih edilmesi, yüksek olanlarda ise her iki testin de önerilebileceği belirtilmektedir (13). Kanada kılavuzunda da TDT veya IGST önerilmiş ancak BCG aşıllılarda ve TDT okuması için gelmeyeceği düşünülenlerde IGST önerilmiştir. Ayrıca, sağlık çalışanlarında olduğu gibi periyodik tekrarlayan testlerin yapılacağı gruplarda IGST değil TDT kullanılması önerilmektedir (33). Birleşik Krallık kılavuzunda 65 yaş üzerinde LTBI tanı testleri ve tedavi önerilmektedir. TDT 5mm veya üstünde her koşulda pozitif kabul edilmektedir. İmmün yetmezlik durumlarında her iki testin de birlikte uygulanması ve birinin pozitifliği durumunda LTBI tedavisinin verilmesi önerilmektedir (34). Avrupa kılavuzunda da IGST'nin immün yetmezlik durumları, çocuklar, yakın temaslılar ve yeni enfeksiyon düşünülen kişilerde LTBI tanısına ek katkı sağlayabileceği öngörülmüş olup TB insidansını yüksek olduğu toplumlarda TDT'ne ek katkı sağlayamayacağı belirtilmektedir. İmmün yetmezlik durumlarında duyarlılığı artırabilmek adına TDT ve

IGST'nin eş zamanlı kullanılabilmesi belirtilmektedir (35). Tek tek ülkeler bazında, TNF-alfa blokeri kullanacaklar için Almanya, Danimarka ve İsviçre TDT yerine IGST önermektedir. Genel anlamda LTBI tanısında İtalya, İspanya, Avustralya, Slovakya ve Norveç, TDT ve IGST'yi ardışık kullanmayı önermektedir. Fransa TDT veya IGST'den herhangi birini önermektedir (36).

Ülkemizde ise Ulusal Tüberküloz tanı ve Tedavi Rehberi uyarınca, TDT yapılmasının sürdürülmesi önerilmektedir. IGST'nin TDT negatif olan (booster ile) ve TB enfeksiyonu kuvvetle düşünülen bağımsızlığı baskılanmış ya da bağımsızlığı baskılayıcı tedavi adayı kişilerde yapılması önerilir (8). Ulusal Anti-TNF Kullanan Hastalarda Tüberküloz Rehberi'ne göre de, LTBI taramasında ilk test olarak TDT tercih edildiğinde 5 mm ve üzeri endurasyon pozitif kabul edilir ve koruma tedavisi verilir. Endurasyonu 5 mm'nin altında olan olgularda IGST veya 1–3 hafta sonra TDT tekrarı (booster) yapılır. IGST sonucu pozitif veya ikinci TDT sonucunda endurasyon 5 mm ve üzerinde ise koruma tedavisi başlanır. İkinci test negatif ise koruma tedavisi için klinik karar verilir (3).

Sonuç

LTBI tanısında amaç aktif TB hastalığı geliştirecek olan kişiyi bulabilmek, yani geri kalan kişilere test uygulamamaktır (LTBI olsa dahi) ve uyguladığımızda da en uygun testi seçebilmektir. Bunun için izlenecek yolu “doğru kişi, doğru test” prensibi ile tek cümle ile belki özetleyebiliriz. Buradaki iki parametrenin değerlendirmesi bazen önemli detaylara bağlıysa da aşağıdaki genel akış çizelgesi bize yol gösterebilir. Ulusal kılavuzlarımızın ışığı altında, uzmanlık alanımızın bilgilerine donanmış olarak en doğru kararın verilebileceği açıktır:

- Aktif TB gelişimi için risk faktörlerini belirle
- Risk varsa TDT veya IGRA uygula
- Testler LTBI gösteriyorsa, aktif TB'yi dışla
- Aktif TB dışlanmış ise LTBI tedavisi başlat

KAYNAKLAR

1. Opie EL, McPhedran FM. The contagion oftuberculosis. Am Rev Tuberc 1926: 14, 347-85.
2. WHO Guidelines on the management of latent tuberculosis infection, Executive summary, p:8, North Creative, Geneva, 2015. Available at: <https://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21682en/s21682en.pdf>. Accessed Feb 24, 2020.
3. Anti TNF kullanan hastalarda tüberküloz rehberi, Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Ankara: 2016.

4. Menzies D. Approach to diagnosis of latent tuberculosis infection (tuberculosis screening) in adults. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-diagnosis-of-latent-tuberculosis-infection-tuberculosis-screening-in-adults>. Accessed Feb 24, 2020.
5. Alsdurf H, Hill PC, Matteelli A, Getahun H, Menzies D. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 1269-78.
6. Esmail H, Barry CE, Young DB, Wilkinson RJ. The ongoing challenge of latent tuberculosis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2014; 369: 20130437.
7. Borgdorff MW, Sebek M, Geskus RB, Kremer K, Kalisvaart N, van Soolingen D. The incubation period distribution of tuberculosis estimated with a molecular epidemiological approach. *Int J Epidemiol* 2011; 40, 964-70.
8. Kara F, editor. *Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi*. 2nd ed. Sağlık Bakanlığı Yayın No:1129, Ankara: 2019.
9. A Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: S221-47.
10. Loredó C, Cailleaux-Cezar M, Efron A, de Mello FC, Conde MB. Yield of close contact tracing using two different programmatic approaches from tuberculosis index cases: a retrospective quasi-experimental study. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 133.
11. Özkara Ş. Sağlık kurumlarında tüberküloz bulaşması ve alınması gereken önlemler. *Toraks Dergisi* 2002; 3: 89-97.
12. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Obihara CC, Starke JJ, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 392-402.
13. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley C5, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 111-5.
14. Thanassi W, Noda A, Hernandez B, Friedman L, Dorman S, Yesavage J. Negative Tuberculin Skin Test and Prediction of Reversion of QuantiFERON Interferon Gamma Release Assay in US Healthcare Workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016; 37: 478-82.
15. Guidelines on the Prevention and Control of Tuberculosis in Ireland. Health Protection Surveillance Centre, Dublin: 2010.
16. Horsburgh CR Jr. Priorities for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection in the United States *N Engl J Med* 2004; 350: 2060-7.
17. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD000171.
18. Fisk TL, Hon HM, Lennox JL, Fordham von Reyn C, Horsburgh CR Jr. Detection of latent tuberculosis among HIV-infected patients after initiation of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17: 1102-4.
19. Tuberculosis Prevention and Control, Public Health Agency of Canada, the Canadian Lung Association. In: Long R, Ellis E, editors. *Canadian Tuberculosis Standards*. 6th ed. Toronto: Minister of Health; 2007.
20. Comstock GW, Edwards LB, Livesay VT. Tuberculosis morbidity in the U.S. Navy: its distribution and decline. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110: 572-80.
21. Iseman MD. *Klinisyenler için Tüberküloz Kılavuzu. (Tüberkülozun koruyucu tedavisi)*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. p. 355-98.

22. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: S221-47.
23. Hoppe LE, Kettle R, Eisenhut M, Abubakar I; Guideline Development Group. Tuberculosis--diagnosis, management, prevention, and control: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2016; 352: h6747.
24. Hopewell PC, Kato-Maeda M, Ernst JD. Tuberculosis. In: Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, King TE, Lazarus SC, Murray JF, Nadel JA, Slutsky AS, Gotway MB, editors. *Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine E-Book*. W.B. Saunders; p. 593-628.e20.
25. Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. *Thorax* 2002; 57: 804-9.
26. Ewer K, Deeks J, Alvarez L, Bryant G, Waller S, Andersen P, et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet* 2003; 361: 1168-73.
27. Mariette X, Baron G, Tubach F, Lioté F, Combe B, Miceli-Richard C, et al. Influence of replacing tuberculin skin test with ex vivo interferon γ release assays on decision to administer prophylactic antituberculosis antibiotics before anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis* 2012; 711: 1783-90.
28. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010; 36: 1185-206.
29. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008; 149: 177-84.
30. Aggerbeck H, Giemza R, Joshi P, Tingskov PN, Hoff ST, Boyle J, et al. Randomised Clinical Trial Investigating the Specificity of a Novel Skin Test (C-Tb) for Diagnosis of *M. tuberculosis* Infection. *PLoS ONE* 2013; 8: e64215.
31. Aggerbeck H, Ruhwald M, Hoff ST, Borregaard B, Hellstrom, E, Malahleh M, et al. C-Tb skin test to diagnose *Mycobacterium tuberculosis* infection in children and HIV-infected adults: A phase 3 trial. *PLoS One* 2018; 13: e0204554.
32. Song S, Jeon D, Kim JW, Kim YD, Kim SP, Cho JS, et al. Performance of confirmatory interferon- γ release assays in school TB outbreaks. *Chest* 2012; 141: 983-88.
33. Pai M, Kunimoto D, Jamieson F, Menzies D. Diagnosis of latent tuberculosis infection. *Canadian TB Standards, 7th Edition*. *Can Respir J* 2013; 20: 23A.
34. National Institute for Health and Care Excellence. NICE guideline Tuberculosis. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng33/resources/tuberculosis-pdf-1837390683589>. Accessed Feb 25, 2020.
35. European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm: ECDC; 2011. Available at: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/1103_GUI_IGRA.pdf. Accessed Feb 25, 2020.
36. Pai M, Minion J, Sohn H, Zwerling A, Perkins MD. Novel and improved technologies for tuberculosis diagnosis: progress and challenges. *Clin Chest Med* 2009; 30: 701-16.

Tüberküloz Dışı Mikobakteriyel Enfeksiyonlar

Serir Özkan

Giriş

Tüberküloz dışı mikobakteriler (TDM) *Mycobacterium tuberculosis complex* ve *M. leprae* dışındaki mikobakterileri kapsamaktadır ve çevresel mikobakteriler olarak da isimlendirilmektedir. Bunlara bağlı olarak gelişen akciğer hastalığının görülme sıklığı, son 20–30 yıldır giderek artmaktadır. Mikrobiyolojik yöntemlerdeki gelişmeler, klinik önemi konusunda giderek artan farkındalık bu artışın bilinen en önemli nedenleridir. Tüm organlar etkilenebilir, ancak en sık hastalanan organ akciğerlerdir. Patojeniteleri ve klinik önemleri konakçının konkomitant hastalıklarına, immünolojik durumuna, yaş ve cinsiyetine bağlı olarak oldukça değişkenlik gösterebilmektedir. Dünyada bölgesel değişiklikler olmakla birlikte, akciğer hastalığına en sık yol açanlar *M. avium complex* (MAC) (*M. avium*, *M. intracellulare*, ve *M. chimaera* alt türlerini kapsar), *M. kansasii* ve *M. abscessus complex* (MABC) (*M. abscessus*, *M. bolletii*, *M. massiliense* alt türlerini kapsar) dir. *M. malmoense*, *M. xenopi*, *M. szulgai* gibi TDM'ler ise bazı bölgelerde önem göstermekte ve ön plana çıkmaktadırlar. TDM ler kültürde üreme hızlarına göre yavaş ve hızlı üreyenler şeklinde iki gruba ayrılmaktadır. Hızlı üreyen mikobakterilerin kolonileri 7 gün içinde görülebilmekte iken yavaş üreyenler 7 günden sonra görülebilmektedir. MAC ve *M. kansasii* yavaş üreyenlerin, MABC ise hızlı üreyenlerin en önemli örnekleridir (1–3).

İnfeksiyon Kaynağı

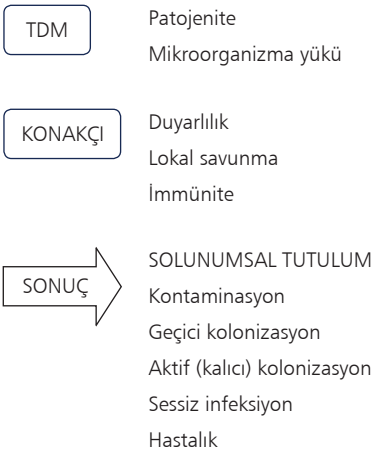
1. *Doğal Çevre*: TDM insanın yaşadığı doğal çevrede var olan patojenlerdir ve bu

kaynaklardan oluşan aerosollerde oldukça yüksek sayıda bulunmaktadır. Nehir, göl, bataklık, akarsu ve topraktan izole edilmişlerdir. Lipitten zengin dış membranı sayesinde doğal çevrede canlı kalabilmekte, çoğalmakta ve aside, antibiotiklere, dezenfektanlara, ve yüksek ısıya dayanabilmektedir. TDM doğadaki su ve topraktan kolayca aerosolize olmaktadır. Bu aerosolizasyon ve sonrasında inhalasyon TDM akciğer hastalıklarının kaynağı olabilmektedir (4).

2. *Ev içi Ortam*: Çeşitli çalışmalar, duş başlığı ve musluk gibi su dağıtım sistemlerinin son noktalarının birer TDM kaynakları olduklarını göstermiştir. Duş başlığı ve musluk gibi ortamlardaki mikroorganizmaların insanlardan izole edilen TDM ler ile aynı genotipte olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Klor gibi dezenfektanlara dayanıklı olması nedeniyle, diğer mikroorganizmalar ortamdaki silinirken TDM lerin seleksiyonu daha da kolaylaşmaktadır. Bundan başka bahçe işleri, kuru sakı toprağı gibi uğraşlar toprak partiküllerinin aerosolizasyonuna ve bireylerin TDM inhalasyonuna yol açan koşullar ve mesleklerdir (4).

3. *Hastane Ortamları*: Hastane su dağıtım sistemleri TDM kaynağı olabilir. Açık kalp ameliyatları sırasında kullanılan ısıtıcı-soğutucu cihazlardan kaynaklanan M. chimaera salgınları bildirilmiştir (4).

TDM çevreden solunum, yutma ve dermal temas yolları ile bulaşır. Çevreden bulaştıkları bilinmekle birlikte kistik fibrozis ve nonkistik fibrozis popülasyonunda hastadan hastaya bulaştığını gösteren moleküler tiplleme laboratuvar bulguları vardır (5). TDM nin solunumsal maruziyetinin klinik sonucu, maruziyet ilişkili faktörlerle (partikül hacmi, organizma sayısı, patojenitesi ve maruziyet süresi gibi) konakçı ilişkili faktörler (immünite, genetik yapı, lokalize ya da genel akciğer hasar varlığı gibi) arasındaki kompleks ilişkiye bağlıdır. Bir başka deyişle TDM ve konakçı arasındaki ilişki klinik sonucu belirler (**Şekil 1**) (2,3).



Şekil 1: TDM ve konakçı arasındaki ilişki klinik sonucu belirler. 3 numaralı kaynaktan alınmıştır.

Patogenez

TDM hastalığına yol açan hücrel ve fizyolojik durumlar tam olarak aydınlanmamıştır. Makrofajlar gerek infeksiyon kontrolunda gerekse de patogenezde önemli rol oynayan hücrelerdir. İnhalasyondan sonra, TDM alveoler makrofajlar tarafından fagosite olur. Daha sonra makrofajlar antijen spesifik T lenfositlerin ortamda toplanmasına ve yayılmasına yol açar. T lenfositler mikobakterilerin hücre içi yıkımını ya da infekte makrofajların harabiyetini sağlarlar. İnfekte makrofajlar mononükleer inflamatuvar hücreler ve epiteloid histiositler tarafından çevrilerek granuloma formasyonunu oluştururlar. Özellikle IL-12, TNF α , IFN- γ gibi sitokinler anti-mikobakteriyel immün yanıt ve düzenlemede önemli rol oynamaktadır. İnsandaki mikobakteriyel infeksiyonlarda antikorların küçük bir rol oynadığı düşünülmektedir. Buna karşılık bazı çalışmalar koruyucu direnç katkı sağladığını göstermektedir. Granuloma formasyonu mikobakterileri çevreleyerek bir savunma mekanizması oluşturmaktadır. Bununla birlikte granuloma patlayabilir ve canlı mikobakteriler yayılabilir. Böylece, konakçı faktörlere ve TDM türlerine bağlı olarak enfeksiyon rezolüsyonu eksik kalabilir veya hiç olmayabilir (2).

Tdm Akciğer Hastalığı Kimde Meydana Gelir?

Doğada (toprak ve suda) oldukça yaygın buldukları için nonsteril solunum örneklerinden izole edilmesi, akciğerde infeksiyon hastalığının kanıtı değildir. Dolayısıyla TDM kültür pozitifliğinin saptandığı bir bireyde, hastalığı geçici, zaman zaman ya da kalıcı kolonizasyon veya kontaminasyon dan ayırt etmek önemlidir.

TDM akciğer hastalığı gerek immunsuprese gerekse de immunkompetan bireylerde gelişebilmektedir. Strüktürel akciğer hastalığının olduğu bir çok hastalıkta da predispozisyon söz konusudur. Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), bronşektazi, kistik fibrozis, pnömokonyoz riskli komorbiditelerdir. Kistik fibrozis, TDM ile solunumsal kolonizasyon ve hastalığın sık olduğu durumlardan birisidir. Bu hastalardaki solunumsal örneklerin %4–32'sinde TDM izole edilmektedir. Nonkistik fibrozis bronşektazi hastalarının %9–50'sinde TDM akciğer infeksiyonu görülebilir. Bronşektazi ve TDM akciğer hastalığı arasında karşılıklı ilişki vardır. TDM bronşial anatomiyi bozarak bronşektaziye yol açabilir. Bronşektazi de konakçının lokal savunmalarını bozarak kolonizasyon / hastalığa yatkınlık sağlayabilir. Daha önce akciğer tüberkülozu geçirenlerde ya da akciğer tüberkülozu ile birlikte TDM akciğer infeksiyonları görülebilmektedir. Ayrıca ileri yaş (>65 yaş), sigara ve alkol kullanımı ve daha önce aktif akciğer tüberkülozu geçiren bireylerde daha sık görülebilmektedir (2,3,6). İn hale steroid kullanan KOAH lı hastalarda riskin daha da arttığı belirtilmektedir (7,8).

HIV enfeksiyonu, hematolojik ve lenfoproliferatif maligniteler, kemik iliği ve solid organ transplantları riskli gruplardır. HIV enfekte bireylerin solunumsal örneklerinde, hastalık bulguları olmaksızın TDM izolasyonları söz konusu olabilmektedir (solunumsal kolonizasyon) (3). Asya da yapılan bir araştırmada 1060 HIV-enfekte kişinin %21'inin solunumsal örneklerinden TDM izole edildiği, bunların da ancak %2'sinde hastalık bulguları saptandığı rapor edilmiştir (9). Tümör nekroz faktör (TNF)- α antagonisti ve kortikosteroid gibi immunsupressif tedaviler konakçı immünitesini olumsuz etkileyebilmektedir ve bu grup hastalarda TDM enfeksiyon riski artmaktadır (2,3,6).

TDM Akciğer Hastalığında Klinik Farklılıklar

1. *Fibrokaviter Hastalık*: Tüberküloza benzer formdur. Şiddetli, görece daha hızlı ilerleyen ve özellikle KOAH gibi altta yatan hastalığın bulunduğu, 55–75 yaş arasındaki sigara içen erkeklerde daha sık görülen formdur. Apikal fibrokaviter lezyonlar, apikal pleval kalınlaşma, volüm kaybı ile birlikte fibrozis, nodüler lezyonlar, bronşiolit bulguları ve bronşektazi eşlik edebilir. Tedavisiz olgular progressif seyreder, hemoptizi, pulmoner hemoraji, pnömotoraks, ampiyem, yaygın kaviter destruksiyon, solunum yetmezliği gibi komplikasyonlar görülebilir. Diğerlerine kıyasla bu formda mortalite oranları daha yüksektir. KOAH, tüberküloz, bronşektazi, pnömokonyoz gibi altta yatan strüktürel akciğer hastalıkları sıklıkla (2,3,6,10).

2. *Nodüler Bronşektatik (NB) Hastalık*: Fibrokaviter forma görece daha yavaş ve daha az oranda progresyon gösteren bir formdur. Bununla birlikte bazı olgularda progresyon ve ölümler görülmektedir. Genellikle sigara içmeyen, postmenapozal zayıf kadınlarda daha sıklıkla görülür. Bazı olgularda kifoskolyoz, pektus ekskavatus, mitral valv prolapsusu gibi durumlar saptanmaktadır. Klasik olarak Lady Windermere sendromu olarak da isimlendirilen bu hastalıkta, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) de nodüler bronşektazi saptanır. Sağ orta lob veya lingula ile sınırlı ya da buralarda en şiddetli lezyonlar vardır. Olguların büyük çoğunluğunda multifokal bronşektazi ile beraber tipik olarak bronkovasküler dağılım gösteren ve 5 mm'den küçük periferik nodüller (tomurcuklu dal manzarası = tree-in-bud) saptanır. Bu bulguların histopatolojik nedeni bronşektazi, bronşioler ve peribronşioler inflamasyon ve granuloma formasyonudur. Hastalığın ilerlediği dönemlerde küçük kaviter lezyonlar ortaya çıkabilir (2,3,6,10).

3. *Hipersensitivite Pnömonitisi*: TDM Hipersensitivite pnömonitisi çoğunlukla MAC yada spesifik olarak metal işçilerinde Mycobacterium immunogenum a bağlı gelişir. Etken bakteriyi barındıran aerosol maruziyetine hızlı bir cevap olarak gelişen subakut bir hastalıktır. Öte yandan sıcak küvetler ve jakuziler özellikle kapalı ortamda maruziyetin en bilindik kaynaklarıdır. Dispne ve ateş en sık görülen semp-

tomlardır. Radyografik olarak küçük nodüller ve buzlu cam opasiteler tüm loblarda görülebilir. Şiddetli olgularda maruziyetin kesilmesi önemlidir ve tedavide steroid, antimikobakteriyeller endikedir (3,6).

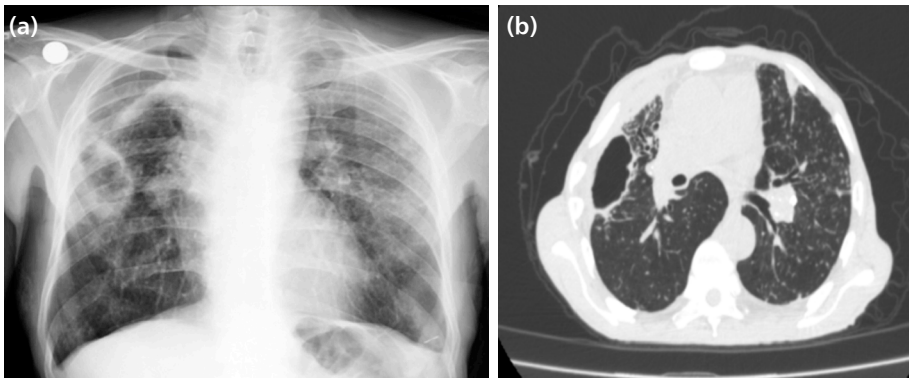
4. *Diğer Klinik Durumlar*: Pulmoner maligniteyi taklit eden tek nodüler lezyonlar görülebilmektedir. Biyopsi sonucu ya da cerrahi rezeksiyon sonrası tanı konabilir. Histopatolojik incelemede granulomatöz inflamasyon saptanır. Oldukça yavaş ve sessiz bir seyir gösterir. TDM akciğer hastalığının diğer bulgularının olmadığı koşullarda, cerrahi rezeksiyon sonrası antimikrobiyal tedaviye gerek olmadığı belirtilmektedir (3,6,11).

Mortalite İlişkili Faktörler

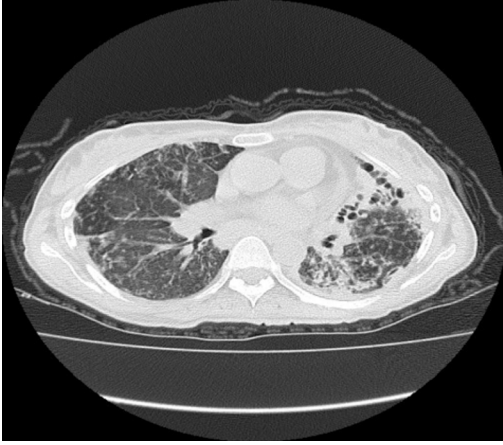
Hayashi ve ark.nın (12) yaptıkları araştırma, erkek cinsi, ileri yaş, sistemik ve/veya solunumsal komorbiditeler, fibrokaviter radyografik bulgular, düşük vücut kitle indeksi ($< 18.5 \text{ kg/m}^2$), anemi, hipoalbuminemi nin, mortalitenin prognostik faktörleri olduğunu göstermiştir.

Radyografik Özellikler

TDM akciğer hastalığında 2 major radyografik görünüm vardır. Fibrokaviter (tüberküloza benzer) ve Nodüler Bronşektatik (NB) form. Fibrokaviter formda özellikle üst loblarda dansite artışı ile birlikte kaviter lezyonlar vardır (**Şekil 2a ve b**). Plevral kalınlaşma, fibrozisten kaynaklanan volüm kaybı ve traksiyon bronşektazileri izlenebilir. (3,6,10).



Şekil 2: Altmış dört yaşındaki erkek hastada M.intracellulare akciğer infeksiyonuna bağlı fibrokaviter form. **(a)** PA akciğer grafisinde sağ akciğer üst ve orta zonda geniş kaviter lezyonlar görülmektedir. **(b)** Aynı hastanın bilgisayarlı toraks tomografisinde sağ akciğerde kaviter lezyon ile birlikte her iki akciğerde çok sayıda küçük nodüller görülmektedir.



Şekil 3: Elli iki yaşındaki kadın hastada *M. abscessus* akciğer enfeksiyonuna bağlı nodüler bronşektatik form. Solda kistik bronşektatik lezyonlar ile birlikte konsolidasyon alanları ve her iki akciğerde çok sayıda küçük nodüller izlenmektedir.

NB formda özellikle sağ orta lob ve lingula da mevcut olan ya da bu bölgelerde en şiddetli bronşektatik lezyonlar vardır. Multiple bilateral küçük nodüller ve tomurcuklu dal manzarası bronşiolit bulgusudur (**Şekil 3**). Bununla birlikte görülen radyolojik özellikler soliter pulmoner nodül ve parankimal konsolidasyondur (3,6).

Mikrobiyolojik Tanı

Mikrobiyoloji laboratuvarı tanı için gereklidir (ancak yeterli değildir). Tüm mikrobiyolojik sonuçlar hastanın klinik ve radyolojik bulguları ile birlikte değerlendirilmelidir. TDM izolasyonu olan olguların %25–60'ının hastalık kriterleri ile birlikte olduğu belirtilmektedir (3). Spontan çıkarılan balgam, hipertonic salin ile indükte balgam, bronşiyal yıkama ya da bronkoalveoler lavaj örneklerinde, Ziehl-Neelsen veya Auramine boyama teknikleri ile TDM ve *M. Tuberculosis* benzer sonuçlar verir (6).

Kültür yöntemi TDM nin laboratuvar komfirmasyonu açısından hala gold standarttır ve genotipik idantifikasyon ile ilaç duyarlılık testleri için gereklidir. *M. Tuberculosis* de kullanılanlara benzer katı (Lowenstein-Jensen, Middlebrock 7H10 ve 7H11 gibi) ve sıvı besiyerleri kullanılır. Sıvı besiyerleri daha duyarlıdır ve daha hızlı tanı konmasını sağlar, buna karşılık diğer mikroorgaizmalar ile kontaminasyona daha yatkındır. Kültür temelli tanının duyarlılığını arttırmak için hem katı hem de sıvı besiyerlerinin beraber kullanılması önerilmektedir. Lowenstein-Jensen kültür yöntemine otomatize sıvı besiyerlerinin ilave edilmesi TDM izolasyonunu %15 oranında arttırmaktadır (6).

TDM nin genotipik identifikasyonu, line probe assay, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) amplifikasyon ve DNA sequencing gibi moleküler yöntemlerle yapılmaktadır. AccuProbe sistem, INNO-LiPA Mycobacteria sistem ve GenoType Mycobacterium

sistem şeklinde ticari kitler bulunmaktadır (6,10). Günümüzde mikroorganizma tanımlamasında kullanılan yeni bir yöntem olan MALDI-TOF kütle spektrometrisi, mikroorganizmaların protein profillerinin çıkarılması esasına dayanır. Elde edilen profiller sistemin kütüphanesindeki TDM verileriyle karşılaştırılarak tanımlama yapılmaktadır. Her ne kadar bu sistem hala gelişimini sürdürmekteyse de, TDM nin doğru laboratuvar identifikasyonu açısından önemli ve potansiyel bir yöntem olma yolundadır (6).

İlaç Duyarlılık Testleri

MAC ve M.abscessus için makrolid ve amikasin, M.kansasii için rifampisin in invitro direnç ile invivo sonuçları arasında korelasyon vardır. Dolayısıyla bu ilaçların duyarlılık test sonuçları bu TDM türlerinin tedavi rejimlerinin oluşturulmasında yararlıdır. Öte yandan diğer TDM türleri ve antibiyotikler açısından invitro-invivo korelasyon zayıftır ya da tam olarak çalışılmamıştır. Eritromisin direnç metilaz (erm [41]) geninin aracılığıyla indüklenebilir makrolid direnci nin olduğu M.abscessus kompleks in abscessus ve bolletii alttürleri hastalığında standart makrolid temelli rejimlerin başarı oranları, Erm (41) geninin tipik olarak nonfonksiyonel (= makrolid duyarlı) olduğu alttür massiliense hastalığından çok daha kötüdür (6). Yapılan bir çalışmada M. abscessus alttür Massiliense hastalığında makrolid bazlı rejimlerin sağladığı kültür konversiyon oranı %50 olup, M. abscessus alttür abscessus unki %24'tür (13).

Tanı Kriterleri ve İzolatların Klinik Önemi

Çevrede yaygın olarak buldukları için, insanlar günlük aktiviteleri sırasında TDM ye maruz kalabilir. Böylece insan solunum yolları kontamine olabilir ve solunum yollarından elde olunan tek bir pozitif kültür sonucu hastalık tanısı açısından yeterli değildir. TDM akciğer infeksiyon hastalığını, kolonizasyon yada kontaminasyondan ayırt etmek için uluslararası rehberler klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik tanı kriterlerinden oluşan bir set oluşturmuşlardır (**Tablo 1**) (11,13). Semptomatik hastada uygun radyografik bulgularla birlikte diğer etyolojileri dışlayarak mikrobiyolojik tanı kriterlerinin sağlanması durumunda TDM akciğer infeksiyon hastalığının tanısı konulabilir. Kronik öksürük, pürülan balgam, hemoptizi, nefes darlığı, halsizlik, ateş, kilo kaybı gibi nonspesifik semptomlar olabilir.

Solunumsal materyellerden izole edilen TDM örneklerinin klinik önemi (patojeniteleri) değişebilmektedir. Yapılan çalışmalarda M. kansasii, Mycobacterium szulgai ve M. malmoense izolasyonları yüksek oranda akciğer hastalığı kriterleri ile bir arada bulunmuştur. Buna karşılık M. simiae, M. chelonae, M. fortuitum ve M. gordonae

Tablo 1: Uluslararası rehberlere göre TDM Akciğer Hastalığı Tanı Kriterleri**Klinik (üç kriterin de bulunması gerekmektedir)**

1. Pulmoner semptomlar
2. Akciğer grafisinde noduler yada kaviter lezyonlar, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı toraks tomografisinde multifokal bronşektazi ve multipl küçük nodüller ve
3. Diğer tanıların dışlanmış olması

Mikrobiyolojik

1. En azından iki ayrı balgamda pozitif TDM kültürü
2. En azından bir bronşiyal yıkama veya bronkoalveoler lavaj örneğinde pozitif TDM kültürü
3. Transbronşiyal veya diğer akciğer biyopsi örneğinde mikobakteriyel histopatolojik özellikler (granulomatöz inflamasyon veya ARB) ve pozitif TDM kültür sonucu veya biyopsi örneğinde mikobakteriyel histopatolojik özellikler (granulomatöz inflamasyon veya ARB) ve bir veya daha fazla balgam veya bronşiyal yıkama da TDM kültür pozitifliği

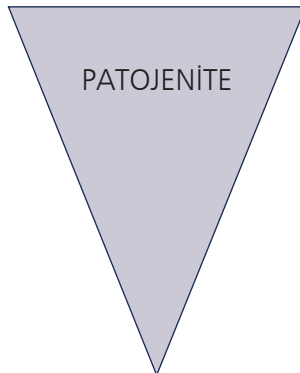
izolasyonları en az oranda hastalık kriterleri ile birlikte saptanmıştır. MAC, *M. abscessus* ve *M. xenopi* ise bu iki grubun arasında bir kategoride olup bu izolatlar %40 ile %70 oranlarında hastalık kriterleri ile birlikte (**Şekil 4**). Gereksiz tanı ve tedaviler kadar tanıda gecikme de önemli bir problemdir ve bu yüzden TDM izolasyonlarının klinik uygunluğu, anlamlılığı oldukça önemli bir konudur. Klinik uygunluğu düşük olan örnekler açısından tanı kriterlerinin oldukça katı bir şekilde uygulanması yararlı bir yöntem olabilir (6).

Tanı konulan her hastada potansiyel risk ve yarar analizi yapılarak tedavi kararı almak en doğrusudur. *M. tuberculosis* den farklı olarak minimal semptomları, stabil radyografik bulguları olan bu hastalara tedavi başlamadan yakın izlem kararı yanlış değildir. Tedavi kararı akciğer hastalığının şiddetine, progressif TDM akciğer hastalığı riskine, komorbiditelerin varlığına bağlı olabilmektedir (10,11).

*M. malmoense**M. szulgai**M. kansasii**M. abscessus**M. xenopi*

MAC

Diğerleri*

**Şekil 4:**

TDM türlerinin klinik önemi. * *M. simiae*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. goodii*.

Hayashi ve ark. (12) 634 HIV negatif MAC akciğer infeksiyon olgusunun %59 unda herhangi bir tedavi uygulanmayıp gözlem, izlem yapıldığını bildirmişlerdir. Nagano ve ark.nın (15) yaptıkları araştırmada; TDM izolasyonu saptanılan 416 hastanın 114'ü (%27) tanı kriterlerini karşılamıştır. Bir başka deyişle TDM akciğer hastalığı tanısı konulmuş olup en sık karşılaşılan etkenler MABC ve MAC dir. MAC akciğer hastalığında önemli ve tam olarak yanıtlanamamış soru, "tedavinin acilen başlanması ya da beklenip-izlem yapılması" şeklindedir.

Hangi MAC Olgularında Tedavi Başlanır?

Klinik pratikte MAC akciğer hastalığı oldukça heterojen bir prognoz göstermektedir. Bazı durumlarda hastalık solunum yetmezliğine hızlı progresyon göstermekte iken bazılarında stabil ve sakin bir tablo görülebilmektedir. Kaviter MAC akciğer hastalığında progresyon, morbidite ve mortalite riskleri fazladır ve buna bağlı olarak genelde tanı anında agresif tedavi kararı gerekir. Risk/yarar değerlendirmesi ile tedavi başlanıp başlanmamasına karar verilebilir. Nodüler bronşektatik MAC hastalığında durum biraz daha farklıdır. Bu formda diyagnostik kriterlerin sağlandığı durumlarda bile progresyon olmayabilir ve dolayısıyla tedavisiz ve progresyonsuz izlem mümkün olabilmektedir. İlimli bir nodüler bronşektatik MAC hastalığında tedavinin sağlayacağı yarar belirsiz olup ek olarak hastayı ilaç toksisitesine maruz bırakabilecektir. Kronik MAC balgam pozitifliği, minimal semptomlar ve stabil nodüler bronşektatik radyografik değişikliklerin söz konusu olduğu klasik bir senaryoda, MAC tedavisi yeterli bir klinik fayda sağlamayacağı gibi bireyi ciddi bir ilaç toksisite riskine maruz bırakabilecektir. Nodüler bronşektatik MAC genellikle yavaş ilerleyen ve hızlı progresyon riski düşük olan, tedavisiz yakın izlemin emniyetli bir yöntem olduğu durumdur. Bu arada tedavi başlanmayan olguların progresyon riski açısından yakından izlenimi önemli bir konudur. Progresyon, mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden birisidir (3,15,16). Yapılan bir çalışmada, bağımsız prognostik risk faktörleri olarak erkek cinsi, >70 yaş, malignite, vücut kitle indeksi <18.5 kg/m², lenfosit sayısı <1000 hücre/μL, Alb <3.5g/dL ve fibrokaviter hastalık saptanmıştır (17). Hwang ve ark. (18) 3 yıllık izlem sürecinde, 488 MAC akciğer hastalığı olgusunun %62.5'ünde progresyon saptamıştır. Progresyon gösteren grubun karakteristik özellikleri balgam ARB pozitifliği, fibrokaviter ve yaygın radyolojik bulgulardır. Stabil seyreden hastalar progressif gruba görece daha yüksek vücut kitle indeksine ve daha az sistemik semptomlara sahip bulunmuşlardır. Stabil olup tedavi verilmeyen hasta grubunun yarısında spontan balgam konversiyonu saptanmıştır. İleri yaş, fibrokaviter form ve anormal solunum fonksiyon testleri kötü prognostik faktörlerdir.

Tedavi

TDM akciğer hastalığının çoklu antibiyotik tedavisi kolay tolere edilemeyen, uzun süreli ve zahmetli bir süreç dir. Birden fazla antibiyotiğin uzun süreli kullanımına intolerans, ilaç toksisitesi, direnç ve ilaç etkileşimleri, tedavi uyumsuzluğu gibi sorunlar bu hastalıkların yönetimleri sırasındaki en önemli problemlerdir (7,11,15).

En sık akciğer hastalığına yol açan TDM ler için önerilen tedavi rejimleri Tablo 2 de verilmiştir. Şiddetli MAC akciğer enfeksiyonunda (solunumsal örneklerin direk bakısında ARB pozitifliği, yaygın radyolojik tutulum ya da kavite, orta-şiddetli semptomlar, sistemik hastalık bulguları) tedavi rejiminin günlük uygulanması ve 3 ay İ.V. veya nebülize amikasin ilave edilmesi önerilmektedir (11). Genel yaklaşım balgam kültür negatifliği sağlandıktan sonra tedavinin 12 ay sürdürülmesi gereklidir (7,10,11,15). Günlük tedavinin potansiyel toksisite, intolerans ve maliyet gibi faktörleri dikkate alındığında, makrolid temelli rejimler, nonkaviter nodüler bronşektatik MAC akciğer hastalığında haftada üç gün intermittant tedavi şeklinde uygulanabilir. Nonkaviter nodüler bronşektatik MAC hastalığında haftada 3 gün uygulanan intermittant tedavi günlük tedavi kadar etkili ve daha iyi tolere edilebilir olarak bulunmuştur. Klaritromisin ve azitromisin rejimleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (3,10).

M.malmoense akciğer hastalığının tedavisi konusundaki çalışmalar izoniazid, rifampisin, ve etambutol (\pm florokinolon/makrolid) kombinasyonunu önermektedir. M. szulgai invitro koşullarda bir çok antitüberküloz ilaca duyarlıdır. İzoniazid, rifampisin, ve etambutol kombinasyonu ya da makrolid, rifampisin, ve etambutol kombinasyonu iyi sonuçlar sağlamıştır. M.xenopi akciğer enfeksiyonu için rifampisin, etambutol, makrolid ve moksifloksasin (veya izoniazid) kombinasyonu önerilmektedir (3).

M. abscessus tedavisi ise oldukça komplikedir ve sıklıkla kötü sonuçlara sahiptir. Balgam kültür konversiyon oranları %30–50 arasında bildirilmektedir (7). Uzun süre kullanılan İ.V ilaç rejimlerinin yükü ve toksisiteleri önemli bir sorun oluşturmaktadır. Amikasin in parenteral yolla kullanımının kontrendike olduğu yada uzun süreli kullanımının mümkün olmadığı koşullarda, İngiliz Toraks Derneği nebülize amikasin uygulamasını önermektedir. Enjektabl amikasin formu (250–500 mg 1 veya 2 kez/gün) bir jet nebülizatör ve inhalasyon yoluyla uygulanabilir. Uygulama öncesi bir inhaler bronkodilatör kullanımı, öksürük ve bronkospazm riskini önleyebilir (11). İnhaler amikasin daha fazla lokal antibiyotik konsantrasyonları sağuygulamasında sistemik toksisite bulguları daha az olmaktadır. Son yıllarda lipozomal amikasin inhalasyon süspansiyon (ALIS) araştırmaları, TDM tedavisi alanında gerçekleşen sınırlı yeni ilaç çalışmalarındandır (19).

Her olguda bakteriyolojik eradikasyon (kür) mümkün olmayabilir. Bazı olgularda

linik ve radyolojik düzelme ve stabilite yeterli ve majör tedavi hedefleri olabilmektedir (2).

Cerrahi Tedavi

Günümüzde tedavinin temelini antimikrobiyal kemoterapi oluşturmaktadır. Cerrahi tedavi iyi seçilmiş olgularda ve deneyimli merkezlerde, lokalize (bir akciğer ve/veya bir lobda) TDM akciğer hastalığında, tedavisi zor olan M. abscessus infeksiyonlarında, medikal tedaviye yeterli yanıtın alınmadığı refrakter hastalıkta, büyük kavilerin varlığında, kontrol altına alınamayan hemoptizi de antimikrobiyal tedaviye destek sağlamak için yapılmaktadır. Seçilmiş olgularda, medikal tedavi ve cerrahi tedavinin birlikte uygulandığı durumda, balgam kültür konversiyon oranı yalnızca medikal tedaviye görece daha yüksek ve uzun dönem relaps oranı daha düşük saptanmıştır. Fibrokaviter hastalıkta en sık ve en ciddi postoperatif komplikasyon bronkoplevral fistüldür (7,11,13,15,20).

Sonuç

Tüberküloz dışı mikobakteriler doğal çevrede çok yaygın olarak bulunan patojenler oldukları için solunumsal örneklerden izole edilmesi akciğer hastalığını kanıtlamaz. Günümüzde TDM akciğer hastalığı giderek artan bir sorun haline gelmiştir ve bu hastalığın yönetimi açısından hala bir çok yetersizlikler söz konusudur. Bir çok antibiyotiklerin invitro ilaç duyarlılık test sonucu ile klinik yanıt arasındaki korelasyon zayıftır ya da tam olarak anlaşılmamıştır. Buna bağlı olarak uygun olmayan ilaçların ve rejimlerin kullanılması başarısızlıklara yol açmaktadır. Mevcut tedavi rejimlerinin belirgin toksisiteyi, uzun süreli kullanım gereksinimi, tam olarak uygulandığı durumlarda bile yeterli mikrobiyolojik eradikasyonun sağlanamaması ve nüksler (relaps ya da reinfeksiyon) söz konusudur. Gelecekte daha etkili ilaçlar ve rejimleri oluşturabilecek medikal gelişmeler bu alandaki en önemli beklentilerden birisidir.

KAYNAKLAR

1. Kwon Y-S, Koh W-J. *Diagnosis and treatment of nontuberculous mycobacterial lung disease. J Korean Med Sci* 2016; 31: 649-59.
2. Larsson LO, Polverino E, Hoefsloot W, Codecasa LR, Diel R, Jenkins SG, et al. *Pulmonary disease by non-tuberculous mycobacteria - clinical management, unmet needs and future perspectives. Expert Rev Respir Med* 2017; 11: 977-89.
3. Stout JE, Koh WJ, Yew WW. *Update on pulmonary disease due ton on-tuberculous mycobacteria. International Journal of Infectious Diseases* 2016; 145: 123-34.

4. Jeon D. *Infection Source and Epidemiology of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. Tuberc Respir Dis (Seoul) 2019; 82: 94-101.*
5. Bryant JM, Grogono DM, Rodriguez-Rincon D, Everall I, Brown KP, Moreno P, et al. *Emergence and spread of a human-transmissible multidrug-resistant nontuberculous mycobacterium. Science 2016; 354: 751-7.*
6. Zweijpenning S, Hoefsloot W, van Ingen J. *Nontuberculous mycobacteria. In: Migliori GB, Bothamley G, Duarte R, editors. Tuberculosis (ERS Monograph) Sheffield. European Respiratory Society; 2018. p. 399-413.*
7. Brode SK, Campitelli MA, Kwong JC, Lu H, Marchand-Austin A, Gershon AS, et al. *The risk of mycobacterial infections associated with inhaled corticosteroid use. Eur Respir J 2017; 50: 1700037.*
8. Andr ejak C, Nielsen R, Thomsen VO, Duhaut P, S orensen HT, Thomsen RW. *Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. Thorax 2013; 68: 256-62.*
9. McCarthy KD, Cain KP, Winthrop KL, Udomsantisuk N, Lan NT, Sar B, et al. *Nontuberculous mycobacterial disease in patients with HIV in Southeast Asia. Am J Respir Crit Care Med 2012; 185: 981-8.*
10. Ryu YJ, Koh WJ, Daley CL. *Diagnosis and treatment of nontuberculous mycobacterial lung disease: clinicians' perspectives. Tuberc Respir Dis 2016; 79: 74-84.*
11. Haworth CS, Banks J, Capstick T, Fisher AJ, Gorsuch T, Laurensen IF, et al. *British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). Thorax 2017; 72: ii1-ii64.*
12. Hayashi M, Takayanagi N, Kanauchi T, Miyahara Y, Yanagisawa T, Sugita Y. *Prognostic Factors of 634 HIV-Negative Patients with Mycobacterium avium Complex Lung Disease. Am J Respir Crit Care Med 2012; 185: 575-83.*
13. Harada T, Akiyama Y, Kurashima A, Nagai H, Tsuyuguchi K, Fujii T et al. *Clinical and microbiological differences between Mycobacterium abscessus and Mycobacterium massiliense lung diseases. J Clin Microbiol 2012; 50: 3556-61.*
14. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. *An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial disease. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 367-416.*
15. Nagano H, Kinjo T, Nei Y, Yamashiro S, Fujita J, Kishaba T. *Causative species of nontuberculous mycobacterial lung disease and comparative investigation on clinical features of Mycobacterium abscessus complex disease: A retrospective analysis for two major hospitals in a subtropical region of Japan. PLoS One 2017; 12: e0186826.*
16. Griffith DE. *Treatment of Mycobacterium avium Complex (MAC). Semin Respir Crit Care Med 2018; 39: 351-61.*
17. Kumagai S, Ito A, Hashimoto T, Marumo S, Tokumasu H, Kotani A, et al. *Development and validation of a prognostic scoring model for Mycobacterium avium complex lung disease: an observational cohort study. BMC Infect Dis 2017; 17: 436.*
18. Hwang JA, Kim S, Jo KW, Shim TS. *Natural history of Mycobacterium avium complex lung disease in untreated patients with stable course. Eur Respir J 2017; 49: 1600537.*
19. Olivier KN, Griffith DE, Eagle G, McGinnis II JP, Micioni L, Liu K, et al. *Randomized Trial of Liposomal Amikacin for Inhalation in Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. Am J Respir Crit Care Med 2017; 195: 814-23.*
20. Koh WJ, Kim YH, Kwon OJ, Choi YS, Kim K, Shim YM et al. *Surgical treatment of pulmonary diseases due to nontuberculous mycobacteria. J Korean Med Sci 2008; 23: 397-401.*

Akciğerin Fungal Enfeksiyonları

Güneş Şenol

Giriş

Akciğer fungal enfeksiyonlarının (AFE) görülme sıklığı, bakteriyel ve viral solunum yolu enfeksiyonlarına göre daha azdır. Ancak bağışıklığı baskılanmış hasta sayısının artmasıyla AFE insidansı artmıştır. Fungal enfeksiyonlar özellikle immunsuprese hastalarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. AFEler, genel olarak bağışıklığı baskılanmış hastalarda görülen fırsatçı enfeksiyonlar olmaları ile birlikte sağlıklı kişilerde de görülebilirler.

Bu iki gruptaki etkenler **Tablo 1**'de özetlenmiştir (1).

Fungal akciğer enfeksiyon etkenlerinin görülme sıklığı, konaktaki savunma bozukluğunun türüne göre değişmektedir. Pek çok olguda bu savunma defektlerinin birkaçı bir arada bulunabilmektedir (2). Nötropeni; nötrofil sayısının $500/\text{mm}^3$, derin nötropeni ise $100/\text{mm}^3$ 'un altında olması olarak tanımlanır. Prognozda nötropenin süresi ve derinliği önem taşır. Hematolojik malignitede dolaşımdaki nötrofil sayısı normal olsa bile fagositoz bozukluğu (fonksiyonel notropeni) olabilir. Bu hastalarda fungal enfeksiyon riski artmıştır (2,3). Bu hastalarda *Aspergillus* spp., *Zygomycetes* ve *Candida* spp. türleri ile olan FAE enfeksiyonları daha sıktır.

Sitotoksik tedavi, radyasyon, ilaçlar (kortikosteroid, immunsupresif ilaçlar), allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu, graft versus host hastalığı (GVHH), monoklonal antikor kullanımı, lenfoma, HIV enfeksiyonu hücrel immün yetmezlik nedenleridir. Bu hastalarda da fungal etkenler arasında en sık *Aspergillus* türleri görülür.

Tablo 1: Fungal pnömoni etkenleri		
Fırsatçı Funguslar	Patojen Dimorfik Funguslar (Endemik Mikozlar)	Maya Mantarları
Aspergillus spp.	Histoplasma capsulatum	Candida spp.
Fusarium spp.	Blastomyces dermatitis	Cryptococcus neoformans
Zygomycetes (Mucor, Rhizopus)	Coccidioides immitis	Pneumocystis jirovecii
Pseudallescheria boydii	Paracoccidioides brasiliensis	Trichosporon spp.
Scedosporium inflatum	Penicillium marneffeii	
Bipolaris spicifera Coprinus cinereus Phialemonium obovatum Pythium insidiosum Trichoderma spp.	Sporothrix schenckii	
Acremonium spp. Emmonsia spp. Exophiala jeanselmei		
Absidia corymbifera Irpex lacteus		
Alternoriosis spp. Cladophialophora spp.		

Aspergillozis

Aspergillus türleri, saprofitik küf mantarı grubundadır. Doğada yaygın bulunurlar. İnsanda patojenik Aspergillus türleri arasında en sık izole edilenler Aspergillus fumigatus, A. flavus, A. niger ve A. terreus'dur.

Klinikte karşılaşılan Pulmoner Aspergillozis formları şunlardır:

- Aspergilloma
- Kronik Nekrotizan "semi invaziv" Aspergillozis
- İnvaziv Pulmoner Aspergillozis
- Alerjik Bronkopulmoner Aspergillozis

İnvaziv Pulmoner Aspergillozis (IPA)

IPA, Aspergillus sp. hiflerinin bronşlara ve akciğer parankimine invazyonu ile seyre-

den ve en sık görülen fırsatçı mantar enfeksiyonudur (4,5).

İPA Risk Faktörleri (4,5):

- Hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT): Allojenik kök hücre alıcılarında, Erken post-allograft faz (Aplaziden sonraki 2. hafta) ve üçüncü ay civarında özellikle graft versus host hastalığı (GVHH) tedavisi (kortikosteroid ve immunsupresanlar) kullanımı sırasında İPA riski özellikle artmıştır.
- Solid organ transplantasyonu (SOT): **Tablo 2'**de ise SOT alıcılarında İPA risk

Tablo 2: SOT alıcılarında İPA risk faktörleri (6)		
	Erken dönem	Geç Dönem (> 90 gün)
Akciğer Transplantasyonu	Solunum yolu iskemisi Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon Hava yolunda kolonizasyon Renal yetmezlik Renal replasman tedavisi	Tek akciğer transplantasyonu Endobronşiyal protez Kronik rejeksiyon
Karaciğer Transplantasyonu	Retransplantasyon Renal yetmezlik (özellikle transplantasyon sonrası diyaliz gerektiren) Cytomegalovirus enfeksiyonu Komplike cerrahi veya tekrar girişim uygulaması Transplantasyon sonrası hemodiyaliz Transplantasyon sonrası lokopeni (<500/m ³)	Transplantasyon sonrası 3. ayda >6 gr prednizon
Böbrek transplantasyonu	Doku rejeksiyonu Hemodiyaliz Yüksek doz ve uzamış steroid kullanımı	
Kalp transplantasyonu	Solunum yolu kültürlerinde aspergillus türleri izolasyonu Tekrar cerrahi girişim Cytomegalovirus enfeksiyonu Transplantasyon sonrası hemodiyaliz	Yoğun bakıma tekrar yatış Transplantasyon sonrası renal yetmezlik Transplantasyon sonrası 3. ayda takrolimus konsantrasyonu > 15 ng/mL veya siklosporin > 500 ng/mL >2 rejeksiyon atağı

faktörleri sıralanmıştır (6). Uzamış nötropeni, kortikosteroid kullanımı, Sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonu en sık görülen risk faktörleridir.

Anjiyoinvaziv İPA: Ciddi nötropeni ya da hematolojik malignitesi olmayan hastalarda görülen genellikle bronş duvar hasarı ile sınırlı bir klinik formdur.

Yoğun bakım ünitelerinde immunsuprese olmayan hastalarda ve lenfoproliferatif hastalıklarda da İPA insidansının son yıllarda arttığı görülmektedir.

Doğal olarak havada bulunan *Aspergillus* sporları, inhalasyonu takiben ilk savunma mekanizması olan mukosilyer hareket ve alveoler makrofajlar temizleme mekanizmaları; daha sonra polimorf nüveli lokositler (PMN) üzerinden işleyen immun savunma ile mantar elemanları yok edilir. İmmunsupresyon veya diğer risk faktörlerinin varlığında *aspergillus* sporları pulmoner savunma mekanizmalarından kaçır ve alveollere yerleşerek invaziv forma dönüşür.

Klinik bulgu olarak, öksürük, dispne, balgam çıkarma, en az 48 saat antibiyoterapi altında devam eden veya tekrarlayan ateş yüksekliği, plevral ağrı (vasküler invazyona ikincil küçük pulmoner enfarktlara bağlı), arter invazyonuna bağlı hemoptizi, uygun tedavi ve hatta ventilator desteğine rağmen kötüleşen solunum yetmezliği görülür (5, 7).

Aspergillus türleri, pulmoner odaktan kan yolu ile diğer organlara yayılabilirler. Santral sinir sistemine invazyonu bağlı konvulsiyon, intrakranial hemoraji ve enfarkt, menenjit veya epidural abse gelişebilir. Bu komplikasyonlar genellikle ölümcül seyreder. Nadir olarak da cilt, böbrek, plevra, kalp, yemek borusu, karaciğer gibi organlara yayılırlar (8).

Fungal enfeksiyonlar tanı ve tedavi yaklaşımı açısından; kanıtlanmış, kuvvetle olası ve olası olarak üç grup olarak değerlendirilir (9).

Kanıtlanmış İnvaziv Fungal Enfeksiyon (İFE): İlgili organdan alınan örnekte histolojik veya kültürde pozitiflik saptanması.

Kuvvetle Olası İFE: Konak özellikleri göz önüne alınarak, klinik ve mikolojik bir kanıt varlığı.

Olası İFE: Konak risk faktörü varlığı durumunda, mikolojik kanıt elde edilemeyen durumlarda klinik bulguların varlığı.

Konak risk faktörleri:

- Nötropeni (<500 nötrofil/mm³ 10 günden uzun süre),
- Allojenik kök hücre transplantasyonu,
- Uzamış kortikosteroid kullanımı (3 haftadan uzun süre minimum 0.3 mg/kg/gün prednizon eşdeğeri)
- Doksan gün içinde T lenfosit hasarına neden olan ilaç kullanımı (siklosporin,

TNF alfa blokör, spesifik monoklonal antikorlar gibi),

- Kalıtsal ciddi bağışık yetmezlik.

Klinik Kriterleri

- Alt solunum yolu fungal enfeksiyona ait 3 kriterden en az birinin varlığı: Halo işareti olsun olmasın iyi sınırlı dens lezyonlar, hava-hilal belirtisi, kavite.
- Trakeobronşit: Bronkoskopik incelemede trakeobronşiyal ülserasyon, nodül, psodomembran.
- Sinonazal enfeksiyon: Sinuzit radyolojik görüntülemesine ek olarak 3 bulgudan en az birinin varlığı; akut lokalize ağrı, nazal ulser, paranazal sinusten kemiğe hatta orbitaya uzanım.
- Santral sinir sistemi enfeksiyonları: Bilgisayarlı tomografi (BT) veya Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) meningeal fokal lezyonlar.

Mikolojik Kriterler

- Direkt testler (sitoloji, direkt mikroskopi veya kültür): Etkenin doğrudan gösterilebildiği testlerdir. Balgam, bronkoalveoler lavaj (BAL), bronşiyal fırca sürüntüsü veya sinus aspirat materyalinde küf mantarı elemanlarının görülmesi veya kültürde küf mantarı üremesidir (Aspergillus, Fusarium, Zygomycetes, veya Scedosporium türleri).
- İndirekt testler (antijen veya hücre duvarı elemanları taraması) :
- Aspergillus Galaktomannan (GM) antijen taraması (plazma, serum, BAL sıvısında)
- Serumda Beta-D-glukan

İPA için mortalite %30–50 arasında rapor edilmektedir (5,6).

Görüntüleme Yöntemleri: Konvansiyonel akciğer grafisinin İPA tanısındaki duyarlılığı düşüktür. Toraks BT aşağıdaki bulgular klinik bulgular ile birlikte İPA için yol göstericidir:

- 'Halo işareti': Buzlu cam dansitesi ile çevrelenmiş bir makronoduldur. Parankim penceresinde giderek azalan dansitede bulanıklık olarak görülür. Nekrotik aspergillus nodulu etrafında hemoraji ile ödemi yansıtmaktadır. Pulmoner parankimal anjiyoinvazyonun yansımasıdır. Erken dönem bulgusu olmakla birlikte geçicidir.
- Buzlu cam opasitesi: Bronkovaskularitenin artışıdır
- Tek ya da multipl pulmoner makronodul (≥ 1 cm) ve mikronoduller (< 1 cm),

enfarktüs şeklinde nodul (plevral tabanlı küçük pulmoner enfarktüs şeklindeki nodul)

- Kaviteasyon
- 'Hava-hilal işareti: PMNL>500/mm³e yaklaşmış iken, immün restorasyon döneminde (yaklaşık 3.hafta) ortaya çıkan ve iyi prognoz ile ilişkili radyolojik bir bulgudur.

Diğer BT bulguları arasında; alveoler konsolidasyon, nadir olarak da küçük hava yolu lezyonları, 'budanmış ağac paterni', plevral efüzyon, ateletazi, hiler mediastinal lezyonlar, perikardiyal efüzyon sayılmaktadır (10, 11).

'Ters halo işareti', fokal buzlu cam opasitesinin hilal ya da tam bir halka şeklinde konsolidasyon ile çevrili olmasıdır. BBH'da en sık neden mukormikozistir. Sırasıyla diğer fungal nedenler arasında İPA ve parakoksidioidomikozis yer almaktadır. Fungal enfeksiyonlar dışında tüberküloz, toplumdaki kazanılmış pnömöni, lenfomatoz id granulomatoz hastalıklar, Wegener granulomatozu, lipoid pnömöni, sarkoidoz, pulmoner maligniteler de ters halo bulgusunu oluşturabilir(12).

Solumun Yolu Örneklerinin Direkt İncelemesi: Direkt inceleme ile cins ve tür düzeyinde ayırım yapılamaz ve kesin tanı koyulamaz. Aspergillus ve diğer mantar türlerinin saptanmasında direkt inceleme için kullanılan yöntemler şunlardır:

Gram boyama: Bakteriyel etken ya da maya mantarlarının saptanmasında kullanılır. Psodohif ve hif yapıları görülür. Aspergillus türleri, 45 derecelik açıyla dallanmış ve paralel duvarları olan septalı hif oluştururlar.

Potasyum hidroksit (KOH): KOH ile ıslak preparat hazırlanarak, örnekteki diğer organik bileşiklerinin eritilmesi sonrası hif ve artrokonidyum görülmesi sağlanır.

'Calcofluor' beyazı: KOH'dan daha duyarlı bir yöntemdir. Hif ve artrokonidyum görülebilir.

Direkt inceleme ile Aspergillus enfeksiyonlarının fusariozis ve scedosporioziden ayırımı oldukça zordur. Balgam örneklerinde eosinofil ve Charcot-Leyden kristali varlığı ABPA olan hastalarda sıktır (8).

Kültür

Kültür cins ve tür düzeyinde tanımlama sağlar. Kültürde üreme aspergillus türleri için 2-5 gün civarındadır. Nötropenik ve hematolojik maligniteli hastalarda ve HKHT alıcılarında, solumun yolu örneklerinin mantar kültürü pozitifliği tanıda değerlidir (13).

Hücre Duvarı Antijeni: Beta-D-Glukan birçok mantar türünün ve Galaktomanan ise aspergillus türlerinin hücre duvarında bulunan bir antijendir.

Galaktomannan (GM) Antijeni: GM, aspergillus türlerinde üreme döngüsü sırasında dış ortama serbest bırakılan polisakkarit yapıdaki hücre duvarı bileşenidir. Serum GM indeksinin 2-3 günde bir izlenmesi; BT, klinik ve mikrobiyolojik değerlendirme ile birlikte tanı ve tedavi takibinde yararlıdır. Tek pozitif serum GM optik dansite indeksi ≥ 0.7 veya takip eden iki örnekte ≥ 0.5 saptanması halinde tanısallıktan All kanıt düzeyindedir. Amoksisilin/klavulanat, piperasilin tazobaktam gibi antibiyotiklerin kullanımı, beslenme ile ilişkili faktörler veya enteral beslenme solüsyonları GM testinde yanlış pozitifliklere neden olmaktadır (14).

İPA tanısında BAL GM için sınır değer 1 olarak alındığında testin spesifitesi anlamlı yüksek bulunmaktadır.

Antifungal tedavinin ilk 2 haftasında serum GM düzeylerindeki azalma tedaviye iyi yanıt olarak değerlendirilebilir. İPA tanısallı güçlüğü ve erken tedavinin önemi açısından GM klinikte kullanımı yararlı bulunmaktadır (15).

Beta-D-Glukan Antijeni: Zigomices ve kriptomok türleri dışındaki mantarların hücre duvarında bulunan bir moleküldür. ECIL 3 rehberine göre Beta-D-Glukan antijenemi testi İFİ tanısında yüksek riskli hastalarda orta kanıt düzeyi (B II) ile önerilmiştir. Beta-D-Glukan testi Aspergillus türlerine spesifik değildir; Candida sp., Pneumocystis jirovecii gibi birçok etken ile olan enfeksiyonlarda pozitif sonuç vermektedir. Bunların dışında selüloz membranlar ile yapılan hemodiyaliz, intravenöz immunglobulin (IVIG) kullanımı, albumin, kan ürünleri transfüzyonu, serozal yüzeylerde gazlı bezler, IV amoksisilin/klavulanat kullanımı ve bakteriyemiler yalancı pozitiflik yapan nedenler arasında sayılabilir.

PCR Yöntemi: Spesifik veya panfungal polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) özgül nükleik asit aranmasıdır. Kan, idrar, BAL, BOS ve doku örnekleri gibi değişik hasta örneklerinde PCR ile Aspergillus DNA'sı saptanabilir. İPA için PCR yüksek duyarlılığa sahiptir. Ancak solunum yolunda Aspergillus kolonizasyonu olasılığı nedeniyle tek başına PCR yönteminin özgüllüğü düşük kalmaktadır. BAL GM antijeni ölçümü ile bir arada yapılması durumunda toplamda duyarlılığın tek başına GM testi sonuçlarına göre yüksek olduğu saptanmıştır.

Ancak ECIL 3'e göre standardizasyon ve laboratuvarlarda tekrarlanabilirlik ile ilgili sorunlar nedeniyle, Aspergillus için kan ve diğer vücut sıvılarında PCR yönteminin kullanımı önerilmemekte ve İPA kriterleri içerisinde yer almamaktadır.

İPA Tedavi: Genel tedavi yaklaşımı 4 ana başlıkta toplanabilir:

1. Patojenin tanımlanabildiği durumlarda "doğrudan tedavi".
2. Yüksek riskli hastalarda hastanın semptom, bulgu ve laboratuvar testlerine dayanarak "preemptif tedavi".
3. Yüksek riskli hasta gruplarında geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen

men düşmeyen ateş varlığında “empirik tedavi”.

4. Yüksek risk grubunda fungal enfeksiyonların önlenmesine yönelik “proflaksi”.

Aspergilloz için tedavi yaklaşımları **Tablo 3**'te verilmiştir. Empirik antifungal tedavi, beklenen nötropeni süresi 7 günden fazla ve 4–7 günlük antibiyotik uygulamaları sonrasında devam eden ve tekrarlayan ateş varlığında önerilmektedir (AI kanıt düzeyi).

Tablo 3: Pulmoner aspergillus enfeksiyonlarında başlangıç tedavi önerileri

Klinik	Tedavi	Öneri
	<p>İntravenöz (IV) vorikonazol (1. gün yükleme dozu 6 mg/kg 12 saatte bir, idame tedavi 4 mg/kg 12 saatte bir) klinik düzelme sonrasında oral vorikonazol (200 mg 12 saatte bir) veya</p> <p>oral itrakonazol (400–600 mg/gün) klinik ve radyolojik tüm parametrelerde stabilizasyon veya rezolusyon sağlanana kadar tedavi devamı</p> <p>veya</p> <p>İntravenöz lipozomal Amfoterisin B (AmB 3–5 mg/kg/gün) klinik düzelme sonrasında oral vorikonazol (200 mg 2x1) veya oral itrakonazol (400-600 mg/gün) klinik ve radyolojik tüm parametrelerde stabilizasyon veya rezolusyon sağlanana kadar tedavi devamı</p> <p>Kurtarma tedavisi:</p> <p>IV kaspofungin (birinci gün yükleme dozu 70 mg/gün, idame tedavi 50 mg/gün) veya</p> <p>IV mikafungin (100–150 mg/gün) klinik düzelme sonrasında oral vorikonazol (200 mg 12 saatte bir) veya</p> <p>oral itrakonazol (400-600 mg/gün) rezolusyon sağlanana kadar tedavi devamı</p> <p>veya</p> <p>Posakonazol (200 mg 8 saatte bir, klinik düzelme sonrasında 400 mg 12 saatte bir)</p>	<p>Serum GM düzeyi takibi</p> <p>İmmünyüpresyonun (nötropeni) düzelmesi</p>

Tablo 3: Pulmoner aspergillus enfeksiyonlarında başlangıç tedavi önerileri (devamı)

Klinik	Tedavi	Öneri
Kronik nekrotizan pulmoner "semi invaziv" aspergillozis	Hafif ve orta klinik tablolarda vorikonazol (200 mg 12 saatte bir veya itraconazol (400–600 mg/gün) klinik ve radyolojik tüm parametrelerde stabilizasyon veya düzelmesi rezolüsyon sağlanana kadar Ağır klinik tablolarda lipozomal AmB veya IV vorikonazol invaziv pulmoner aspergilloz için düzenlenen doz ile kullanımı Cerrahi tedavi	İmmünyüpresyonun (kortikosteroid kullanımı) Disseminasyonun ekarte edilmesi
Alerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA) göre)	Kortikosteroid (ilaç dozu ve tedavi süresi hava yolu obstrüksiyonu şiddetine, eozinofiliye ve IgE düzeyine)	İtraconazol: 200 mg 12 saatte bir 16 hafta
Aspergilloma	Antifungal tedavi endikasyonu yok Bronşiyal anjiyografi ve embolizasyon Cerrahi rezeksiyon	Kronik progresif akciğer hastalığı veya immünyüpresyon durumunda invaziv hastalığa geçiş olabilir

yi). Öncesinde antifungal profilaksisi almış hastalarda spesifik bir ampirik antifungal ajan önerilmesi için yeterli veri yoktur.

Kronik Nekrotizan "Semi İnvaziv" Aspergillozis (KNA)

Altta yatan kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım ile interstisyel akciğer hastalığı olan ve glukokortikoidlerin yüksek dozlarda kullanımı dışında başka bir risk taşımayan hafif immünokompromize ya da bağımsızlığı sağlam olan olgularda Aspergillus türlerinin yol açtığı fırsatçı bir enfeksiyondur. Akciğer harabiyeti söz konusudur. Akciğer dokusuna invazyon varlığı ve daha önceye ait bir kavite olmamasıyla ile aspergillomadan; kronik bir süreçte meydana gelmesi ve hematovasküler yayılım yoluyla diğer organ tutulumlarının olmaması ile İPA'dan ayrılır. Genellikle altta yatan KOAH, sekel tüberküloz, DM, akciğer rezeksiyon öyküsü, radyasyon tedavisi, pnömokonyoz, kistik fibrozis, nadiren de sarkoidoz gibi akciğer hastalıkları varlığında ortaya çıkmaktadır (9).

Aspergilloma

Çoğunlukla akciğerde daha önce oluşmuş bir kavite içerisinde mantar elemanlarından oluşmuş bir yapı gelişmesidir. Bu yumak şeklinde yapıya mantar topu adı verilir. En sık tüberküloz, daha az sıklıkta da sarkoid, kaviter kanser lezyonları ve akciğer absesi gibi sekel akciğer lezyonları içinde oluşur. Kötü prognostik faktörler arasında; altta yatan hastalığın şiddeti, aspergilloma sayı ve boyutunda artış, immunsupresyon, Aspergillus spesifik Ig titresinde artış, HIV enfeksiyonu, kaviter değişiklikler ile seyreden kronik pulmoner sarkoidoz ve akciğer transplantasyonu sayılmaktadır. Bu hastalarda antifungal tedavi önerilmemektedir.

İnvazyon düşünülyorsa antifungal kullanımı önerilir. Masif hemoptizi oluşan hastada cerrahi girişim; cerrahi girişim yapılamayacak hastalara bronşiyal arter embolizasyonu yapılmalı ve embolizasyon sonrası kanama durumuna göre erken cerrahi girişim düşünülmelidir. Cerrahinin kontrendike olduğu vakalarda, perkutan intrakaviter antifungal uygulama mevcuttur ancak sonuçları açısından yeterli veri yoktur (16).

Aspergillus Türlerine Karşı Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

Astım atakları, ABPA ve ekstresek alerjik alveolitis şeklinde seyredebilir. Aspergillus deri testleri pozitifdir. Sadece ABPA'da periferik eozinofili ve yüksek serum Ig E düzeyi beklenir (3,8).

Pulmoner Mukormikozis

Mukormikoz nadir görülen ve sıklıkla yüksek mortalite ile seyreden Zygomycetes sınıfından filamentoz yapıda bir küf mantarının neden olduğu invazif bir mantar enfeksiyonudur. En sık mukormikoza neden olan etkenler Mucoraceae ailesinin üyelerinden Rhizopus, Absidia, Mucor ve Rhizomucor'dur. Pulmoner mukormikoz ve disemine form bağışıklığı baskılanmış olgularda, rinoserebral form ise diyabetli olgularda daha sık görülmektedir (17). Hematolojik malignitesi olan ve HKHT alıcılarında Aspergillus enfeksiyonundan sonra en sık gorulen invaziv küf mantar enfeksiyonudur (18). DM, glukokortikosteroid kullanımı, hematolojik maligniteler, HKHT, SOT, aşırı demir yuku, kazanılmış immun yetmezlik sendromu (AIDS), damar içi uyuşturucu kullanımı, travma/yanıklar, malnutrisyon ve viral enfeksiyonlar mukormikozis için risk faktörleridir (19).

Mukormikozis sporların inhalasyonu ile başlar. Burun boşluklarında ve sinüslerde biriken sporlar akciğerlere inhale edilir. Normal akciğerlerde alveolar makrofajlar tarafından yok edilirler. Makrofaj fonksiyon bozukluğu veya nötropenik durumlarda enfeksiyon ve hastalık oluşur (20).

Pulmoner mukormikoziste dispne, öksürük, hemoptizi ve göğüs ağrısı ortaya çıkar.

Tanıda dokudan histopatoloji ya da kültür için gereklidir. Geniş, şerit biçiminde, geniş acılı dallanma gösteren septasız hifaların direkt mikroskopide gösterilmesi tanıda önemlidir. Hangi organ tutulumu olduğuna bakılmaksızın tüm olgularda sinus ve toraks ve kranial görüntüleme yapılmalıdır. Serebral tutulum varlığında tedavi stratejisi farklı olarak planlanmalıdır (17–20).

Aspergillozis ile mukormikozis, benzer klinik ve radyolojik özellikler göstermektedir. Mukormikozis lehine olan bulgular arasında, vorikonazol kullanılmış olması, altta yatan KOAH, inaktif tüberküloz, akciğer rezeksiyon öyküsü, radyasyon tedavisi, pnömokonyoz, kistik fibrozis, nadiren de sarkoidoz gibi akciğer hastalıkları varlığında ortaya çıkmaktadır (18).

Sistemik antifungal tedavide amfoterisin B en fazla kullanılan ilaçtır. Klasik amfoterisin B'nin yan etkilerinin daha fazla olması ve kan-beyin bariyerini geçişindeki yetersizlik, lipozomal formların tercih edilmesine neden olmaktadır. Lipozomal formlar, yan etkilerinin daha az olmasının yanı sıra beyin parankimine daha iyi geçiş göstermesi ve daha yüksek dozlarda kullanılabilmesi nedeniyle tedavide ilk seçenektir. Azol türevlerinin mukormikoza etkinliği değerlendirildiğinde; flukonazolün etkisiz, itrakonazolün sınırlı etkili, posakonazolün ise oldukça etkili olduğu görülmektedir. Ek olarak cerrahi debridman kuvvetle önerilmektedir (21–23).

Mukormikozis tedavisinde altta yatan ve bağışıklığı baskılayan faktörlerin mümkün olduğunca düzeltilmesi esastır. Glukokortikoid kullanımının gereken minimum dozda tutulması, hiperglisemi ve diyabetik ketoasidoz kontrolü, nötropenik hastalarda granulosit koloni stimulant faktör (G-CSF) kullanımı kılavuzlar tarafından kuvvetli öneri düzeyinde tavsiye edilmektedir (19).

Mukormikozis tedavisinde, predispozan faktörler kalıcı olarak düzelene ve görüntüleme yöntemleri ile iyileşme görülene kadar tedaviye devam edilmesi önerilmektedir (19,21).

Maya Mantar Enfeksiyonları

Kandida pnömonisi: Kandida türlerinin akciğer parankimine invazyonu ile gelişen pnömonisi olarak tanımlanır. Ancak solunum izolatlarından kandida türlerinin izole edilmesi genellikle enfeksiyon açısından anlamlı değildir. Kandida türlerini içeren orofarengeal sekresyonların aspirasyonu kolonizasyon olarak kalırken; BBH'da kandida türlerinin hematojen disseminasyonu sonucu oluşan pnömoni nedeni olabilir. Candida tropicalis nötropenik hastalarda yaygın enfeksiyonla ilişkili bulunmuştur.

Transbronşial biyopside mantar elemanlarının gösterilmesi akciğer tutulumunu doğrular. Tedavide azol türevleri, ekinokandinler ve amfoterisin B kullanılır (16,24).

Akciğerde Daha Nadir Görülen Mantar Enfeksiyonları

Histoplazmozis

Histoplasma capsulatum baykuş veya yarası dışkı ile kontamine olmuş toprakta bulunan dimorfik bir mantardır. Kuzey Amerika kıtasının belli bölgelerinde endemiktir. Toprakta ve oda ısısı koşullarında küf ve 37 derecede maya formunda bulunur. Mantarın infektivitesinden maya formu sorumludur. Sporların inhalasyonu sonrası öncelikle akciğerlerde hastalık oluşturur. İmmünsuprese hastalarda, özellikle hücresel bağışıklık bozukluğu olanlarda, pulmoner makrofajlarda mantar proliferasyonu gerçekleşir. Hastalığın akut formları, primer veya dissemine pulmoner histoplazmoz olarak; kronik formları ise, pulmoner granülomlar (histoplazmoz), kronik kaviter histoplazmoz, mediastinel granülomlar, fibröz mediastinit veya bronşiolit olarak karşımıza çıkar (25,26).

Klinik tablo, konakla ilgili faktörlere ve maruz kalınan mantar sporu sayısına bağlıdır. Akut pulmoner histoplazmozda ateş yüksekliği, titreme, baş ağrısı, göğüs ağrısı, kas iskelet ağrıları ve nonproduktif öksürük görülür. Akciğer grafileri normal olabileceği gibi mediastinel lenfadenopatiler veya yama tarzında parankimal infiltrasyonlar da şeklinde olabilir (26,27). Akut formda eklem ağrıları, eritema multiforme veya eritema nodosum gibi romatoid artiriti taklit eden bulgular oluşabilir. Perikardit de diğer bir subakut enflamatuvar komplikasyondur.

Çoğu hasta birkaç hafta içerisinde kendiliğinden iyileşebilir. Hafif seyirli enfeksiyon tedavisinde itrakonazol kullanılabilir. Orta şiddette enfeksiyonda bulgular 2 haftadan fazla sürmüştüğü takdirde dispne ve hipoksi ile progresyon gösteriyorsa ya da hasta immünsuprese ise tedavide amfoterisin B önerilir (25–28).

Akut histoplazmoziste pulmoner infiltrasyonlar konsolide olarak, asemptomatik bir pulmoner nodül veya histoplazmoz gelişebilir. Sekel olarak bozuk para görünümünde bir lezyon olarak izlenir. Santral ve konsantrik kalsifikasyonlar görülebilir (29).

Lenf nodları ve pulmoner granülomların zamanla kalsifiye olması sonucu, basıya bağlı atrofi ve bronş duvarında erozyon ile bronkolitiazis ile oluşabilir. Öksürük, hemoptizi ve dispne yakınmaları oluşturur. Masif hemoptizi ve bronkoözafagiyel fistüller oluşabilir. Bronşial kitlenin cerrahi eksizyonu ve havayolu ve komşu yapıların onarılması gerekebilir (25–28).

Fibröz mediastinit, histoplazmozisin nadir görülen bir komplikasyondur ancak major damar ve santral havayollarının hasarına ve basısına neden olarak ölümcül

seyredebilir. Ayırıcı tanıda, başka bir enfeksiyona bağlı granülatöz mediastinit, malignite ve kronik pulmoner tromboembolizm akla gelmelidir. Nadir olarak, intravasküler stentler şiddetli vasküler bası tedavisinde yardımcı olabilir. Havayolu basısına karşı, balon dilatasyon ve endobronşial stentler kullanılabilir.

Kronik pulmoner histoplazmozis, akut dönemin ardından hastaların yaklaşık %10'unda önceden mevcut bir akciğer patolojisi, özellikle amfizem olan hastalarda pnömoni ve nekroz, kavitede genişleme ve yeni kavite oluşumları ve pulmoner disseminasyon görülür. Öksürük, balgam çıkarılması, ateş yüksekliği, kilo kaybı, düşünlük ve hemoptizi gibi spesifik olmayan bulgular siktir. Akciğer grafileri, intrapulmoner kavitasyon ve skar oluşumu gibi bulguları tespit edebilir. Nadiren, inflamatuvar değişimlerinde kısmi çözülmesi izlenebilir. İtrakonazol, efektif tedavi sağlayabilmekle birlikte 12 ila 24 ay boyunca uygulanmalıdır. Ketakonazol ve fluconazole sadece itrakonazol tolere edilemiyorsa kullanılmalıdır. Vorikonazol ve posakonazol'un kurtarma tedavisinde yararlı olduğu bulunmuştur. Lipozomal amfoterisin B preparatları gerekli olabilir. Antifungal tedaviye yanıt vermeyen, akciğer lezyonlarının lokalize olduğu ve kalın duvarlı kavitasyonu olan hastalarda yeterli akciğer rezervi mevcutsa cerrahi rezeksiyon seçeneği değerlendirilmelidir (28).

Dissemine histoplazmozis; organ transplantasyonu sonrası, HIV pozitif, immun-supresyon yapan ilaç kullanan hastalar gibi şiddetli olarak bağışıklığı baskılanmış hastalarda görülür. Klinik tablo, ateş yüksekliği, kilo kaybı ve genel durum bozukluğu gibi nonspesifik bulgulardan; şok, solunum sıkıntısı ve multiorgan yetmezliğe kadar değişebilir (26–28).

Tanı, idrarda Histoplasma antijeni, serolojik çalışmalar, histopatoloji ve mantar kültürü ile konulabilir. Seroloji ve antijenemi testleri diğer sistemik mikozlar ile çapraz reaksiyon verebilir. Histoplazmin deri testi ise tanıdan çok epidemiyolojik çalışmalar için yararlıdır. Endemik bölgelerde, yukarıda belirtilen semptomları gösteren hastalarda, özellikle hasta immünsuprese ise bu hastalıktan şüphelenilmelidir. Diğer histoplazmoz formlarında kullanılan antifungal tedavi seçenekleri dissemine histoplazmozis tedavisinde de kullanılabilir (26–28).

Koksisyodomikozis

Coccidioides immitis, Amerika kıtasının güney batısında toprak ve tozda bulunan bir dimorfik endemik mantar türüdür. Tarım işçileri, askeri personel ve özellikle toprakla ilişkili işlerde çalışan diğer bireyler, bağışıklığı baskılanmış kişiler kadar yüksek risk altındadır. Sporların inhale edilmesi ardından spor germinasyonu ile enfeksiyon gelişir. Tanı, serumda antikoksidoidal antikorların analizi; dokuda mantar elemanlarının gösterilmesi; balgam, diğer vücut sıvıları veya doku kültüründe mantarın izole edilmesi ile konur (30,31).

Mantarın inhale edilmesi, hastaların %95'inde semptomatik hastalıkla giden akciğer tutulumuna neden olur. İlişkili semptom ve bulgulara göre, üç çeşit pulmoner tutulum kategorisi ortaya konabilir:

Primer koksidiomikozis: Sporları inhale eden hastaların yaklaşık %40'ında semptomatik primer pulmoner koksidiomikoz meydana gelir. Kalan %60 asemptomatik enfeksiyon geçirir ancak yaşam boyu bağışıklık oluşur. Ateş yüksekliği, titreme, baş ağrısı, eritema multiforme, eritema nodosum, poliartralji, kuru öksürük, göğüs ağrısından oluşan akut tablo "Vadi Ateşi" olarak tanımlanır. Akciğer grafilerinde görülen hiler ve paratrakeal adenopatiler görülür. Endemik bölgelerde toplum kökenli pnömoni tanısı alan ancak antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen hastalarda pulmoner koksidiomikoz olasılığı düşünülmelidir.

Komplike ve rezidüel pulmoner koksidiomikozis: Hastaların yaklaşık %1 kazeöz nodül, kavite ve kalsifiye, fibrotik veya ossifiye lezyonlara progresyon görülür.

Hücrel bağışıklık yanıt bozukluğu olan hastalar, kronik pulmoner disfonksiyon, böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği gibi etkisi enfeksiyon nedeniyle artan kombid hastalık varlığı, radyografik bulguların ve semptomların 6 ila 8 haftadan uzun sürmesi durumunda tedavi uygulanmalıdır.

Koksidiomikozda viseral plevraya yakın yerleşimli ve hızlı genişleyen (>4 cm) bir kaviter lezyonun plevral boşluğa rüptür ve akabinde ampiyem oluşturma riski nedeniyle ve hayatı tehdit eden hemoptizi, medikal tedaviye rağmen ısrarcı hemoptizi, semptomatik mantar topu, bronkoplevral fistül, ısrarcı balgam pozitifliği ile giden kaviter lezyonlar ve zamanla dejenere olan pulmoner nodül varlığında cerrahi rezeksiyon endikasyonu mevcuttur.

Koksidiomikoz tanısı, histopatolojik, mikolojik ve serolojik yöntemlerle konur.

Hastalığın tedavi yöntemleri hastalığın evresine ve şiddetine göre değişmektedir. Amfoterisin B deoksikolat ve triazololler ilk tercih antifungal ilaçlardır. Meningeal tutulum gösterilmiş ise, flukonazol veya itraconazol tedavisi hastanın geri kalan ömrü boyunca uygulanmalıdır (30–32).

Blastomikozis

Etken *Blastomyces dermatidis* olarak adlandırılan dimorfik bir mantardır. Toprakta, konidia denilen sporlar olarak bulunur. Kontamine topraktan sporların havaya karışması ile inhale edilen spor, vücut sıcaklığında bir maya formuna dönüşür. Enfeksiyon tipik olarak kendi kendini sınırlar. Hastaların küçük bir kısmında, kutanöz, genitoüriner ve osteoartiküler tutulumlarla birlikte görülen dissemine ve kronik pulmoner enfeksiyonlar gelişir. *B. dermatidis* dünya çapında yaygın olarak görülür, Amerika kıtasında endemiktir. Kronik enfeksiyonda, granulatöz ve pyo-

jenik reaksiyonlar izlenebilir. Kazeasyon, kavitasyon ve fibrozis görülebilir. Hastaların %60-90'ında semptomlar nonspesifiktir ve kronik ısrarcı pnömoni vardır. Bulguları arasında, öksürük, mukoid balgam üretimi, göğüs ağrısı, ateş yüksekliği, kilo kaybı ve daha nadir olarak hemoptizi yer alır. Akut dönemde, akciğer grafileri tamamen normal ya da nonspesifik bulgulara sahip olabilir. Kronik enfeksiyonda ise, tüberküloz benzeri fibronodüler lezyonlar ve kavite oluşumu bildirilmiştir. Karsinom benzeri kitle lezyonları sıktır (33,34).

Bir hasta kronik blastomkozis düşünüldüğünde için antifungal medikal tedavi başlanmalıdır. Tedavisiz izlemde mortalite %60'a ulaşmaktadır. Hafif - orta derece şiddette hastalıkta ilk tercih tedavi 6 aylık triazol (günlük 200mg oral itrakonazol) olarak belirlenmiştir. İtrakonazolun Santral Sinir Sistemi (SSS) geçişinin az olması nedeniyle, akciğer formu başarılı tedavi edilse bile rekürrensin en sık görüldüğü bölge SSS'tir. Tedavi uygulanmadığında, kronik hastalık veya ekstrapulmoner hastalık gelişimine ilişkin bulguların yakın takibi gerekmektedir. Şiddetli, hayatı tehdit edici düzeyde hastalığı olanlarda, SSS tutulumunda, dissemine hastalıkta, yaygın akciğer tutulumunda veya immunsuprese kişilerde Amfoterisin B kullanımı önerilmektedir. Uygun ilaç tedavisi sonrasında, varsa kaviter lezyonlar için cerrahi rezeksiyon yapılabilir (34,35).

Parakoksidioidomikozis

Etken *Paracoccidioides brasiliensis* Güney Amerikada endemik bir dimorfik mantardır. Erişkinlerde kronik progresif hastalık olarak seyredir. Akciğerleri, mukoz membranları retiküloendotelial sistemi tutabilir. Tüberküloz benzeri klinik ve radyolojik bulgular oluşturabilir. Granülomatöz deri lezyonları yapabilir. Histopatoloji ve kültür yöntemleri tanıda yardımcıdır. Son yıllarda moleküler yöntemler de kullanılmaktadır. Tedavide sülfonamisler, amfoterisin ve imidazol türevleri önerilmektedir (36,37).

KAYNAKLAR

1. Özlu T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A, Tabakoğlu E. Akciğerin Fungal İnfeksiyonları. *Solunum Sistemi ve Hastalıkları Kitabı*. İstanbul: Medikal; 2010. p. 931-44.
2. Kumbasar O, Akcay Ş, Akova M, Azap A, Çelikbaş A, Tabak L, et al. Türk Toraks Derneği Bağımsızlığı Baskılanmış Erişkinlerde Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu 2009. *Türk Toraks Dergisi* 2009; 10.
3. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. *Infectious Diseases Society of America. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 2008; 46: 327-60.
4. Smith JA, Kauffman CA. *Pulmonary fungal infections. Respirology* 2012; 17: 913-26.
5. Desoubreux G, Bailly E, Chandener J. *Diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: Updates*

- and recommendations. *Med Mal Infect* 2014; 15: S0399-077X(13)00335-1.
6. Garnacho-Montero J, Olaechea P, Alvarez-Lerma F, Alvarez-Rocha L, Blanquer J, Galvan B, et al. *Epidemiology, diagnosis and treatment of fungal respiratory infections in the critically ill patient. Rev Esp Quimioter* 2013; 26: 173-88.
 7. Wheat LJ, Walsh TJ. *Diagnosis of invasive aspergillosis by galactomannan antigenemia detection using an enzyme immunoassay. Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27: 245-51.
 8. Soubani AO, Chandrasekar PH. *The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. Chest* 2002; 121: 1988-99.
 9. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. *Revised definitions of invasive Fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis* 2008; 46: 1813-21.
 10. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, Stark P, Durand C, Lortholary O, et al. *Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. Clin Infect Dis* 2007; 44: 373-9.
 11. Ahuja J, Kanne JP. *Thoracic infections in immunocompromised patients. Radiol Clin North Am* 2014; 52: 121-36.
 12. Godoy MC, Viswanathan C, Marchiori E, Truong MT, Benveniste MF, Rossi S, et al. *The reversed halo sign: update and differential diagnosis. Br J Radiol* 2012; 85: 1226-35.
 13. Horvath JA, Dummer S. *The use of respiratory-tract cultures in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. Am J Med* 1996; 100: 171-8.
 14. Marchetti O, Lamoth F, Mikulska M, Viscoli C, Verweij P, Bretagne S, et al. *ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients. ECIL Bone Marrow Transplant* 2012; 47: 846-54.
 15. Arendrup MC, Bille J, Dannaoui E, Ruhnke M, HeusselCP, Kibbler C. *ECIL-3 classical diagnostic procedures for the diagnosis of invasive fungal diseases in patients with leukaemia. Bone Marrow Transplant* 2012; 47: 1030-45.
 16. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, Bennett JE, Catanzaro A, et al. *An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 96-128.
 17. Kontoyiannis DP, Lewis RE. *Agents of mucormycosis and entomophthoromycosis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Infectious Diseases. 7th ed. USA: Churchill Livingstone; 2010. p. 3257-69.*
 18. Petrikkos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. *Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. Clin Infect Dis* 2012; 54: 23-34.
 19. Skiada A, Lanternier F, Groll AH, Pagano L, Zimmerli S, Herbrecht R, et al. *Diagnosis and treatment of mucormycosis in patients with hematological malignancies: guidelines from the 3rd European Conference on Infections in Leukemia (ECIL 3). Haematologica* 2013; 98: 492-504.
 20. Smith JA, Kauffman CA. *Pulmonary fungal infections. Respirology* 2012; 17: 913-26.
 21. Cornely OA, Arikan-Akdagli S, Dannaoui E, Groll AH, Lagrou K, Chakrabarti A, et al. *ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 5-26.
 22. Petrikkos GL. *Lipid formulations of amphotericin B as first-line treatment of zygomycosis. Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 87-92.
 23. Cornely OA, Vehreschild JJ, Rüping MJ. *Current experience in treating invasive zygomycosis*

- with posaconazole. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 77-81.
24. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. *Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 2016; 62: e1-50.
 25. Kauffman CA. *Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 115-32.
 26. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, et al. *Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 2007; 45: 807-25.
 27. Azar MM, Hage CA. *Clinical Perspectives in the Diagnosis and Management of Histoplasmosis. Clin Chest Med* 2017; 38: 403-15.
 28. Yu J, Chen M, Huang Y, Zhu L, Zhang J. *A report of seven cases of histoplasmosis and literature review. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy* 2014; 14: 408-14.
 29. Wang L, Guo L, Zhu M. *CT features of primary pulmonary histoplasmosis. Journal of Clinical Radiology* 2012; 31: 1727-9.
 30. Valdivia L, Nix D, Wright M, Lindberg E, Fagan T, Lieberman D, et al. *Coccidioidomycosis as a common cause of community-acquired pneumonia. Emerg Infect Dis* 2006; 12: 958-62.
 31. Blair JE, Chang YH, Cheng MR, Vaszar LT, Vikram HR, Orenstein R, et al. *Characteristics of patients with mild to moderate primary pulmonary coccidioidomycosis. Emerg Infect Dis* 2014; 20: 983-90.
 32. Thompson GR 3rd. *Pulmonary coccidioidomycosis. Semin Respir Crit Care Med* 2011; 32: 754-63.
 33. Hussaini SMQ, Madut D, Tong BC, Pavlisko EN, Schell WA, Perfect JR, et al. *Pulmonary blastomycosis presenting as primary lung cancer. BMC Infect Dis* 2018; 18: 336.
 34. Kaka AS, Sarosi GA. *Disseminated Blastomycosis. N Engl J Med* 2017; 376: e9.
 35. Saccente M, Woods GL. *Clinical and laboratory update on blastomycosis. Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 367-81.
 36. Vázquez C, Orlova M, Zarba M, Catanzariti MJ, Christiansen SB, Dalurzo MCL, et al. *Timely diagnosis of disseminated paracoccidioidomycosis in an immunocompetent adult. Medicina (B Aires)* 2018; 78: 199-202.
 37. Bialek R, Ibricevic A, Aepinus C, Najvar LK, Fothergill AW, Knobloch J, et al. *Detection of Paracoccidioides brasiliensis in tissue samples by a nested PCR assay. J Clin Microbiol* 2000; 38: 2940-2.

Helmint Enfeksiyonları

Güneş Şenol

Helmint enfeksiyonları tüm dünyada yaygındır ancak endemik bölgeler dışında özellikle akciğer tutulumlarının tanısını koymak zordur. Helmintler akciğerde parenkimal ve vasküler hastalıklara yol açarlar. Parazitin bulunduğu yaşam döngüsü fazına bağlı olarak farklı lezyonlar görülür. Helmintler birkaç milimetreden metrelerce uzunluğa kadar değişen büyüklüklere sahiptir. Helmintler *Strongyloides stercoralis* ve *Echinococcus granulosus* dışında kural olarak memeli konakçıda çoğalmazlar. Helmintler vücut içinde göç ederken periferik ve dokuda eosinofiliye neden olurlar (1,2).

Helmintler yuvarlak (nematod), yassı (trematod) ve tenya (sestod) olarak üç grupta incelenir. Bağışık veya bağışık temelli olmayan konakçı yanıtına yol açarlar. Bazen de sadece kitle etkisi ile hastalık durumu oluşturabilirler (1).

Akciğerlerde ortaya çıkan bulgu ve belirtiler helmintik ajana göre farklılık gösterir. Periferik kanda, balgam ve akciğer dokusunda eosinofili tanıda yönlendiricidir. Kesin tanı helmintin izolasyonu ve tanımlanması ile konur. Laboratuvar uyarılmaz ise rutin incelemede gözden kaçabilirler. Endemik olmayan bölgelerde ise serolojik tanı yöntemleri yardımcıdır (1).

Yuvarlak Solucanlara Bağlı Hastalıklar (Nematod enfestasyonları)

Ascariasis lumbricoides, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus* ve *Strongyloides stercoralis* Embriyonlu *A. lumbricoides* yumurtalarının bulunduğu feçes ile kontamine yiyeceklerin sindirim yolu ile alınmasıyla oluşur. Yumurtalar barsak duvarına tutunur. Çıkan larvalar penetre olur ve önce portal dolaşım sonra venöz dolaşıma katılır ve sağ kalbe ulaşırlar. Akciğer kapillerlerinden alveollere geçerler. Bronş ve

trakeaya tırmanırlar. Farenkse gelen larvalar yutularak ince barsakta tekrar erişkin forma ulaşırlar. Burada yumurta oluşturlar.

Kancalı solucan olarak bilinen *A. duodenale*, *N. americanus* ve *S. stercoralis* ise toprakta bulunan larvaların sağlam deriden penetrasyonu ile bulaşır. Larvaları pulmoner kapillerden alveoler boşluğa geçerler. Trakeaya tırmanırlar ve yutaktan yutularak barsaklara ulaşırlar (2,3). Solunum sistemi yakınması olarak kuru öksürük ve astım benzeri semptomlar oluşturlar. Akciğer grafisinde *Ascaris* parazite göre daha uzun periyodlu gezici ve geçici yama şeklinde opasiteler görülür.

Nematod enfeksiyonları içinde en belirgin akciğer patolojisi yapan askariasis veya strongyloidese bağlı hiperenfeksiyon durumudur (4).

Akciğer patolojisi alınan parazit miktarına orantılıdır. Oluşan pnömoni bir hipersensitizasyon reaksiyonudur. Akciğer grafisinde yama şeklinde infiltrasyonlar görülür. Parenkimde nötrofil ve eosinofil ile çevrili larva parçaları görülür. Bu enflamatuar hücreler parenkim içindeki larvaları parçalar ve yok ederler.

Bağışıklığı normal bireylerde kancalı solucan enfeksiyonları belli belirsiz seyredirken, bağışıklığı zayıf bireylerde hayati tehdit eden durumlar oluşturabilirler. Kancalı solucanlar bir çok organa yayılabilirler ve akciğerlerde bronkopnömoni ve akciğer absesine yol açabilirler. Ölümcül olgularda alveol içi kanamalar görülür.

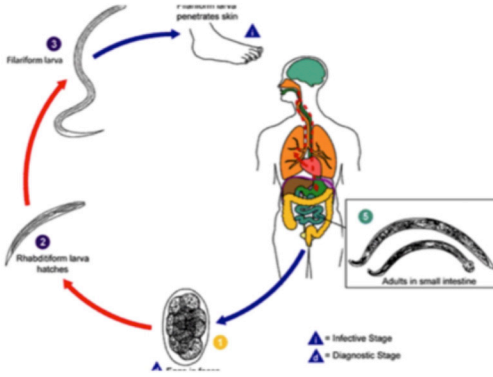
Yuvarlak solucanların larva göçü Löfler sendromuna yol açar. Bulgular genelde enfeksiyondan 2-3 hafta sonra ortaya çıkarlar. Genellikle inatçı kuru öksürük, göğüs ağrısı, hemoptizi veya dispne oluşabilir. Eosinofili en belirgin laboratuvar bulgusudur.

Bağışıklığı normal bireylerde barsaklara inen parazit dışarı atılır. Ancak bağışıklığı baskılanmış bireylerde barsaklardan atılmadan tekrar enfektif larva haline geçer ve tekrar dokulara geçer. Larva göçü sırasında beraberinde gram negatif enterik bakterilerin de transferine yol açtığı için bakteriyel komplikasyonlar oluşur. Dokularda yoğun bir parazit birikimi olur. Hiperenfeksiyon durumunda eosinofili görülmez ve genellikle ölümcül seyreder (**Şekil 1**).

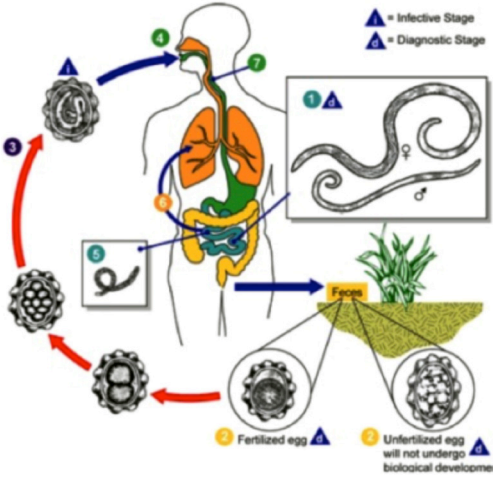
Tanısı zordur. Balgamda parazit larvasının görülmesi nadirdir ancak tanı koydurucudur. Dışkıda parazit yumurtalarını görülmesi tanıya yardımcıdır.

Tedavide antiparaziter ilaçlar barsaktaki olgun parazite etkilidir. Ancak akciğerdeki forma etkili değildir. Akciğer tutulumunda yaklaşım semptomatiktir.

Mebendazol nematod enfeksiyonları için seçilebilecek başlıca ilaçtır. 100 mg/gün olarak 2 veya 3 gün önerilir. İntestinal strongiolides için tiabendazol de 25 mg/kg ikiye bölünmüş dozda 2 gün verilebilir. Eşlik eden bakteriyemi de göz önüne alınmalıdır. Strongiolides hiperenfeksiyonunda tedavi 10–15 güne uzatılmalıdır (**Şekil 2**) (4).



Şekil 1: A. lumbricoides yaşam döngüsü.



Şekil 2: A. duodenale yaşam döngüsü.

Pulmoner Filariasis

Wuchereria bancrofti ve *Brugia malayi*'nin endemik olduğu bölgelerde tropikal pulmoner eosinofili olarak tanımlanan akut veya kronik akciğer hastalıklarına yol açarlar.

W. bancrofti ve *B. malayi* doku nematodlarıdır. Bulaşma sivrisinek ısırığı yoluyla gerçekleşir. Oluşan mikrofilaryalar lenf yollarında erişkin hale geçerler. Günün belli saatlerinde özellikle geceleri periferik dolaşıma geçerler. Tanı bu dönemde periferik kanda mikrofilaryanın görülmesi, amikrofilaryal dönemde, eosinofili, serolojik testlerle yüksek spesifik IgG ve IgE saptanması ile konabilir. Akciğer dokusunda ve lenf nodu biyopsisinde filaryalar görülebilir (5).

Astım benzeri semptomlar ve eosinofilik pulmoner infiltratlar izlenebilir. Kuru gece öksürüğü, düşük seyirli ateş ve genel yorgunluk hali izlenir. Dinlemekle ral ve

ronkusler alınabilir. Solunum fonksiyon testlerinde restriktif patern ve total kapasitede düşme gözlenir.

Tedavide dietilkarbamazepin kullanılır. 5 mg/kg/ gün 2–3 hafta önerilir. Tedavi ile bulguların gerilemesi tanıyı doğrular (5,6).

Dirofilariasis

Etken *Dirofilaria immitis* dir. İnsanlarda çok nadirdir. Sivrisinekler ara konaktır. Genellikle akciğerlerde para (coin) lezyon olarak görülürler. Hemoptizi, öksürük, göğüs ağrısı ve belirgin eosinofili görülür. Kanda filarya spesifik IgG ve IgA antikorları yükselir. Lezyonlardan eksizyonel biopsi ile kesin tanı konur (7). Tedavide zootik konakta ivermektin ile birlikte veya tek başına dietilkarbamazepin kullanılır ancak insanlarda önerilen spesifik tedavi yoktur.

Toxocariasis (Viseral Larva Migrans)

Kedi veya köpek askarislerinin larva formlarının insan dokularına yayılması ile oluşur. İnsanlarda erişkin hale geçemezler. Etkenler *Toxocara canis* ve *Toxocara cati*'dir. Dünya üzerinde yaygın olarak bulunurlar (8).

Kedi ve köpek dışkılarındaki yumurtaların toprağa karışması ve bunlarla kontamine yiyeceklerin tüketilmesi sonucu insanlara bulaşır. Özellikle toprak yeme alışkanlığı olan çocuklar etkilenir. Barsak lümeninde yumurtadan çıkan larva barsak duvarını penetre ederek venoz dolaşıma girer, karaciğere ulaşır. Sistemik dolaşımla tüm vücuda dağılır. Dokularda enflamasyona yol açar. Hastada eosinofiliye yol açar. Hedef organda ölür ve enkapsüle olur. Akciğer dokusuna yerleşen larvalar öksürük ve wheesinge yol açar. Olguların % 25 hepatomegali vardır. Akciğer tutulumunun üçte birinde akciğer grafisinde infiltrasyon izlenir. Periferik eosinofili yıllarca sürebilir. Tanıda spesifik antikorlar yardımcıdır (9).

Tedavide antihelmintik ilaç olarak albendazol önerilir. Enlamasyonun şiddetine göre özellikle akciğer ve santral sinir sistemi tutulumlarında kortikosteroidler gerekli olabilir (10).

Diğer Nadir Nematod İnfeksiyonları

Trichinella spiralis, periorbital ödem, kas ağrısı, halsizlik ve eosinofilinin eşlik ettiği pnömonitis durumunda düşünülmelidir. Akciğer filminde yama tarzı infiltrasyonlar görülebilir. Tedavide mebendazol ve albendazol önerilir. Destek tedavide analjezik ve kortikosteroidler gerekebilir (11,12).

Anisakiasis deniz memelilerinin nematodunun larval formunun infeksiyonudur. Eosinofili, öksürük ve plevral efüzyon ile seyreder (13).

Akciğerin Sestod (Tenya) Hastalıkları

Ekinokokkozis

İzlada ve Grönland dışında tüm dünyada yaygındır. *Echinococcus granulosus* parazitinin larval döneminde insanda oluşturduğu en önemli helmintik akciğer hastalığıdır. Büyük ve küçükbaş hayvancılığın yaygın olduğu bölgelerde sıktır (14). *Echinococcus multilocularis*, *Echinococcus vogeli* ve *Echinococcus oligarthrus* diğer ekinokokkoz etkenleridir (15).

Sağlık Bakanlığı kayıtlarına göre 1990–2005 yılları arasında 52.124 hasta ameliyat edilmiştir ve bu da yılda 3257 KE'li hasta olduğunu göstermektedir. Tahmini opere olgu sayısı 100.000 de 0.87–6.6'dır. Ancak bunlar yalnızca operasyonla doğrulanmış olgular olduğundan gerçek hasta sayısının ne olduğu tam belli değildir (16).

Olguların %50–70 karaciğer, %10–15 akciğer kist hidatiği şeklindedir (14–16).

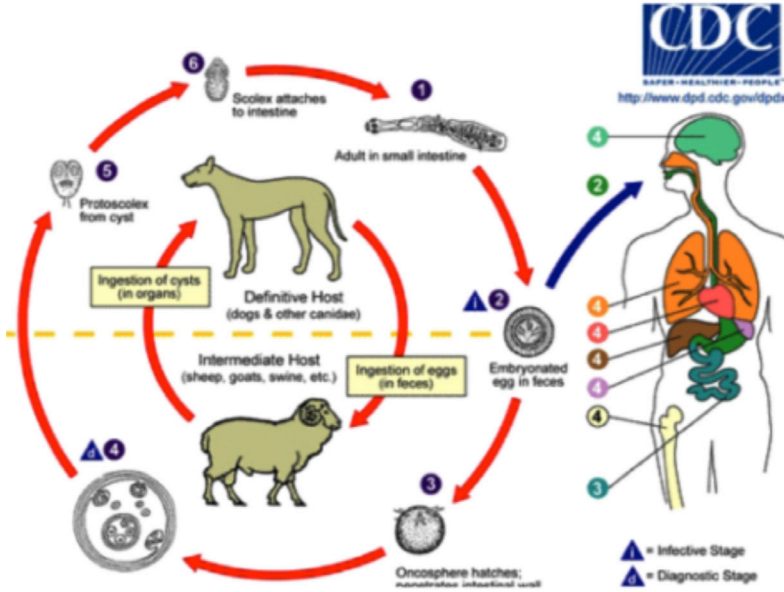
E. granulosus köpekgillerin (köpek, kurt, çakal vb) barsaklarında erişkin halde bulunur. Yumurtaları veya gebe halkaları dışkı ile dış ortama salınır. İnsanların parazit yumurtası ile kontamine gıda alımını takiben barsak lümeninde açılan yumurtalardan çıkan larvalar barsak lümeninden dolaşıma katılarak önce karaciğere, daha sonra başta akciğer olarak tüm organlara dağılırlar. Dokularda hidatik kist olarak anılan yer kaplayıcı oluşumlar meydana gelir. Kistlerin iç katmanından kız kistler oluşur. Kistlerin spontan veya cerrahi girişim sırasında yırtılması sonucu kız kistler çevreye yayılarak lezyon sayısının artmasına yol açarlar (14,15).

Hidatik kistler çok yavaş büyürler. Kitlesel büyümenin tolere edildiği organlarda geç fark edilirler. Akciğer gibi organlarda daha erken tanı alırlar. Akciğerde kistler genellikle tek lopta ve tek kist olarak izlenirler. Kistin çevresi erken dönemde granülatöz enflamasyonla çevrelenir. İlerleyen süreçte fibrozis meydana gelir. Tek gözlü kistlerin bronşa yırtılması balgamda membran parçalarının izlendiği balgam ekspektorasyonuna yol açar. Plevral alana veya mediastene açılması ikincil lezyonlara yol açar. Kist sıvısı anafaktik bulgulara yol açabilir. Eosinofili eşlik edebilir.

Kist hidatik genellikle asemptomatik seyreder. Olguların yaklaşık yarısı akciğerdedir. Hastaların önemli bölümü çocuktur. Öksürük, daha nadiren göğüs ağrısı ve dispne şikayetleri vardır. Kistler 1–20 cm arası değişir. Bazen kistler hava sıvı seviyesi gösterirler. Çeperde kalsifikasyon görülebilir.

Tanıda IFAT, IHAT, ELISA tabanlı serolojik testler ve antijen aramaya yönelik Western Blood tekniği kullanılır. Kesin tanı ameliyat materyalinde kist yapılarının gösterilmesidir (14,15).

Tedaviye cerrahi girişim esastır. Ancak çoklu kist varlığında ve cerrahi uygulanamayacak hastalarda seçilecek antiparaziter ilaç albendazoldür (**Şekil 3**) (14,17).



Şekil 3: Kist hidatik yaşam döngüsü.

Trematod Hastalıkları (Yassı Solucanlar)

Schistosomiasis

Tropikal iklim kuşağında rastlanılan bir enfeksiyondur. Özellikle beş türü en sık hastalık yapar: *Schistosoma haematobium*, *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi*, *S. intercalatum* (14).

Kan parazitleridirler. Venöz kanda, mesanede ve ince kalın barsaklarda yerleşirler. Tatlı su kabuklularında yaşayan serkarya denilen formu sağlam deriyi penetre edip geçebilir. Birkaç saat içinde form değiştirerek akciğer ve karaciğere göç ederler ve burada yetişkin haline ulaşır. Tür özelliğine göre yetişkin parazitler son hedefleri olan üreter ve mesane venleri yoluyla üriner sisteme ulaşırlar. Parazit yumurtaları idrar yolu ile dışarı atılırlar. Bazen yumurtalar dokularda kalabilir veya dolaşıma katılarak kalp ve akciğerlere gidebilirler. Yumurtalar bazen portal hipertansiyon ve portosistemik şanta yol açabilirler (18,19).

Katayama ateşi olarak da bilinen akut form primer maruziyet ile ilişkilidir. İnokulasyondan 6-8 hafta sonra görülür. Sıklıkla endemik bölgelere seyahat edenlerde ortaya çıkar. Asemptomatik olabileceği gibi, baş ağrısı, kas ve eklem ağrıları, batında sağ üst kadranda ağrısı, kanlı ishal, halsizlik, eozinofili ve *S. mansoni* varlığında solunumsal semptomlar görülebilir. Solunumsal semptomlar öksürük, nefes darlığı veya

hırıltılı soluma şeklindedir. Akciğer grafisinde veya bilgisayarlı tomografide noduler, retikulonoduler görünüm izlenebilir. Radyolojik bulgular her zaman semptomlarla korele değildir (20).

Yumurtaların akciğer dolaşımına katılması durumunda arteriol çevresinde geç dönem hipersensitivite reaksiyonu ve granulama oluşumu izlenir. Fibroz doku oluşumu arteriol kalınlaşması ve tıkanmasına yol açabilir. Pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonare oluşabilir. Akciğer fonksiyonları restriktif tipte azalır ve difüzyon kapasitesi düşer (18,19).

Tanı idrar ve dışkıda parazit yumurtasının görülmesi ile konur. Akciğer hastalığı enfeksiyondan yıllar sonra ortaya çıkabilir. Bu durumda dokuda yumurtaların gösterilmesi veya serolojik testler tanı koydurabilirler.

Praziquantel akut enfeksiyonda tüm parazit formlarına etkilidir. *S. mansoni* ve *S. haematobium* için 40 mg/kg tek doz, *S. japonicum* için 20 mg/kg 3 doz önerilir. Akciğer lezyonlarının geri dönüşümü için yeterli bilgi yoktur (21).

Paragonimiasis

Bilinen en önemli tek akciğer trematodudur. Uzak doğu, Afrika, Orta ve Güney Amerikada daha sık görülürler. Enfeksiyon hastaların balgam ve dışkıları ile kontamine su kaynaklarının salyangoz ve kabukluları enfekte etmeleri ile devamlılık sağlar. Semptomatik olgularda bronşektazi veya akciğer absesine bağlı öksürük, kanlı balgam görülür (22,23).

İnsanlara çiğ veya az pişmiş kabukluların yenmesi ile metaserkarya formu ile bulaşır. Metaserkarya duvedonumda kist duvarından çıkar ve barsak duvarını geçer, diyaframı geçer ve akciğerlere ulaşır. Burada yetişkin formuna ulaşır. Yetişkinlerden oluşan yumurtalar balgam ve feçeşle atılırlar.

Parazitin bulaşması ile yetişkin parazitlerin oluşması 2 ile 20 gün arasında oluşur. Akciğerler hedef organ olmakla birlikte olguların %25'inde beyinde ve az oranda diğer organlarda hastalık oluşabilir. Parenkimde doku içinde tüneller açarak ilerler. Parazit ve tünellerin çevresinde enflamatuvar reaksiyon oluşur. Atelektazi, bronşektazi ve abse formasyonu meydana gelir. İyileşme fibrozis ve kalsifikasyon ile olur. Sekonder enfeksiyonlar oluşabilir.

Akciğer grafisinde infiltrasyonlar, kavitasyon, fibrozis ve parankimde kabalaşma görülür. Yüzük veya hilal şeklinde taç görüntüsü karakteristiktir (22,23).

Tanıda balgamda ve dışkıda parazit yumurtalarının görülmesi ile konur. Serolojik testler yardımcıdır. Tedavide önerilen ilaçlar; triclabendazole, 20 mg/kg veya iki gün 75 mg/kg dozda prazikuanteldir (24).

KAYNAKLAR

1. Mahmoud AAF. Diseases due to helminths. In: Mandell GL, editor. *Principles and practices of infectious diseases*. London: Churchill Livingstone; 1995. p. 2925-6.
2. Mahmoud AAF. Strongyloidiasis. *Clinical Infectious Diseases* 1996; 23: 949-53.
3. Khuroo MS. Ascariasis. *Gastroenterol Clin North Am* 1996; 25: 553-77.
4. Sarinas PS, Chitkara RK. Ascariasis and hookworm. *Semin Respir Infect* 1997; 12: 130-7.
5. Fox M, King CL. Lymphatic Filariasis. In: Magill AJ, Hill DR, Solomon T, Ryan ET, editors. *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Disease*. 9th ed. W.B. Saunders; 2013. p. 815-22.
6. Palmieri JR, Connor DH, Purnomo, Marwoto HA. Bancroftian filariasis. *Wuchereria bancrofti* infection in the silvered leaf monkey (*Presbytis cristatus*). *Am J Pathol* 1983; 112: 383-6.
7. Reddy MV. Human dirofilariasis: An emerging zoonosis. *Trop Parasitol* 2013; 3: 2-3.
8. Despommier D. Toxocarasis: clinical aspects, epidemiology, medical ecology, and molecular aspects. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 265-72.
9. Nash TE. Visceral larva migrans and other unusual helminth infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone Inc; 1995. p. 2553-7.
10. Gillespie SH. Human toxocarasis. *J App Bacteriol* 1987; 63: 473-9.
11. Bruschi F, Murrell KD. New aspects of human trichinellosis: the impact of new *Trichinella* species. *Postgraduate Medical Journal* 2002; 78: 15-22.
12. Pu FS. X-ray manifestations of trichinosis on chest radiograph (analysis of 15 cases) *Chinese Journal of Radiolog* 1989; 23: 21-2.
13. Matsuoka H, Nakama T, Kisanuki H, Uno A. case report of serologically diagnosed pulmonary anisakiasis with pleural effusion and multiple lesions. *Am J Trop Med Hyg* 1994; 51: 819-22.
14. Kuzucu A. Parasitic diseases of the respiratory tract. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2006; 12: 212-2.
15. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türk halk Sağlığı Kurumu. *Kistik Ekinokokkoz. Bulaşıcı Hastalıkların Laboratuvar Tanısı İçin Saha Rehberi*.
16. Türkiye Hidatoloji Derneği. Available at: <http://www.hidatidoloji.org/kist-hidatik-nedir/hastaligin-yayginligi-nedir>. Accessed Feb 25, 2020.
17. Gottstein B, Reichen J. Hydatid lung disease (echinococcosis/hydatidosis). *Clinics in Chest Medicine* 2002; 23: 397-408.
18. Schwartz E. Pulmonary schistosomiasis. *Clinics in Chest Medicine* 2002; 23: 433-43.
19. Morris W, Knauer CM. Cardiopulmonary manifestations of schistosomiasis. *Seminars in Respiratory Infections* 1997; 12: 159-70.
20. Graham BB, Bandeira AP, Morrell NW, Butrous G, Tuder RM. Schistosomiasis-associated pulmonary hypertension: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest* 2010; 137: S20-S9.
21. De Amorim Correa R, Moreira MVS, Da Silva Saraiva JM, Mancuzo EV, Dos Santos Silva LC, Lambertucci JR. Treatment of schistosomiasis-associated pulmonary hypertension. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2011; 37: 272-6.
22. Blair D, Xu ZB, Agatsuma T. Paragonimiasis and the genus *Paragonimus*. *Advances in Parasitology* 1999; 42: 113-222.
23. King CH. Pulmonary flukes in *Lung Biology in Health and Disease: Parasitic Lung Disease*. In: Mahamoud AAF, editor. New York, USA: Marcel Dekker; 1997. p. 157-69.
24. Gomez-Seco J, Rodriguez-Guzman MJ, Rodriguez-Nieto MJ, Gomez-Escolar PF, Presa-Abos T, Fortes-Alen J. Pulmonary paragonimiasis. *Archivos de Bronconeumologia* 2011; 47: 610-2.

Zoonotik Akciğer Enfeksiyonları

Güneş Şenol

Zoonotik enfeksiyonlar omurgalı hayvanlardan insanlara, insanlardan hayvanlara geçen hastalıklar veya enfeksiyonlar olarak tanımlanmaktadır (1).

Bir çok zoonotik enfeksiyon çoklu sistem tutulumu ile seyreder. Solunum sistemini de etkileyen belli başlı zoonozlara aşağıda değinilmiştir. **Tablo 1**'de özet olarak verilmiştir.

Pastorella multocida

Pastorella multocida bir çok evcil ve vahşi memeli hayvanın ağız boşluğunda bulunan kommensal bir bakteridir. Genellikle evcil hayvan ısırtığı sonrası sellülit tablosu ile seyreder. Az sayıda alt solunum yolu enfeksiyonu bildirilmiştir. Özellikle KOAH'lı hastaların balgam örneklerinde rastlanabilmektedir. Bağışıklığı baskılanmış hastaların bu etkenle meydana gelen solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlığı olduğu bildirilmiştir (2,3).

P. multocida Gram negatif küçük bir kokobasildir. Fagositozu engelleyen bir kapsülü vardır. Hücre duvarı endotoksin olarak patojenitede rol oynar (4).

Özellikle kedilerin ağızlarının ön tarafındaki diş etlerinde ve köpeklerin nazofarinksinde kolonize olurlar. Birçok kuş ve vahşi hayvanın da ağız ve sindirim sistemi florasında bulunurlar. İnsandan insana geçiş gösterilmiştir (2,4).

Organizma toprak ve suda 3 haftadan fazla, hayvan leşlerinde 2 ay kadar canlılığını sürdürebilir. Havayolu ile yayılımına dair kanıt yoktur.

Bu etkenle solunum yolu enfeksiyonu geçiren tüm hastaların altta yatan kronik akciğer hastalığı vardır. Enfeksiyon aspirasyonu takiben nekroz ve akciğer absesi, ampiyem ve septisemi olarak seyreder (5).

Tablo 1: Sık görülen zoonotik hastalık etkenleri için özet tablo

Mikroorganizma	Hastalık	Doğal Konak	İnsana bulaşma yolu
Pastorella multocida	Pastorellozis	Hayvanların ağız ve farenks florasında	Hayvan ısırığı veya nazal sekresyonları ile temas ve aspire edilmesi
Yersinia pestis	Veba	Kemirgenler.	Pire ısırığı, hasta hayvan ve insan çıkartısı ile kontamine materyal, veba pnömonisinde öksürükle oluşan damlacıklar
Francisella tularensis	Tularemi	Kemirgenler.	Kene ve pire ısırığı ile bulaşma Kontamine su ile deri ve sindirim yolu
Rhodococcus equi	–	Atlar, büyükbaş hayvanlar, domuzlar	Solunum yolu
Bacillus anthracis	Şarbon	Otçul hayvanlar	Bakteri sporlarının deri, solunum ve sindirim yolu ile alınması
Brusella sp.	Bruseloz	Koyun, keçi, sığır, domuz	Hasarlı deriden, sindirim, konjunktival ve inhalasyon
Burkholderia pseudomallei	Melioidozis	Bir çok hayvanda patojen	Hasarlı deri veya sindirim yolu ile
Yersinia enterocolitica	–	Bir çok hayvanda patojen	Sindirim yolu, aspirasyon
Hanta virus	Renal Sendromlu Hemorajik Ateş (HFRS) Hantavirus Kardiyopulmoner Sendromu (HCPS)	Kemirgenler	Solunum, sindirim, kemirgen ısırığı
Coxiella burnetti	Q ateşi	İnek, koyun, keçi	Solunum, sindirim
Influenza A	Kuş gribi Domuz gribi	Kuşlar, domuz	Solunum, konjunktival
Leptospira interrogans	Leptospirozis	Kemirgenler, çiftlik hayvanları, evcil hayvanlar	Oral mukoza, konjunktiva, bütünlüğü bozulmuş deri, inhalasyon.

P. multocida enfeksiyonu bazal akciğer fonksiyonlarını kötüleştirir. Yüksek ateş, yapışkan sekresyon ve %20 olguda plevral efüzyonla seyredir. Radyolojik olarak laber, multilober veya yaygın yamalı infiltrasyonlar izlenir (5,6).

Tanı etkenin balgam, plevral sıvı veya kandan izole edilmesi ile konur. Tedavide penisilin, ampicilin, amoksasilin-klavunat, üçüncü kuşak sefalosporinler etkilidir. Penisilin alerjisi durumunda tetrasiklinler ve kloramfenikol kullanılabilir. Oral penisilin ve sefalosporin kullanımı önerilmez. Florokinolonlar da tedavide etkin bulunmuştur (6).

Yersinia Pestis

Altıncı yüzyıl ile 19 yüzyıl arasında yaptığı üç büyük salgın ile insanlık tarihine etki eden bir hastalığın etkenidir (1).

Yersinia pestis Gram negatif bir basildir. Kaya sincaplarında ve birçok kara hayvanında endemik olarak bulunur. Hayvanlar arasında fare pireleri ile bulaşır (7).

Organizma insan dokularına girdikten sonra 37 °C derecede hızlı üreme ile kapsül formasyonu geliştirmeye başlar. Bakterinin hücre duvarından kaynaklanan endotoksini, V ve W antijenleri başlıca virulans faktörleridir. Üç klinik formu bulunur: Bubonik, septisemik ve pnömonik veba. Pirenin ısırıldığı yerde ve bölgesel lenf nodlarında hızlı bir üreme döneminden sonra bakteriyemik yayılım olur. Bakteriyemik yayılım sonucu akciğer bazallerinde iyi perfüze olan alanlarda sekonder pnömoni gelişir. Bu hastaların öksürüğü ile mikroorganizma yüklü aerosoller yolu ile çevredeki bireylerde primer pnömoni ve hızlı gelişen ARDS meydana gelir (7).

Akut ateşli hastalığın günler sonrası veya haftasında giderek artan öksürük, dispne, kanlı balgam, plevral sıvı oluşur. İnhalasyonla gelişen olgular daha ağır ve fulminan seyredir. Belirgin bir toksik görünüm, mental değişiklikler ve ilerleyici siyanoz görünür.

Sekonder pnömoni bazal segmenter nodular infiltrasyonla seyredir. Nodüler ve mediastinal lenfadenopati oluşur. Plevral efüzyon eşlik edebilir. Primer pnömoni olgularında ilk 24 saat hafif olan radyolojik bulgular hızla ARDS ve akciğer ödeme ile ilerler.

Epidemiyolojik faktörlerin varlığında, balgamda bipolar boyanmış Gram-negatif basil görülmesi ile tanı desteklenir. Kan kültürü, balgam ve lenf nodu aspirasyonu kültüründe izole edilebilir. Direk floresan antikor boyama da etyolojik ajanın hızlı tanınmasını sağlar. Akut ve konvelasan dönemde yapılan indirek hemaglütinin testi de tanımlayıcıdır.

Streptomisin ve tetrasiklin kombinasyonu ciddi veba olgularında tercih edilen ilaç kombinasyonudur. Streptomisin yerine gentamisin kullanılabilir. Böbrek yetmezliği durumunda tetrasiklin yerine kloramfenikol de seçilebilir.

pnömonik vebadan şüphelenilen tüm hastalar hızla izolasyona alınmalı ve yüz-yüze temas etmiş herkese 2 g/gün tetrasiklin 5–10 gün verilmelidir. İzolasyon hastanın öksürüğü kesilene ve balgam kültürü negatifleşene dek sürdürülmelidir. Tedavide streptomisin veya gentamisin ilk seçilecek ilaçlardır. Siprofloksasin, doksisisiklin ve klarmfenikol de alternatif ilaçlardır. Tedavi süresi 10 gündür (8).

Hiperendemik bölgede yaşayanlar veya mikroorganizma ile karşılaşma riski olan laboratuvar çalışanları için aşı mevcuttur (9).

Kemirici nüfusun izlenmesi ve pire kontrolü etkin önleyici metotlardır.

Francisella Tularensis

Tularemi evcil ve yabani hayvanlar arasında yaygın bir enfeksiyondur. Kene ve pireler hastalığın insanlara geçişinde önemli rol oynar. En belirgin klinik tablo deri lezyonları ve şiş veya drene olmuş lenf nodlarıdır. Akciğere yayılım bakteriyemiye sekonder ya da inhalasyon veya aspirasyon yolu ile gerçekleşir. Akciğer tutulumu ülseroglandüler formun %10–15'inde görülür (10).

F. tularensis Gram negatif kokobasildir. Laboratuvar kazası veya sindirim yolu ile hastalık oluşabilir. Doğada evcil ve vahşi hayvanlarda yaygın yüzden fazla türü mevcuttur. Olgular daha çok tavşan, sincap gibi kemiricilerle temas sonrası görülmüştür. Kontamine su kaynaklarından, doğrudan hayvan sıyrıklarından ve kan emen parazitler aracılığı ile insana bulaşır. Havayolu ile bulaş giderek önem kazanmaya başlamıştır. İnsandan insana bulaş tanımlanmamıştır (11).

Bakteri hücre duvarında çok sayıda antijen ve endotoksin yapısına sahiptirler. Az sayıda mikroorganizma ile deri ve solunum yolu ile hastalık başlayabilir. Sindirim yolu ile hastalık bulaşması için daha fazla sayıda mikroorganizma gereklidir. Retikuloendotelial sistem içinde canlı kalabilirler. Giriş yerinde çoğalmayı bölgesel lenf nodlarına yayılım ve akciğerler de dahil bir çok organa bakteriyemik yayılım takip eder (10–12).

Solunum yolu tutulan tularemik hastalarda ateş, öksürük lokal hassas ve şiş lenf nodları izlenir. Pnömoni varlığında yüksek ateş, dispne ve plevral sıvı diğer bulgulara eşlik eder. Genellikle kuru öksürük vardır. Kan kültüründe üreme nadirdir. Plevral sıvıdan ve süpüratif lenf nodu aspirasyonundan etken izole edilebilir. Serolojik testler kullanılabilir. Mikroagglütinasyon testinde 1:128 üzerindeki titreler pozitif kabul edilir. ELISA ve Western Blot teknikleri kullanılabilir. Moleküler yöntemlerle de gösterilebilirler. Serum CPK yüksekliği de tanıda yardımcıdır (12).

Radyolojik olarak, parenkimal ve plevral tutulum görülebilir. Daha çok santral parankimal tutulum, bronkopnömonik tutulum ve lenf nodu genişlemeleri izlenir (10–12).

Ayırıcı tanıda lejionella, mikoplazma enfeksiyonları, tüberküloz ve sistemik mantar enfeksiyonları düşünülmelidir (12).

Aminoglikozidler özellikle streptomisin ve gentamisin tedavide ilk seçenektir. Tetrasiklin ve kloramfenikol diğer alternatiflerdir. Betalaktam antibiyotikler etkili değildirler. Ölü hayvan bedenlerinin çıplak elle tutulmaması, eldiven, gözlük, önlük gibi koruyucu ekipmanların kullanılması, sinek kovucuların kullanılması alınması önerilen koruyucu önlemlerdir. Risk altındaki kişilere yapılmak üzere çalışma fazında canlı atenüe aşı mevcuttur (10,11).

Rhodococcus Equi

İlk olarak taylarda süpüratif pnömoni etkeni olarak izole edilmiştir. Atlarda, büyükbaş hayvanlarda ve domuzlarda sık karşılaşılan bir enfeksiyon ajanıdır. Bağışıklığı zayıflamış özellikle kortikosteroid alan bireylerde pnömoni etkeni olarak rapor edilmiştir. Son zamanlarda HIV ile infekte bireylerde hastalık etkeni olarak tanımlanmaktadır (13).

Pleomorfik Gram pozitif boyanma özelliğinde bir basildir. Hücre duvarındaki mikolik asit nedeni ile ARB boyanma özelliği vardır (14).

R. equi fakültatif bir hücre içi patojendir. Makrafajlar içinde de yaşarlar. Hücresel bağışıklık bu mikroorganizma için başlıca savunma sistemidir. CD4 T lenfositler önemli rolü oynarlar.

HIV enfeksiyonu dışında hayvancılık ve toprakla yakından ilgilenen kişilerde rapor edilmiştir. HIV taşıyıcılarında ise herhangi bir çevresel temas bildirilmemiştir (13,14).

Solumun yolu enfeksiyonu genellikle inhalasyon sonrası bulaşır. Yumuşak doku enfeksiyonları ise direk deri inokülasyonu ile meydana gelir. Etkilenmiş dokuda granülomatöz enflamasyon gelişir.

Hastaların genellikle ateş, kuru öksürük ve hafif dispne gibi şikayetleri vardır. En sık radyolojik bulgu lobar infiltrasyondur. Noduler ve kaviter lezyonlar da görülebilir. Plevral efüzyon olabilir. Hiler adenopati beklenmez (15).

Etken balgam, kan ve enfekte dokudan izole edilebilir.

Makrolidler, rifampin, vankomisin, siprofloksasin, kloramfenikol ve aminoglikozidler tedavide kullanılır. Süre 2–6 ay arasında değişir. Nodüler ve kaviter lezyonları olan hastalarda cerrahi rezeksiyon gerekebilir (13,14).

Şarbon

Şarbon pnömonisi 19 ve 20. yüzyılda Bradford hastalığı olarak biliniyordu. Koyuncululuğun yoğun yapıldığı bir İngiliz kasabasının adı ile anılan ve koyuncululuğun

yaygın olduğu yerlerde ortaya çıkan bir hastalık olarak tanımlanmıştır (16).

Hastalığın etkeni *Bacillus anthracis*, Gram pozitif, sporlu ve kapsüllü bir basildir (17).

Şarbon aslen otçul hayvanların hastalığıdır. Bulaş çoğunlukla sporlar yoluyla olur. Bakteri sporları çevresel şartlara çok dirençlidir ve hayvan öldükten sonra ortamı kontamine etmeye devam eder. Belli koşullarda sporlar germinasyon meydana gelir. Belli bir pH, kalsiyum ve nemlilik derecesi gereklidir. Hayvanlar sporları inhalasyonla, sindirim sistemi yoluyla ve kürklerine bulaşma yoluyla alırlar.

Şarbon deri hastalığı, gastrointestinal hastalık ve akciğer hastalığı olarak ortaya çıkar. İnsanlara solunum yolu şarbonu canlı hayvanlarla doğrudan temasla değil, daha çok hayvansal ürünlerin işlenmesi sırasında ortaya çıkan bakteri sporlarının inhalasyonu ile bulaşır. İnsandan insana solunum yolu ile geçiş yoktur. İnsanlarda sporlar inhalasyonu takiben hiler ve mediastinal lenf bezlerinde tutulurlar. Burada vejetatif basil haline gelirler. Toksin salgırlar. Kapsülleri fagositozdan korur (17).

Bakterinin vejetatif hale geçtikten sonra salgıladığı toksinler patogenezden sorumludur. Patogen akciğer dokusuna invazyon yapmaz. Hiler ve mediastinal lenf nodlarında hemorajik lenfadenopati ve hemorajik mediastinit yapar. Havayolu tıkanıklığı ve sekresyonların birikimi sekonder bakteriyel enfeksiyonlarına yol açar. Klinik çok hızlı ilerler. Santral sinir sistemi dahil tüm organlarda hemorajik septisemik lezyonlar ve plevral efüzyon olur (17).

Klinik bulgular grip benzeri kas ağrısı, halsizlik, göğüs ağrısı gibi bulgularla başlar. Öksürük genellikle kurudur. Burun akıntısı genellikle nasal ve paranazal ödem nedeniyle olur. Başlangıçta hafif olan sempromlar saatler içinde ağırlaşır. Havayolu daralmasına ilişkin bulgular, hipoksi, bilinç bulanıklığı oluşur. Progresif, göğüs ağrısı, siyanoz ve ateş olur. Ölüm semptomların başlamasından saatler ve bir gün içinde gerçekleşir (18).

Radyolojik özellikler mediastiniti yansıtır. Hiler lenf bezlerinin büyümesi sonucu mediastinal genişleme ve plevral efüzyon izlenir. Mediastinal gölge 9 cm'den büyük olabilir ve etkilenen dokular çevre dokulardan keskin şekilde ayrılmıştır (17,18).

Solunum yolu şarbonu için güvenilebilir az sayıda test vardır. Genellikle karakteristik deri lezyonu şarbon pnömonisi olgularında yoktur.

Ayrırcı tanıda akut mediastinit, tüberküloz ve hitoplazmazise bağlı hiler lenfadenopati, Hodgkin gibi lenfoproliferatif hastalıklar, solunum yollarında ödem oluşan bakteriyel enfeksiyonlar düşünülmelidir.

Parenteral penisilin tercih edilen tedavidir. Penisilin allerisi olanlarda kloramfenikol ve tetrasiklin alternatif antibiyotiklerdir. Solunum yolu şarbonunda siprofloksasin ile in vitro etkinliği bilinen klindamisin, vankomisin, karbapenem, rifampisin ve makrolid grubundan bir veya iki ek antibiyotik kombinasyonu önerilir. Akut solu-

numsal bulgular ortaya çıkınca obstrüktif değişimler geri dönüşlü değildir. Olguların tamamına yakını ölümcül seyreder (16–18).

Şarbon sporu inhalasyon riski taşıyan kişiler için geliştirilmekte olan toksin aşı çalışmaları devam etmektedir. Özellikle şarbonun endemik olduğu yerden işlenmek üzere getirilen deri ve kemik gibi ürünlerin önce sterilize edilerek çalışılması korunmada önemlidir (19).

Brucella Pnömonisi

Brucella akut solunum yolu solunumu hastalığından çok kronik seyirli, hiler lenfadenopati ve plevral efüzyonla seyreden olgular şeklinde seyreder. Olguların geçmişinde hasta hayvan ve kontamine hayvansal ürünler ile temas öyküsü vardır (20).

Gram negatif küçük kokobasil yapısındadır. İnsanlar için dört patojenik köken mevcuttur. Bu kökenler invitro üremek için karbondioksit ihtiyacı gösterirler. Dünyada genel olarak yaygındır ancak Akdeniz havzası, Japonya ve ABD'nin belli yerlerinde enfeksiyon ve hastalık görülür (20,21).

Mezbaha işçileri, süt ürünleri ile çalışanlar, laboratuvar çalışanları risk altındadır. Bulaşma sindirim, yaralı deriden bulaşma, konjunktival ve nadiren aerosollerle solunum yolu ile bulaş olabilmektedir. İnsandan insana geçiş çok yakın ve cinsel temas ile ve kan transfüzyonu ve kemik iliği nakli ile nadir de olsa mümkündür (21).

Organizma dokuya girince bölgesel retikuloendotelial sisteme girerler. Lenf nodularında çoğalmanın ardından bakteriyemi gelişir. Akciğerlerdeki nodüler lezyonlar primer olarak inhalasyondan ziyade bakteriyemik yayılım sonucu olmaktadır (21).

En sık radyolojik bulgu perihiler ve peribronşial infiltrasyonlar ve soliter nodüllerdir. Tek taraflı hiler lenfadenopati, nodüler bazal infiltrasyonlar ve plevral efüzyon da görülür (22).

Akut hastalık veya relaps durumunda kan kültürleri tanısaldır. Ancak brucella şüpheli olgularda kültür süresinin 14 güne uzatılması önerilmektedir. Tanıda daha çok serolojik testler kullanılmaktadır. Aglütinasyon testlerinde 1:160 ve üzerindeki sonuçlar tanısaldır. Standart serolojik testler B. abortus, B. melitensis ve B. suis için sonuç verir. B. canis tanısında kullanılmaz (21).

Akut hastalık tuberküloz, histoplazmoz, tularemi ve lenfoproliferatif hastalıklar ile karışabilir. Subakut ve kronik hastalıklar ise subakut bakteriyel endokardit, tuberküloz, histoplazmoz ve sistemik mantar enfeksiyonlarından ayırt edilmelidir.

Standart tedavide doksisiklin ve rifampin kombinasyonu 4–6 hafta önerilir. Doksisiklin 1 g/gün IM streptomisin veya trimetoprim-sulfametaksazol kombinasyonu

alternatif tedavilerdir. Florokinolonlar in-vitro olarak aktiftirler ancak yüksek relaps riski nedeni ile tercih edilmezler (23).

Hayvanların aşılınması, hayvancılık endüstrisinde çalışanların koruyucu önlemler hakkında eğitilmeleri bulaşmanın azaltılmasında önemlidir (21).

Melioidosis

Etken Burkholderia pseudomallei'dir. Meliodioz akut dönemde nekrotizan, daha sonraki dönemlerde kronik kaviter lezyonlarla seyredir. Haftalar hatta aylar süren latent bir dönemin sonunda hastalık ortaya çıkabilir. Tropik kuşakta özellikle Güneydoğu Asyada rastlanılan bir enfeksiyondur (24).

Etken Gram-negatif hareketli bir basildir. Yapay besiyerlerinde ürer ve koloni morfolojisi ve biyokimyasal özellikleri ile tanımlanabilirler. Evcil ve vahşi bir çok hayvan türünde hastalık yaparlar. İnsanlara kontamine toprak ve su ile bulaşır. İnsandan insana geçiş hastane enfeksiyonu olarak bildirilmiştir (24).

Nekrotizan ve kaviter lezyonlara ek olarak subplevral bakteri invazyonu ampiyem ile seyredebilir. Akciğer enfeksiyonu bakteriyemiye sekonder olarak seyredir. Kronik olgularda lezyonlar daha çok apikal segmentte görülürler (25).

İnokülasyondan sonra birkaç gün ile iki hafta arasında primer meliodios oluşur. Giriş noktasında küçük nekrotik bir lezyon oluşur. Bölgesel sellülit ve lenfadenopati meydana gelir. Yüksek ateş, toksik görünüm, öksürük dispne, plevral ağrı ve pürülan balgam olur (24–26).

Eğer uygun tedavi başlanmaz ise ağır seyirli enfeksiyonlarda mortalite %75'e ulaşır. Endemik bölgelerde hafif olgular, subakut ve kronik seyir gösterebilirler (25,26).

Radyolojik bulgular hastalığın evresine göre değişir. Akut olgularda hiçbir radyolojik bulgu olmayabilir veya sadece bazal segmentlerde nodüler dansiteler izlenebilir. Subakut ve kronik olgularda ise apikal fibronodüler ve kaviter lezyonlar izlenir (25,26).

Endemik bölgelerde ateşli hastalık durumunda akla gelmelidir. Balgam, kan ve idrar kültüründen etken izole edilebilir. Serolojik olarak spesifik IgM saptanması tanıya yardımcıdır. Kompleman fiksasyon ve IHAT testleri çift serumla çalışılarak tanı doğrulanabilir (24–26).

Bazı kökenler dirençli olsa da, trimetoprim –sülfametaksazol etkin bir antibiyotiktir. Seftazidim yüksek dozlarda etkilidir. İmipenem, amoksisilin-klavunat, ampisilin-sulbaktam invitro olarak etkilidir. Tetrasiklinler ve kloramfenikol de etkindir ve kombinasyon içinde kullanılabilirler. Kanamisin dışındaki aminoglikozidler ve kinolonlar etkili

değildirler. Ağır enfeksiyonlarda seftazidim veya karbapenem başlangıç tedavisinin 3 ay trimetoprim –sülfametaksazol ile idame ettirilmesi önerilmektedir (26).

Profilaktik bir ilaç ve geliştirilmiş bir aşı yoktur. Korunmak için genel besin ve çevresel hijyen önlemleri önemlidir (26).

Yersinia Enterocolitica

Etken daha çok gastrointestinal sistem tutulumlu enfeksiyonlara yol açar. Bağışıklığı baskılanmış kişilerde septisemi akciğer ve diğer organ tutulumuna neden olabilir (27).

Y. enterocolitica Gram negatif enterobakteri sınıfından bir bakteridir. Fekal örneklerden soğukta zenginleştirme yöntemi izolasyon şansını artırır.

Bir çok evcil ve yabanıl hayvandan izole edilirler. İnsanlara bulaşma fekal-oral yol ile olur. Olgular tek tek veya salgınlar şeklinde ortaya çıkabilir.

Hastalık bulaşında özellikle kontamine sütün tüketimi önemlidir. Solunumsal hastalık bağışıklığı baskılanmış, alkolik ve sirotik hastalarda görülür. Direk aspirasyon bu sistem tutulumunda rol alabilir. Önce faringeal tutulum, takiben peyer plaklarından kaynaklanan septisemi ile beraber organ tutulumları ortaya çıkar. Mekanizması tam açık olmamakla birlikte, enterotoksini patogeneizde rol oynamaktadır. Eritema nodosum ve poliartrit gibi immun-kompleks komplikasyonları izlenebilir.

Solunum yolu tutulumu öksürük, nefes darlığı ile seyreder. Radyolojik olarak, bazal nodüler dansite artışları, pamuk atığı görünümü nadiren kaviter lezyonlar görülebilir (28).

Tedavide ampisilin, sefalosporinler, aminoglikoaidler ve kloramfenikol kullanılır. Korunmada özellikle su kaynaklarının kontaminasyonun önlenmesi önemlidir (29).

Hanta Virus Enfeksiyonları

Hanta virüsler zarflı, Bunyavirus familyasından RNA virusleridir. Dünya genelinde hantavirüsler, enfekte kemirgenlerin dışkılarında bulunan viral parçacıklarının solunması yoluyla insanlara bulaşır. İnsan hastalığı, esas olarak, virus içeren aerosol soluduğunda meydana gelir. Kemirgen ısırıkları, enfekte olmuş kemirgen dışkısı veya idrar ile kontamine olmuş yiyeceklerin yutulması ve ayrıca virüsün bulaştığı bir bölgeyle temas etmesi ve daha sonra elin buruna veya ağızına tatbik edilmesi gibi daha az önemli başka bulaşma biçimleri vardır (30–32).

Bazı meslek grupları, çiftçiler, tarım uzmanları, veteriner hekimler, jeologlar, inşaat işçileri ve biyologlar hantavirüs hastalıklarından daha fazla etkilenmektedir (30).

Arjantin ve Şili'de görüldüğü gibi, insanlararası geçiş olasılığı da vardır. Bu enfeksiyon yolu nadirdir ve yalnızca Andes virüsü için belgelenmiştir (33,34).

Hanta virüsler iki farklı klinik hastalık oluturlar:

Renal Sendromlu Hemorajik Ateş (HFRS)

Kuluçka süresi yedi ila 42 gün arasında değişmektedir ve oligosemptomatik veya subklinik enfeksiyon oluşturur. Klasik olarak, klinik seyir beş evreye ayrılır: ateşli, hipotansif, oligurik, diüretik ve iyileşme dönemleri. Bu dönemler eşzamanlı olarak ortaya çıkabilir ve hafif vakalarda yoktur. Başlangıç anidir ve yüksek ateş, titreme, baş ağrısı, fotofobi, miyalji, karın ağrısı, bulantı ve kusma belirtiler ortaya çıkarlar. Yüz, boyun ve göğsün üst bölümlerini etkileyen yaygın kutanöz hiperemi, yumuşak damakta ve koltuk altlarında döküntüler görülür (35).

Hantavirus Kardiyopulmoner Sendromu (HCPS)

HCPS şiddetli akut kardiyovasküler bozulma ile karakterize ateşli bir hastalıktır (26). Kuluçka süresinin ortalama 33 gün, ortalama 15 gün süreceği tahmin edilmektedir. İlk belirtilere dayalı olarak erken tanı zordur ve enfeksiyon, dang ateşi ve leptospirosis gibi aynı bölgelerde yaygın olan diğer endemik hastalıklar ile karıştırılabilir (30).

Prodromik faz üç ila altı gün sürer ve bu aşamada ateş, kas ağrısı, bulantı, ishal, baş ağrısı, kusma, karın ve göğüs ağrısı, terleme ve baş dönmesi gibi semptomlar yaygındır. Pulmoner ödemin başlaması ile kardiyopulmoner faza geçen hastalık hızla ilerler, ilk 24 saat içinde hastaneye yatış ve ventilatör yardımı gerektirir (36). Kardiyorespiratuar faz, akciğer interstitium ve alveollere sıvı ve proteinin aşamalı olarak sızmasıyla karakterizedir ve bu da taşipne, hipoksi ve taşikardiye yol açar. Hipotansiyon sık görülür ve düşük kalp debisi ve artmış sistemik vasküler direnç ile ciddi miyokard depresyonu ile şok yaratabilir (38). HCPS, grip, pnömokok zatürree, lejyonella, stafilokok pnömonisi, mikoplazmaların neden olduğu pnömoni, akut histoplazmoz, Q ateşi gibi enfeksiyöz; Goodpasture sendromu, akut pulmoner ödemli kalp hastalığı, mitral darlığı, akut miyokard enfarktüsü, bronkoalveolar kanser gibi bazı bulaşıcı olmayan hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir (37).

Hantavirüs enfeksiyonu tanısı öncelikle serolojik testler ile konulur. İmmüno-sorbent ELISA tabanlı test en yaygın kullanılan serolojik testtir ve IgM ile IgG antikor sınıfları arasında ayırım yapabilir. İmmünofloresan antikor testi (IFAT), nötralizasyon, pasif hemagglütinasyon ve western blot teknikleri de kullanılabilir. Viral antijenleri tanımlamak için doku immünohistokimyası ve RT-PCR yapılabilir (30,38).

HFRS tedavisi temel olarak destekleyicidir. Ateşli faz sırasında hasta dinlenmelidir. Sedasyon, analjezik uygulama ve sıvı dengesi temel bakım olarak belirtilmiştir. HCPS vakalarında pulmoner ventilasyon, sıvı elektrolit dengesinin ve kan basıncının dikkatli izlenmesi önerilir (30). Ribavirin antiviral olarak HFRS olgularında etkinliği olmakla birlikte, aynı etki HCPS olgularında gösterilememiştir.

Q Ateşi

Q ateşi *Coxiella burnetti* tarafından oluşturulan sistemik bir enfeksiyondur. Çiftçiliğin yaygın olduğu toplumlarda daha sık görülür. Kemirgenler ve böcekler de dahil olmak üzere bir çok evcil ve vahşi hayvanda asemptomatik olarak enfekte eder. Organizma kuruluğa çok dayanıklıdır ve toprakta aylarca yaşar (39).

C.burnetti zorunlu hücre içi küçük bir bakteridir. Yüksek bulaşıcılığın dolaylı biyogüvenlik seviye 3 laboratuvarlarında bakteriyolojik çalışmalar yapılabilir. Tanı serolojik yöntemlerle veya moleküler tekniklerle konur (40).

İnsanlara enfekte hayvanların dışkı, idrar ve sütü ile bulaşır. İnsanlar için başlıca bulaş kaynağı inek, koyun ve keçilerdir. Hayvan ürünleri endüstrisinde çalışanlar da daha sık maruz kalırlar.

Bulaştan sonra 2–4 haftalık bir kuluçka dönemi geçer. Enfekte olan bireyleri %10–20'sinde atipik pnömoni ortaya çıkar. Üşüme, titreme, baş ağrısı, boyun ağrısı ve ense sertliği, kuru öksürük gibi semptomlar ortaya çıkar. Pürülan balgam ve dispne pek beklenmez. Fizik muayenede konjunktivit, yüksek ateş, hepatosplenomegali saptanır. Lökosit sayısı genellikle normal, hafif trombositopeni saptanır. Akciğer filminde segmental infiltrasyonlar görülür.

Hastalık nadiren yaşlı ve altta yatan hastalığı olan bireylerde ölümcül seyredebilir. Akut pnömonik Q ateşine genellikle anikterik granülomatöz hepatit eşlik eder (39–41).

Tedavide doksisisiklin ilk basamakta önerilen antibiyotiktir. Kinolonlar da oldukça etkilidir.

Hastalara izolasyon önerilmez (42).

Zoonotik Influenza Virusları

İnsanlar arasında dolaşan mevsimsel influenza kökenlerinin dışında özellikle kuş türleri ve domuzlar için patojen olan avian influenza virus subtipleri A(H5N1), A(H7N9), ve A(H9N2) and domuz influenza virus subtipleri A(H1N1), A(H1N2) and A(H3N2) önemli zoonotik kökenlerdir (43,44).

Bu virusler enfekte hayvandan doğrudan solunum yolu ile veya kontamine çevreden direk bulaş ile insanları enfekte ederler (43,44).

Hafif üst solunumu yolu enfeksiyonundan ağır pnömoni ve ARDS tablosuna dek değişen klinik ile seyrederek. Virusun tipine bağlı olarak konjunktivit, gastrointestinal bulgular, ansefalit gibi klinik bulgular oluşturabilirler. A(H5) or A(H7N9) avian influenza virusleri ile daha ağır tablo oluşur. Mortalite daha yüksektir (44). Zoonotik influenza virüsleri genellikle insanlar arasında hava yoluyla bulaşmaz veya az bulaşır. Böyle bir yetenek edinmeleri durumunda, yeni bir grip salgını meydana getirebilir.

Zoonotik influenza virüslerinin tanısı moleküler yöntemlerle yapılmaktadır (45).

Tedavide nöraminidaz inhibitörleri (oseltamivir ve zanamivir) ve destek tedavi önerilir (43,44).

Korunmada kişisel koruyucu ekipman kullanımı, el hijyeni ve özel durumlarda antiviral profilaksi önerilir (46).

Leptospirosis

Leptospirosis tropik bölgelerde yaygın olan zoonotik bir hastalıktır ve ılıman bölgelere göre çok daha fazla görülmektedir. Etken Leptospiralar aerobik spiroketlerdir. Sığırlar, kemiriciler, domuzlar gibi hem vahşi hem de evcil hayvanlar hastalığı barındırabilir. İnsan enfeksiyonu tipik olarak kontamine idrar, hayvan dokusu, su veya toprakla temas ettikten sonra ortaya çıkar. Tropik bölgelerde, özellikle kötü yaşam ve sağlık koşullarının olduğu alanlarda morbiditenin yüksek olduğu salgınlar yapar. Daha yüksek yaşam standartları olan bölgelerde ise, sele yol açan yoğun yağış gibi hem insanların hem de hayvanların kirli suya maruz kalma riskinin arttığı zamanlarda salgınlar görülür. Mağaracılık, kano ve tatlı su yüzme gibi eğlence etkinlikleri insanları kirli su kaynaklarına maruz bırakabilir (47,48).

Klinik özellikler değişkendir. Subklinik, kendi kendine sınırlı bir seyir izleyebilir ya da sarılık, böbrek yetmezliği ve ARDS ile komplike olan ciddi ve potansiyel olarak yaşamı tehdit edici hastalıklara ilerleyebilir, rapor edilen mortalite oranları %30'a kadar çıkar (49) ve konjonktival enflamasyon, öksürük, bulantı, kusma ve ishal sık görülür. Multiorgan disfonksiyonu ve ARDS benzeri sendromları olan hastalığın ciddi formları ölümcül olabilir (49). Göğüs radyolojisi bulguları spesifik değildir; genellikle alt loblarda tek taraflı veya iki taraflı olabilen, genellikle alt loblarda nodüler infiltrasyonlar gösterirler (50,51).

Leptospirosis tanısı hem klinik hem de mikrobiyolojiktir, ancak altın standart mikroskopik aglütinasyon testidir (MAT). Leptospira, in vitro olarak kandan, beyin omurilik sıvısından ve enfekte olmuş konakçılardan idrardan izole edilebilir. Ancak,

Leptospira'nın üretimi özel kültür ortamı gerektirdiğinden izole edilmesinin gerekli olması durumunda laboratuvarın bilgilendirilmesi gerekir ve pozitif kültürlerin süresi 1 hafta ile 3 ay arasında sürebilir. Klinisyen leptospirozdan klinik olarak şiddetle şüphelenirse, doksisisiklin veya seftriakson gibi ampirik antibiyotikler başlatılmalıdır. Diyaliz ve kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu da gerekli olabilir. Solunum yetmezliği, PEEP ile mekanik ventilasyon ve yüksek konsantrasyonda oksijen, maksimum havalandırmaya rağmen dirençli hipoksemi için ECMO önerilmektedir. Solunum yoluyla verilen nitrik oksit, desmopresin, aktif faktör VII, aktif protein C ve hemofilterasyon, geleneksel tedavi başarısız olduğunda kullanılabilir (49,50).

KAYNAKLAR

1. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID). Available at: <https://www.cdc.gov/about/leadership/leaders/ncezid.html>. Accessed Feb 25, 2020.
2. Wilson BA, Ho M. *Pasteurella multocida: from zoonosis to cellular microbiology*. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26: 631-55.
3. Drabick JJ, Gasser RA Jr, Saunders NB, Hadfield TL, Rogers LC, Berg BW, et al. *Pasteurella multocida pneumonia in a man with AIDS and nontraumatic feline exposure*. *Chest* 1993; 103: 7-11.
4. Dabo S, Taylor J, Confer A. *Pasteurella multocida and bovine respiratory disease*. *Animal Health Research Reviews* 2007; 8: 129-50.
5. Jang J, Kim SH, Yoo G, Hwang GY, Uh Y, Yoon KJ. *First Case of Pasteurella multocida Pneumonic Bacteremia in Korea*. *Ann Lab Med* 2018; 38: 490-1.
6. Giordano A, Dincman T, Clyburn BE, Steed LL, Rockey DC. *Clinical Features and Outcomes of Pasteurella multocida Infection*. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1285.
7. Perry RD, Fetherston JD. *Yersinia pestis—Etiologic Agent of Plague*. *Clinical Microbiology Reviews* 1997; 10: 35-66.
8. Inglesby TV, Dennis DT, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, et al. *Plague as a biological weapon: medical and public health management*. *Working Group on Civilian Biodefense*. *JAMA* 2000; 283: 2281-90.
9. Sun W, Roland KL, Curtiss R 3rd. *Developing live vaccines against plague*. *J Infect Dev Ctries* 2011; 5: 614-27.
10. Kılıç S, Yeşilyurt M. *Tularemî: Güncel Tedavi Seçeneklerine Genel Bir Bakış*. *Klimik Dergisi* 2011; 24: 2-10.
11. *Tularemî Hastalığının Kontrolü İçin Saha Rehberi*. T.C. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Zoonotik Hastalıklar Daire Başkanlığı, Ankara: 2011.
12. Wilke A. *Tularemî*. *ANKEM Derg* 2006; 20: 222-6.
13. Pal M, Rahman T. *Rhodococcus equi: An emerging zoonotic pathogen* *Annals of Veterinary and Animal Science* 2015. Available at: <http://naturepub.org/index.php/journal/navas>. Accessed Feb 25, 2020.
14. Weinstock DM, Brown AE. *Rhodococcus equi: an emerging pathogen*. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1379-85.
15. Vechi HT, Oliveira ETG, Freitas MR, Rossi F, Britto MHMF, Alves MDM. *Chronic cavity pneumonia*

- monia by *Rhodococcus equi* in a highly prevalent tuberculosis country: a diagnosis challenge. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2018; 60: e74.
16. Bell JH. Anthrax and the Wool Trade. *Am J Public Health* 2002; 92: 754-7.
 17. Turnbull P, editor. *Anthrax in Humans and Animals*. 4th ed. Geneva: World Health Organization; 2008. p. 70-88.
 18. Doğanay M, Eşel D. *Bacillus anthracis* ve diğer *Bacillus* türleri. In: Willke Topcu A, Soyletir G, Doğanay M, editors. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3rd ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. p. 2102-14.
 19. Doğanay M, Yıldız O. Deri ve deri altı dokusunun bakteriyel enfeksiyonları. In: Willke Topcu A, Soyletir G, Doğanay M, eds. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3rd ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. p. 1269-83.
 20. Hendricks KA, Wright ME, Shadomy SV, Bradley JS, Morrow MG, Pavia AT, et al. Centers for disease control and prevention expert panel meetings on prevention and treatment of anthrax in adults. *Emerg Infect Dis* 2014; 20: e130687.
 21. Young EJ. *Brucella species*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, Churchill Livingstone; 2005. p. 2669-74.
 22. Mantur BG, Amarnath SK, Shinde RS. Review of clinical and laboratory features of human brucellosis. *Indian J Med Microbiol* 2007; 25: 88-202.
 23. Pappas G, Bosilkovski M, Akritidis N, Mastora M, Krteva L, Tsianos E. Brucellosis and the respiratory system. *Clin Infect Dis* 2003; 37: e95-9.
 24. Ariza J, Bosilkovski M, Cascio A, Colmenero JD, Corbel MJ, Falagas ME, et al. Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: the Ioannina recommendations. *PLoS Med* 2007; 4: e317.
 25. White NJ. Melioidosis. *Lancet* 2003; 361: 1715-22.
 26. Elliott JH, Anstey NM, Jacups SP, Fisher DA, Currie BJ. Community-acquired pneumonia in northern Australia: low mortality in a tropical region using locally-developed treatment guidelines. *Int J Infect Dis* 2005; 9: 15-20.
 27. Chaowagul W, Simpson AJ, Suputtamongkol Y, Smith MD, Angus BJ, White NJ. A comparison of chloramphenicol, trimethoprim-sulfamethoxazole, and doxycycline with doxycycline alone as maintenance therapy for melioidosis. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 375-80.
 28. Adamkiewicz TV, Berkovitch M, Krishnan C, Polsinelli C, Kermack D, Olivieri NF. Infection due to *Yersinia enterocolitica* in a series of patients with \bar{G} -thalassemia: incidence and predisposing factors. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1362-6.
 29. Bigler RD, Atkins RR, Wing EJ. *Yersinia enterocolitica* Lung Infection. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1529-30.
 30. Cropp AJ, Gaylord SF, Watanakunakorn C. Cavitary Pneumonia Due to *Yersinia enterocolitica* in a Healthy Man. *The American Journal of the Medical Sciences* 1984; 288: 130-2.
 31. Peters CJ. HPS in the Americas. In: Scheld WM, Craig WA, Hughes JM, editors. *Emerging Infections*. 2nd ed. Washington: ASM Press; 1998. p. 17-64.
 32. Ruo SL, Li Y, Tong Z, Ma QR, Luiz ZL, Tang YW, et al. Retrospective and prospective studies of hemorrhagic fever with renal syndrome on rural area, China. *J Infect Dis* 1994; 170: 527-34.
 33. da Silva MV, Vasconcelos MJ, Hidalgo NT, Veiga AP, Canzian M, Marotto PC, et al. Hantavirus pulmonary syndrome. Report of the first three cases in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1997; 39: 231-4.
 34. Toro J, Vega JD, Khan AS, Mills JN, Padula P, Terry W, et al. No outbreak of hantavirus pulmonary syndrome, Chile, 1997. *Emerg Infect Dis* 1998; 4: 687-94.

35. Wells RM, Estani SS, Yadon ZE, Enria D, Padula P, Pini N, et al. An unusual hantavirus outbreak in Southern Argentina: person-to-person transmission. *Emerg Infect Dis* 1997; 3: 171-4.
36. Lee JS. Clinical features of hemorrhagic fever with renal syndrome in Korea. *Kidney Intern* 1991; 40: 88-93.
37. Simpson SQ. Hantavirus pulmonary syndrome. *Heart Lung* 1998; 27: 51-7.
38. Hallin GW, Simpson SQ, Crowell RE. Cardiopulmonary manifestations of the hantavirus pulmonary syndrome. *Crit. Care Med* 1996; 24: 252-8.
39. Bharadwaj M, Nofchissey R, Goade D, Koster F, Hjelle B. Humoral immune responses in the hantavirus cardiopulmonary syndrome. *J Infect Dis* 1999; 180: 43-8.
40. Raoult D, Tissov-Dupont H, Foucault C, Gouvernet J, Fournier PE, Bernit E, et al. Q fever 1985-1998. Clinical and epidemiologic features of 1,383 infections. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 109-23.
41. Fournier PE, Marrie TJ, Raoult D. Diagnosis of Q fever. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1823.
42. Caron F, Meurice JC, Ingrand P, Bourgoin A, Masson P, Roblot P, et al. Acute Q fever pneumonia: a review of 80 hospitalized patients. *Chest* 1998; 114: 808-13.
43. Anderson A, Bijlmer H, Fournier PE, Graves S, Hartzell J, Kersh GJ, et al. Diagnosis and management of Q fever--United States, 2013: recommendations from CDC and the Q Fever Working Group. *MMWR Recomm Rep* 2013; 62: 1-30.
44. American Public Health Association. *Control of Communicable Diseases Manual*. 20th ed. Washington DC: APHA Press; 2015.
45. Li Q, Zhou L, Zhou M, Chen Z, Li F, Wu H, et al. Epidemiology of Human Infections with Avian Influenza A(H7N9) Virus in China. *New England Journal of Medicine* 2014; 370: 520-32.
46. Jonges M, Welkers MRA, Jeeninga RE, Meijer A, Schneeberger P, Fouchier PAM, et al. Emergence of the Virulence-Associated PB2 E627K Substitution in a Fatal Human Case of Highly Pathogenic Avian Influenza Virus A(H7N7) Infection as Determined by Illumina Ultra-Deep Sequencing. *Journal of Virology* 2014; 88: 1694-702.
47. WHO Global Influenza Surveillance Network. *WHO Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza, 2011*. Available at: https://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/manual_diagnosis_surveillance_influenza/en/. Accessed Feb 25, 2020.
48. Agampodi SB, Dahanayaka NJ, Bandaranayaka AK, Perera M, Priyankara S, Weerawansa P, et al. Regional differences of leptospirosis in Sri Lanka: observations from a flood-associated outbreak in 2011. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8: e2626.
49. Morgan J, Bornstein SL, Karpati AM, Bruce M, Bolin CA, Austin CC, Woods CW, Lingappa J, Langkop C, Davis B et al. Leptospirosis Working Group. Outbreak of leptospirosis among triathlon participants and community residents in Springfield, Illinois, 1998. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1593-9.
50. World Health Organization. *Human Leptospirosis: Guidance for Diagnosis, Surveillance and Control*. Geneva: WHO, 2003. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42667>. Accessed Feb 25, 2020.
51. HUMAN LEPTOSPIROSIS: GUIDANCE FOR DIAGNOSIS, SURVEILLANCE AND CONTROL. Available at: [who.int/iris/bitstream/10665/42667/1/WHO_CDS_CSR_EPH_2002.23.pdf](https://www.who.int/iris/bitstream/10665/42667/1/WHO_CDS_CSR_EPH_2002.23.pdf). Accessed Feb 25, 2020.
52. Gulati S, Gulati A. Pulmonary manifestations of leptospirosis. *Lung India* 2012; 29: 347-53.
53. Silverstein C. Pulmonary manifestations of leptospirosis. *Radiology* 1953; 61: 327-34.

Paraziter Akciğer Hastalıkları

Kenan Can Ceylan
Onur Akçay

Amebiyazis

Etken *Entamoeba histolytica*'dir (1). *E. histolytica*, hem barsak hem de ekstraintestinal infeksiyonlarla ilişkilidir. Hem kistler hem de trofozoitler insan dışkısından geçer (2). Amebiyazis, dünya üzerinde ölüme neden olan parazit hastalıkları arasında ikinci sırada yer alır ve endemik bölgelere seyahat eden kişilerde görülen infeksiyonlardan biridir. Hastalık parazitin olgun dört nükleuslu kistleriyle, kontamine olan yiyecek ve içeceklerle bulaşmaktadır (1). İnce barsak son kısımlarında kist açılır ve açığa çıkan trofozoitler kolonda yerleşerek gelişir. Parazitin aktif ve büyüyen evresi trofozoit formudur. Amipler portal yolla karaciğere sonrasında akciğere ulaşır. Ayrıca karaciğerden komşuluk yoluyla direkt toraksa veya lenfatik yayılımla kalp ve diğer dokulara yayılabilir (3). Daha nadiren de aspirasyon olası bulaş yolları arasındadır (1). *E. Histolytica*'nın üç temel virulans faktörü bulunmaktadır; sistein proteinazlar, lektin, ve amebapor. Bunlar amibin hücreye invazyonuna ve yerleşmesine yardımcı olmaktadır (4).

Başlangıçta infeksiyon, kist formunun, hastalıklı yiyecek ve içeceklerle bulaşmasıyla oluşmaktadır. Abse gelişimi karakteristik özelliğidir (5). Pulmoner primer amip protozoa infeksiyonu genellikle nadirdir ve sıklıkla amebik kolit veya amebik karaciğer apsesi ile birlikte görülür (6). Pulmoner tutulum sonrası akciğer grafisinde diyaframda elevasyon ve eşlik eden pleval effüzyon görülebilmektedir. Pleval effüzyon gelişen olguların %50–70'inde ampiyem görülür (7). Karaciğerde yerleşen abse toraks boşluğuna yakın komşuluğu nedeniyle diyaframı geçerek torasik komplikasyonlara neden olabilir (8). Özellikle çocuklarda, hamile ve postpartum kadınlarda hastalık daha ağır seyretmekte olup mortal seyredebilir. Steroid kullanımı, malignite

ve beslenme bozuklukları hastalığın ciddiyetini arttıran risk faktörleridir (9).

Dışkı kültüründe, balgamda, bronşial lavajda ve plevral sıvıda parazitin görülmesi tanı koydurucudur. Klinik ve radyolojik inceleme korelasyonu önemlidir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve ultrasonografi (USG) tanıda yardımcı olur (2,10,11).

Tedavide iki amaç vardır. Birincisi, invaziv hastalığı tedavi etmek, ikincisi ise etkeni vücuttan ve barsaklardan eradike etmektir (9). Metronidazol tercih edilen tedavi yöntemidir. Diloxanide furoate, intestinal Entamoeba kistlerini ortadan kaldırabilir (2).

Leishmaniazis

Etken *Leishmania donovani*, *Leishmania infantum* ve *Leishmania Chagasi*'dir (1). Şark çıbanı veya kala azar olarak da bilinir (2,9,12). Klasik leishmaniazis tablosunda ateş, kilo kaybı, hepatosplenomegali, anemi, lökopeni ve hipergamaglobülinemi görülür (1).

Klinik olarak daha benign olan cilt leishmaniazisinden (Şark Çıbanı), iç organları tutan ve daha agresif olan visseral leishmaniazise kadar geniş bir tutulumu vardır: Kum sinekleri (Tatarcık, Sand flies) aracılığıyla insanlara bulaş olur. Hastalık genellikle retikülo-endotelial sistem hücrelerini enfekte etmektedir ve özellikle dalak ve karaciğerde masif hipertrofiye neden olmaktadır. Kemik iliğini etkileyerek anemi ve lökopeniye neden olabilmektedir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde asit oluşabilir. Öte yandan, *Leishmania* enfeksiyonu hem kronik immün aktivasyonunu hem de lenfosit tükenmesini azaltabilir ve özellikle HIV-1 ile enfekte olmuş kişilerde AIDS'e ilerlemeyi hızlandırabilir (2,9,12).

Leishmania parazitini görerek tanı koymak için kemik iliği, dalak, karaciğer, lenf bezi aspirasyonları yapılabilmektedir veya periferik kan örneğindeki çekirdekli hücreler incelenmektedir (9). *Leishmania* amastigotları pulmoner septa, alveoller ve bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısında tanımlanabilir (2).

Tedavide ilk tercih antimon bileşikleridir. Dirençli hastalarda Pentamin alternatifir fakat yüksek toksisitesi nedeni ile tercih edilmemektedir. Amfoterisin B antimona dirençli olgularda etkili ajan olarak kullanılmaktadır (2,9).

Toksoplazmozis

Etken *Toxoplasma gondii*'dir (2). Kesin konak kedigiller, ara konak insan dahil pek çok omurgalı canlılardır. Kedi dışkısı ile atılan ookistler insanlara en sık kontamine eller, su ve gıdaların alınmasıyla, enfekte etlerin çiğ veya az pişmiş olarak tüketilmesi ile bulaşır. İmmün sistemi baskılayan enfeksiyonlarda, organ nakli alıcılarında toksoplazmoz görülme sıklığı artmıştır (1).

Enfekte kedilerden insanlara bulaşma sonrası gelişen paraziter bir hastalıktır. Doğada Ookist, kist ve taşızoit olarak üç formda bulunmaktadır. Enfekte kedilerde oluşan ookistler dış ortama atılır ve bir-beş gün içinde matür hale gelip bulaşıcılığı sağlar. Kontamine yiyecek ve içecekler ile veya yakın temas sonrası sindirim kanalından alınmasıyla insanlara bulaşma olur (9,13). İnsandan insana plasenta veya transplantasyon yoluyla da bulaşabilir (9,14). *T. gondii*'nin infektif olan şekilleri barsak lümeninde serbest hale geçer ve barsak epiteli hücrelerine girer, trofozoit şekle döner, çoğalırlar, mezenter lenf nodlarına, kan ve lenf yoluyla diğer organ ve dokulara yayılırlar (9,14).

Toksoplazma, bağışıklığı sağlam kişilerde genellikle semptomsuz seyrederken, immünitesi zayıflamış hastalarda ve gebelerde ağır klinik tablolara neden olmaktadır (9). Konjenital toksoplazmoz, hamilelikten 6-8 hafta önce annenin enfekte olması veya hamileliği süresinde enfekte olması sonucunda bebeklerde gelişen durumdur (15). Sıklıkla tutulan organlar sırasıyla beyin (%76), kalp (%38) ve akciğerdir (%23) (16,17).

Akciğer yerleşimi diğer hücresel bağışıklık yetmezliği sonrası görülebilen infeksiyonlarla birlikte olabilir. Bulgu olarak pnömoniye özgü nonspesifik bulgularla karşımıza çıkabilmektedir (18). Toksoplazma pnömonisi özellikle AIDS'lilerde %14'lük bir oranla sık karşılaşılan bir durumdur (9). Hastalarda genellikle uzamış ateş, öksürük, dispne görülür ve direk akciğer grafilerinde her iki akciğerde yaygın interstisyel pnömoni, diffüz alveolar hasar, plevral efüzyon veya nekrotizan pnömoni görünümü saptanır. Bu olgularda mortalite %35'den yüksek olup, toksoplazmik pnömoni teşhisi konmuş olguların %50'sinde akciğer dışı toksoplazmoz bulunabilir (9). Tanı balgam, bronşial lavaj ve kandan *T. Gondii* izolasyonu ve serolojik çalışmalar ile konur. Taşızoitlerin balgam ve lavajda görülmesi pulmoner toxoplasmosis için tanı koydurucudur (19). Mediastinal lenf bezlerinin tutulumu nadiren belirtilmiştir (9).

Tedavide primetamin ve sulfadiazin kombinasyonu bilinen en etkili tedavi protokolüdür (9,18). Tedavi sırasında kemik iliği baskılanması olasılığı bulunduğuundan folik asit desteği 10 mg/gün olarak önerilmektedir (18). Klindamisin, spiramisin, trimetoprim-sülfametoksazol, azitromisin, klaritromisin, atavokuone, dapsone ve doksisiklin kullanılan diğer tedavi tercihleridir (9,14,15). Profilaktik tedavi olarak primetamin 25 mg/gün/altı hafta kullanılması önerilmektedir (15).

Şistosomiyazis

İnsanda hastalığa neden olan etkenleri *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma japonicum*, *Schistosoma haematobium*, *Schistosoma intercalatum*, *Schistosoma mekongi*

gi'dir (2,20). Schistosome yumurtaları dışkıdan (*S.japonicum* ve *S.mansoni*) veya idrarda (*S.hematobium*) geçirilir (21). Son konakları insandır. Ara konakları yumuşakçalardır (9). Dışkı ya da idrarla dış ortama atılan yumurtalardan çıkan larvalar ara konaklarda gelişimlerini tamamlayıp, suya giren insanların deri ve mukozalarını delerek vücuda girer. Lenfatik veya venöz yolla karaciğer-akciğer göçünden sonra, kalbe ve arter sistemine girerler. Erişkinler türe özgü mezenterik ven ve arterlere yerleşirler ve bunlar arasında sadece mezenter artere girenler gelişimini sürdürür (1,9,21,22).

Pulmoner schistosomiasis klinik olarak akut veya kronik formda mevcut olabilir (21). "Katayama sendromu" veya "Toxemic Schistosomiasis" olarak adlandırılan akut bulgular cilt penetrasyonundan üç ila sekiz hafta sonra gelişebilir (2,20). Akut formda kuru öksürük, hırıltılı nefes, nefes darlığı, üşüme, ateş, baş ağrısı, halsizlik, kilo kaybı, karın ağrısı, ishal, ürtiker, belirgin eozinofili, artralji, miyalji olabilir (2,20). İmmün sistemi baskılanmış hastalarda göğüs röntgeninde veya toraks BT'de sınırları belirsiz 2–15 mm arasında nodüller veya buzlu cam görünümü izlenebilir (20,23). Pulmoner tutulumun özellikle immün sistemi baskılanmış hastalarda ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (21).

Akciğerlerde yumurtaların toplanmasıyla yumurtalar damarları tıkayabilir ve emboli görülebilir. *Schistosoma* granülleri görülür. Bunların sonucunda kronik bronşit, bronşiektazi, astım belirtileri ve amfizematöz değişiklikler ortaya çıkabilir (9,24).

Hastaların, özellikle endemik bölgelere yaptıkları seyahatte tatlı suya maruz kalmasına ilişkin öyküsü, tanıyı elde etmek için en önemli ipucudur (21). Kronik pulmoner schistosomiasis'in klinik özellikleri üç gruba ayrılabilir: 1) Pulmoner hipertansiyonlu veya granülom oluşumlu; 2) Pulmoner hipertansiyonlu granülom; 3) Pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale ile granülom oluşumu (21). *S.hematobium* veya *S.japonicum*, *S.mansoni*'ye göre çok daha az kor pulmonaleye neden olur (21,25).

Kronik formda, hafif lökositozlu periferik kanda eozinofili, IgE düzeyleri ve anormal karaciğer fonksiyon testi bildirilmiştir (21). Kronik schistosomiasis tanısı, dışkı veya idrardaki yumurtaların doğrudan mikroskopi veya rektal / mesane biyopsisi ile tanımlanmasına dayanır (2). Göğüs röntgenografisinde sağ ventrikülün genişlemesi, pulmoner arterlerin ve gövdenin dilatasyonu ile pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonaleyi belirten interlobar dallarının genişlemesi gösterilmiştir (2). Bronkoskopik inceleme ve doku biyopsisinin, elde edilen dokunun az miktarda olması ve granülomların sporadik dağılımı nedeniyle faydalı olması olası değildir (21). Açık akciğer biyopsisi bazı olgu sunumlarında tanı konulduğunu göstermiştir fakat protokol olarak kabul edilmemelidir (2,21). Balgamda PCR testi umut verici sonuçlar verirken, parazit yumurtaları için balgam incelemesinde düşük verim vardır (2,21).

Hem akut hem kronik formda en etkili ilaç praziquanteldir (2,9,21).

Askariyazis

Etken *Ascaris lumbricoides*'dir. En sık görülen intestinal helmintik enfeksiyondur (2). Esas konakçısı insanlardır (9). Helmint, insanlara kontamine topraklardaki embriyonlu yumurtaların fekal-oral yolla alınması sonrası bulaşır. Bu yumurtalar mide ve duodenumda açılır ve larvalar aktif olarak intestinal duvara penetre olurlar. Hepatik portal dolaşım aracılığıyla sağ kalbe taşınırlar. Akciğer kapillerlerine, alveollere, bronşlara, trakeaya ve sonunda farinkse varırlar ve oradan yutulurlar. Yutulan yumurtalar yeniden barsaklara geri döner, erişkin, formu oluşur. Bunun için geçen süre yaklaşık 8–12 haftadır (9,26).

Askariyazis akut ve kronik seyirlidir. Akut form, larvaların akciğer göçü sırasında allerjik reaksiyonlara bağlı olarak veya erişkin parazitlerin neden olduğu komplikasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır (1).

Pulmoner belirtiler larvanın akciğere penetrasyonu ve orofarenkse ilerleyişi sırasında ortaya çıkan pulmoner eozinofilik infiltrasyonla beraber görülen tabloya aittir. Genellikle astmatik tipte olan dispne, kuru veya prodüktif öksürük, hışıltılı solunum (wheezing) veya kaba raller, orta dereceli ateş, geçici eozinofili, viral pnömoniyi düşündüren yaygın akciğer infiltrasyonları vardır. İki günde bir yer değiştiren ve 3–14 gün içinde iyileşen, periferik eozinofili ile birlikte görülen bu geçici akciğer infiltrasyon tablosu görülür. Bu tabloya Löffler sendromu denilmektedir. *Ascaris*, Loeffler sendromunun en sık nedenidir (1,9,27). Bu tablo 2–3 haftada düzelir. Balgamda larva varlığında, eozinofillerle beraber sık olmasa da Charcot-Leyden kristalleri görülebilir (28,29).

Askariyazis şüphesinde dışkıda yumurta aranmalıdır. Enfeksiyonun erken evrelerinde *Ascaris* pnömonisinden şüphelenilirse, tanı balgamda veya gastrik yıkama suyunda larvaların görülmesiyle konulabilmektedir. Balgamda ayrıca eozinofili ve Charcot-Leyden kristalleri görülebilmektedir. Larval göç ve erişkinlere yönelik olarak, radyolojik görüntüleme yöntemlerinden de yararlanır. Erişkin parazit bulunduğu lokalizasyona göre bazen direk grafilerle, kontrastlı grafilerle, USG ve BT ile gösterilebilir (1,9).

Eşlik eden yakınmaların tedavisi yapılmalı, özellikle bronkospazm için uygun tedavi verilmelidir. Eozinofilik pnömoni gelişen vakalar için kortikosteroidler tedavi seçeneğidir. Tedavide, mebendazol günde iki kez 100 mg, 3 gün veya 500 mg tek doz; pirantel pamoat tek doz, 11 mg/kg, maksimum 1 gr veya albendazol 400 mg, tek doz olacak şekilde kullanılır. İvermektin öneren yayınlar da mevcuttur (30). Tedavide amaç migrasyona ve barsak obstruksiyonu gibi gelişebilecek komplikasyonlara engel olmaktır. Obstrüksiyona yol açan durumlarda medikal tedaviye rağmen açılma olmaması durumunda cerrahi veya endoskopik yaklaşımda bulunmak gerekebilir (1,9,31).

Kancalı Kurt Infeksiyonları

Vücutlarının ön kısmı kanca şeklinde büküldüğü için Kancalı kurt adı verilen bu nematodların büyük kısmı insanları ve hayvanları enfekte ederler. *Ancylostoma duodenale* ve *Necator americanus* yalnızca insanları enfekte eden türlerdir (9). Dışkıyla dış ortama atılan yumurtalardan çıkan larvalar infektif özellik kazandıktan sonra deriyi delerek vücuda girip, venöz yolla karaciğer-akciğer göçünü tamamlarken gelişir. Oral yoldan da vücuda girebilir. *Ascariste* olduğu gibi akciğerlerden alveol, bronşiyal yol sonrası bronşlar aracılığıyla orofarenkse ulaşan larvalar yutularak barsaklarda iki ay içinde erişkin hale gelir (1,32).

Larvanın deriye girdiği giriş yerinde kaşınma, eritem, ürtiker, ödem ve püstül görülebilir. Larvaların göçü sırasında öksürük, kanlı balgamla birlikte soğuk algınlığını ya da pnömoniye, bazen de anjini taklit eden bir tablo saptanabilir. Eozinofili gelişmesiyle Loeffler Sendromuna neden olabilir. Epigastriumda ağrı, ishal, bulantı, kusma olur. Erişkin parazitin tutunduğu barsak duvarından lümeneye kronik kanama sonucu demir eksikliği anemisi, periferik kanda eozinofili görülebilir. Erişkinlerde neden olduğu anemi, çarpıntı ve solunum güçlüğü gibi yakınmalara yol açmaktadır. Şiddetli infeksiyonlarda aneminin derinliğine bağlı olarak kardiyomegali ve konjestif kalp yetmezliği görülebilir. Kesin tanı dışkıda yumurtaların görülmesi ile konur (1,9,33).

Tedavi *ascaris* tedavisi ile aynıdır. Tedavide ilk seçilecek ilaç mebendazol olup, diğer seçilecek ilaçlar pirantel pamoate ve albendazol'dür. Ivermektin de kullanılabilir. Ayrıca anemiyi düzeltmeye yönelik kan replasmanı veya demir preparatları kullanılabilir (1,9,21).

Viseral Larva Migrans

Visseral larva migransın etkeni, köpek paraziti olan *Toxocara canis* ve daha az sıklıkla, kedi paraziti olan *Toxocara cati*'dir. İnsanlar rastlantısal konaklardır. Ağız yoluyla alınan yumurtalardan çıkan larvalar, barsak duvarını delerek çeşitli organ ve dokulara (karaciğer, akciğerler, kalp, beyin, kaslar ve gözler) taşınır (1,9). *Toxocara* larvaları bu dokularda granülomlar oluşturur. Karaciğerde büyüme, lenf bezlerinde şişme görülür (9).

İnsanlarda genellikle asemptomatiktir. Akciğer bulguları da hastalık için çok tipik değildir. Larvaya karşı gelişen alerji akciğer infiltrasyonuna yol açar. Akciğer grafisinde lokalize yamalı infiltrasyonlar görülse de, Hastalığın tanısında toraks BT önemlidir. Nodüllerin sıklıkla subplevral alanda olduğu ve yer değiştirdiği gözlenmiştir (1,30).

İnsan kesin konakçı olmadığı için dışkıda toksokara yumurtası veya larvası tanımlanamaz. Doku ve lenf bezi biyopsilerinde granülomlu lezyonların görülmesi diagnostiktir. Larvalara özgü ELISA testleri yapılabilir (1,9,30).

Tedavide, dietilkarbamazin, mebendazol, albendazol veya tiabendazol kullanılır. Mebendazol veya albendazol ile birlikte, antiinflamatuvar ajanlar kullanılması önerilmektedir (1,9,30).

Kriptosporidiaz

Etken, *Cyrtosporidium parvum*'dur. Çocukluk çağlarında sık görüldüğü ve hastalığın insanlara bulaşmasında evcil ve besi hayvanlarının önemli rol oynadığı bilinmektedir. Hastalık ookistlerin fekal-oral yolla alımıyla bulaşır. Ayrıca yüzme havuzları ve enfekte tarımsal ürünler kontaminasyonda rol oynamaktadır. Uygun konak tarafından alınan ookistlerden çıkan sporozoitler gastrointestinal veya solunum sistemi epitel hücrelerini istila eder. Otoinfeksiyonun da tanımlandığı bu hastalık ayrıca konjunktiva, solunum sistemi, safra kesesi, lenf bezleri, testisler, overler, uterus ve vajina gibi pek çok organda infeksiyona yol açabilir. Özellikle su kaynaklı epidemileri tüm dünyada sık görülmektedir. Klora dirençlidir (1,9).

AIDS hastalarında barsak haricinde safra yolları, pankreas, akciğer ve orta kulak tutulumu sık görülür. Öksürük, krup, hırıltı ve nefes darlığı yakınmaları görülebileceği gibi asemptomatik de olabilmektedir. AIDS'lilerde inatçı öksürük ve dispne tipiktir (1,9,34).

Respiratuvar sistem tutulumunda bilateral infiltrasyonlar ve yaygın dispne atakları görülür (35). Etken balgam, BAL materyali, trakeal aspirasyon veya akciğer biyopsisi ile alınan alveoler eksüdatedan izole edilir. Bu hastalarda sıklıkla CMV, P. jirovecii ve Mycobacterium eşlik eder (1).

Bilinen etkin bir tedavi yoktur. Akciğer kriptosporidiaz olgularının prognozu genellikle kötüdür. Spiramisin, azitromisin kullanılır. Sıvı ve elektrolit dengesi iyi izlenmeli ve açıklar yerine konulmalıdır (1,9,36).

Paragonomiyazis

Akciğerin yassı kurt hastalığı olarak bilinir. İnsanlarda infeksiyon, beslenme alışkanlıklarına bağlıdır. Özellikle enfekte larvalar içeren yengeç ve karides gibi deniz ürünlerinin pişirilmeden yenmesiyle bulaşır. Etken *Paragonimus westermani*'dir. Sindirim sistemine giren metaserkaryalar, intestinal duvara penetre olarak abdominal kaviteye girer ve abdomen kasları içinde yerleşir. Parazit buradan diyaframa

doğru ilerler ve pulmoner doku içine yerleşirler. Parazit akciğer dokusu içinde uzun yıllar yaşayabilir. Pulmoner parankim dokusu içinde parazite karşı fibröz kapsül dokusu gelişir. Kapsül içinde olgunlaşan parazit, yassı solucanlar haline gelir ve sıklıkla bronşioyole açılır. Plevral boşlukta bulunan solucanlar plöreziye sebep olur (37–39).

Pulmoner paragonimiyazis, başlangıçta paslı kahverengi veya kan lekeli balgam veya tekrarlayan hemoptizi, göğüs ağrısı, ateş, göğüste sıkışma, öksürük solunum zorluğu, hafif plevral efüzyon, bronşektazi, pnömoni ile kendini gösterir (37,40).

Akciğer grafisinde infiltrasyonlar, kistik lezyon, kaviter lezyon, tek veya multipl nodül, plevral kalınlaşma, pnömotoraks, plevral efüzyon izlenebilir. Kaviter lezyonların abse, tüberküloz, mantar infeksiyonları ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Tanı, toraks BT ile desteklenir (37,41–43). Paraziter yumurtalar balgam örneklerinde, BAL sıvısında veya akciğer biyopsi örneklerinde gösterilebilir. Hastaların %54'ünde endobronşiyal lezyon gelişebilir (44).

Praziquantel ilk seçenek ilaçtır. Ayrıca triklabendazol, niklofolan, ve bithinol kullanılabilir (2,45). Pulmoner tutulumlarda medikal tedaviye yanıt alınamamışsa girişim gerekebilir. Paragonimus infeksiyonlarının pulmoner tutulumu, pnömotoraks, plevral efüzyon, ampiyem ya da perikardiyal efüzyon kliniği ile karşımıza çıkabilir. En önemli komplikasyon ampiyemdir. Bu durumlarda genel tedavi prensipleri geçerlidir. Kronik ampiyem vakalarında kalınlaşmış plevral yüzeylerin çıkarılması ve akciğerin ekspansasyonunun sağlanabilmesi için dekortikasyon gerekebilir (45).

Trişinelozis

Etken *Trichinella spiralis*'tir. Bu parazit çığ domuz eti yiyen insanlarda görülmektedir. *T. spiralis*'in erişkini barsaklarda, larvaları ise kaslar başta olmak üzere organlarda yerleşir. Larvalar damarlar yolu ile veya dokular arasından geçerek çizgili kasların içine girerler. Parazitin vücuda yayılması ile pnömoni ve bronşit gibi akciğer bozuklukları gelişebilir. Klinik pulmoner özellikler öksürük, dispne ve göğüs röntgenografisinde pulmoner yamalı infiltrasyonları içerir. Diyafragma ve yardımcı solunum kaslarının tutulumu ile dispne gelişir. Kalp tutulumunda endokardit, tromboz ve aritmiye sebep olabilir (2,9,46).

Kas biyopsisinde larvaların gösterilmesi ve ELİSA yöntemleri ile teşhis konulur. Tedavide mebendazol, alternatif olarak albendazol tercih edilir. Semptomatik tedavi olarak analjezik ve kortikosteroidler verilebilir (2,21,47).

Strongiloidiyaz

Etken *Strongyloides stercoralis*'tir. Yaygın olarak tropikal ve subtropikal bölgelerde bulunur. Yaşam siklusu kancalı kurtlarla aynıdır. Genellikle asemptomatiktir. Semptomlar varsa, genellikle gastrointestinal sisteme aittir. Abdominal ağrı, distansiyon, diyare ve kabızlık görülmektedir. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda ağır seyretmekte, özellikle otoinfeksiyon ile, akciğerler ve diğer dokularda çok sayıda larva yerleşmektedir. Filariform larvaların akciğerlerden geçişi sırasında bronkopnömoni ve alveoler kanamalar görülebilir. Hışıltılı solunum, dispne ve kanlı balgam meydana gelmektedir. Bu patolojik akciğer bulguları sekonder bakteriyel infeksiyonlarla ağırlaşabilir (1,21,30).

Dışkı ya da duodenum sıvısı incelenmesi sırasında larvaların saptanmasıyla tanı konmaktadır. Yaygın strongiloidiyazı olan hastalarda, balgamda larva görülebilmektedir. Göğüs radyografisinde yama tarzında infiltrasyonlar, difüz interstisyel pnömoni ve bronkopnömoni saptanabilmektedir (1,21,30).

Tedavide ivermektin veya tiabendazol kullanılır (1,48).

Malarya

Malaryanın 4 etkeni vardır: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium vivax* ve *Plasmodium ovale*. *Plasmodium*ların protozoası sıtmaya neden olur ve enfekte olmuş dişi anofel cinsi sivrisinek aracılığı ile insanlara bulaştırılır (49).

Komplike olmayan sıtma hastalarında sıtma nöbetleri 6–10 saat sürer ve 2–3 günde bir tekrarlar. Yaygın olarak, genel halsizlik, ateş, üşüme, baş ağrısı, vücut ağrıları, bulantı ve kusma, yüksek ateş, terleme şikayetleri görülür. Zayıflama, artan solunum hızı, hafif sarılık, hepatomegali ve splenomegali eşlik edebilir. Ciddi sıtma hastalarında, klinik belirtiler arasında serebral sıtma (anormal davranış, bilinç bozukluğu, nöbetler, koma veya diğer nörolojik anormallikler), hemoliz nedeniyle ciddi anemi, hemoliz nedeniyle hemoglobinüri, akut böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom gelişebilir (2). Şiddetli *falciparum* sıtmasında, akciğer grafisinde yaygın interstisyel ödem, pulmoner ödem, plevral efüzyon ve lobar konsolidasyon görülebilir (50). Sıtmaya bağlı akut akciğer hasarı ve erişkin solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) patogenezi hakkında çok az bilgi vardır (51). Komplike olmayan sıtmanın akciğer bulguları, bozulmuş alveoler ventilasyon, düşük gaz değişimi ve artmış pulmoner fagositik aktivite gibi akciğer fonksiyonlarının subklinik bozulmasını içerebilir (51,52).

Sıtmada tanı mikrobiyolojik inceleme ile konulur. Kalın damla ve ince yayma tanıda gold standarttır. Tedavide klorokin tercih edilir (2,30).

Tropikal Pulmoner Eozinofili ile İlişkili Filarial Parazitler

Bu sendrom, insan filaryal parazitlerine, *Wuchereria bancrofti* ve *Brugia malayi*'ye karşı immünolojik aşırı duyarlılıktan kaynaklanmaktadır (53).

Klinik bulgular masif kan eozinofilisi ile birlikte öksürük, ateş, göğüs ağrısı ve vücut ağırlığı kaybıdır. Akciğer grafisinde her iki akciğeri tutan tüberküloz benzeri milier infiltrasyonlar görülebilir. Ayrıca hiler bölgede vasküler yapılar belirginleşebilir (2). Bilgisayarlı tomografi taramasında yapılan bazı önceki çalışmalarda hava hapsi, mediastinal lenfadenopati, kalsifikasyon ve bronşektazi saptanmıştır (54).

Dirofilaria immitis antijenleriyle intradermal cilt testlerine pozitif reaksiyonu hemen gösterdiği gösterilmiştir. *W.bancrofti*'nin anatomik özellikleri olan mikrofilar, Tropikal pulmoner eozinofilili (TPE) hastaların akciğerlerinde, karaciğerlerinde ve lenf bezlerinde gösterilebilir, ancak nadiren kanda tanımlanır. TPE'de, filarial spesifik IgG ve IgE konsantrasyon artışı gözlemlendi (2).

Dietilkarbamazin sitrat ile 6–14 günlük tedavinin ardından röntgenolojik iyileşme ve filaryal spesifik IgG ve IgE seviyelerinde belirgin bir azalma izlenir (2).

Dirofilariasis

Orta yaş yetişkinlerin bir hastalığı olan insan pulmoner dirofilariasis, esas olarak, *Dirofilaria immitis*'in olgunlaşmamış fiyasiyal nematodlarından kaynaklanmaktadır (2,55). Genellikle evcil köpeklerden ve diğer etçil hayvanlardan insanlara bulaşır (56).

Akciğerde sıklıkla sağ alt lobda izlenir (57). Akciğer grafisinde <3 cm tek veya çoklu nodül şeklinde görülebilir (2). Hastaların en az %50'si asemptomatik olmakla birlikte, klinik bulguları ateş, üşüme, göğüs ağrısı, hemoptizi olabilir (2). Serolojik testler, balgam sitolojik analizi, bronşiyal yıkama ve transtorasik iğne biyopsisinin kesin tanı için özgüllüğü düşüktür (2). Kesin histopatolojik tanı, video yardımcı torakoskopi ile yapılan wedge biyopsi ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemleri ile konulur (58,59).

Spesifik bir medikal tedavi olmadan pulmoner nodülün wedge rezeksiyonu genellikle küratiftir (60).

Domuz Tenyası

Etken *Taenia solium*'dur. Sistiserkosis, bir domuz tenyası olan *T.solium*'un larva evresi ile enfeksiyondur. Bağırsakta yetişkin paraziti barındıran hastalarda *T.solium* yumurtaları ile kontamine yiyecek ve fekal-oral bulaş ile insanlar enfekte olur. Bu

parazit, karmaşık iki konaklı bir yaşam döngüsüne sahiptir. Yetişkin tenyası, insanların ince barsağında (kesin konakçı) bulunur ve larva formları, iskelet kaslarında ve domuzun beyrinde (ara konakçı) bulunur. Yumurtalarda bulunan embriyolar bağırsak mukozasına nüfuz eder ve daha sonra hepatoportal sistem tarafından taşınır ve vücudun dokuları ve organları boyunca yayılır (61).

Lokalizasyonuna göre semptomlara neden olurlar. Santral sinir sistemi dışında parazit istilasına sahip hastalarda klinik semptomlar minimum veya yoktur. Pulmoner tutulum çok az sayıda raporda tanımlanmıştır ve genellikle asemptomatiktir (9,61,62). Tanı genellikle Sistiserkozis selüloza adı verilen lezyonların cerrahi olarak çıkarılması ve mikroskopik olarak skoleksin incelenmesi ile konulur (9).

Praziquantel ve albendazol, kist üzerine etkilidir fakat kistlerin ölümünden kaynaklanan ciddi enflamatuvar reaksiyonlara neden olabilir. Lezyonlar cerrahi olarak çıkartılabilir (9,61,62).

Kist Hidatik

Kist hidatik hastalığı hayvancılığın yaygın olduğu bölgelerde daha çok olmak üzere Dünyanın her yerinde görülebilen ve sıklıkla Karaciğer ve akciğerde yerleşim gösteren, önemli ölçüde bir sağlık sorunu ve ekonomik kayıplara neden olan paraziter bir hastalıktır (9).

Echinococcus granulosus ve Echinococcus multilocularis insanda hastalığa neden olurken, Echinococcus vogeli ve Echinococcus oligartus insanda nadiren hastalığa sebep olur. Köpek, kurt, çakal gibi etoburlar ana konak iken sığır, koyun, insan ara konaktır. Bulaşma genellikle enfekte köpek, tilki, kurt, çakal gibi et yiyen hayvanlarla olur. İnsanlara bulaş çiğ sebze ve meyvelerin yenilmesi ile-fekal oral yolla-, direkt bulaş, solunum yolu veya cilt yoluyla olabilir (1,9,63,64).

Oral yol ile alınan ekinokok yumurtaları mide asidi engelini geçer ve duodenumda parçalanır. Serbest hale geçen embriyo çengelleri ile barsak duvarına tutunur. Oradan kan damarlarına geçer ve portal ven yolu ile karaciğere ulaşır. Bu nedenle en sık yerleşim yeri karaciğerdir. Karaciğerde tutunamayan embriyolar akciğere geçer, ardından sistemik dolaşım ile tüm vücuda yayılabilir. Yerleştiği organda kist hidatik gelişir. Çocuklarda erişkinin aksine en sık yerleşim yeri akciğerdir. Alt loblar daha sık tutulur. Sağ akciğer daha fazla tutulur. Akciğere hematojen, lenfatik, transdiyafragmatik veya inhalasyon yolu ile bulaşır (1,9,63,65,66).

Kistin büyümesi genelde yavaştır. Hastalar çoğunlukla asemptomatiktir. Semptomlar yerleştiği bölge ve yaptıkları basıya bağlıdır. Öksürük, göğüs ağrısı ve hemoptizi olabilir. Kist sıvısının veya membranların ekspektorasyonu tanısaldır ve kis-

tin perfore olduğunu gösterir. Bu durum anafilaksiye ve ölüme sebep olabilir. Kist plevraya rüptüre olursa pnömotoraks, plevral efüzyon, ampiyem gelişebilir (1,9,30).

Akciğer kist hidatidinde hastanın anamnezinde rüptüre bağlı kist membranı ve kaya suyu çıkarma öyküsü diagnostiktir. Tanı için rutin laboratuvar incelemelerinin fazla önemi yoktur. Kanda eozinofili hastaların %25'inde görülmektedir ve tanısız değildir. Cerrahiyle veya aspirasyonla alınan kist sıvısının incelemesinde parazitin germinatif membranının, kız kistlerinin görülmesi diagnostiktir. Kist hidatidinin tanısında kullanılan serolojik testler: Casoni cilt testi ve Weinberg kompleman fiksasyon testleri olup günümüzde çok kullanılmayan testlerdir. Serolojik testlerin duyarlılığı %50–60'tır. Dolaşımdaki antikörlerin saptanması E. granulosus antijenlerinin saptanmasına göre daha duyarlıdır. ELISA, indirect hemagütinasyon antibody assay, latex aglütinasyon testi, ve immüno blot testleri de kullanılan immüno lojik yöntemlerdir (1,9,67,68).

Radyolojik yöntemler tanıda yol göstericidir. Akciğer grafisinde yuvarlak kistin derin inhlyasyon ile oval duruma geçmesine Escudero-Nemerow belirtisi denir. Bronkovasküler yapıların baskıya uğraması sonucu çentikleşme izlenebilir (notch sign). Perikist ve kistik membran arasına hava girmesi hilal arazi görünümünü oluşturur ve bu görünüme menisküs belirtisi denir. Özgün bir radyolojik bulgu olup kistin patlamak üzere olduğunu işaretidir. Kist vezikülünün içine hava girdiğinde çift kubbe işareti ortaya çıkar. Membran rüptüründen sonra periveziküler alana ve kist boşluğuna hava girmesi ile kistin içindeki sıvı yer değiştirir ve buna nilüfer belirtisi denir. Bilgisayarlı tomografi (BT), hidatik kist değerlendirilmesinde ve gelişen komplikasyonların belirlenmesinde direkt radyografiye göre daha üstündür. Toraks BT'de mühür yüzüğü bulgusu, yılan bulgusu ve ters hilal işareti pulmoner kist hidatik için tanımlayıcı olarak gösterilmiştir. Manyetik rezonansın toraks BT'ye üstünlüğü yoktur. Karaciğer kistleri açısından batın USG ile değerlendirilmelidir (1,9,30,69).

En etkili tedavi kistin cerrahi ile çıkarılmasıdır (enükleasyon, kistektomi, perikistektomi, kistotomi+kapitonaj, wedge rezeksiyon). Cerrahi yaklaşımdaki amaç hastalığın membranı ile birlikte total eksizyonu ve maksimum parankim korumadır. Lobektomi, lobun %50'sinden fazlasının harap olduğu durumlarda önerilir. Bilateral kistlerde de cerrahi uygulanabilir, yaklaşım aşamalı bilateral veya mediyan sternotomi ile olmaktadır. Taraf seçimi için daha büyük olan veya daha fazla kistin olduğu taraftan başlanmalıdır. Komplike olmayan küçük kistlerde, çok fazla sayıda kist bulunması halinde, cerrahi tedaviyi tolere edemeyecek hastalarda ve operasyonu kabul etmeyen olgularda medikal tedavi uygulanır. Albendazol kullanılır. Alternatif olarak mebendazol verilebilir. Yaygın ve yayılım riski yüksek hastalarda praziquantel tercih edilebilir. Preoperatif medikal tedavi verilmesi komplikasyonları arttırması ve cerrahi girişimi güçleştirmesi nedeniyle önerilmemektedir. Cerrahi sonrası, albendazol için en az 1 ay, mebendazol için en az 3 ay kullanılması önerilmektedir (1,2,9,69).

KAYNAKLAR

1. Uysal A, Gürüz Y, Köktürk O, Yüksel M, Çağırıcı U, Topçu S et al. Türk Toraks Derneği paraziter akciğer hastalıkları tanı ve tedavi uzlaşma raporu. *Turk Thorac J* 2009; 10: 3-12.
2. Cheepsattayakorn A, Cheepsattayakorn R. Parasitic pneumonia and lung involvement. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 874021.
3. Badalamenti S, Jameson JE, Reddy KR. Amebiasis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 1999; 2: 97-103.
4. Tanyüksel M, Tachibana H, Petri WA Jr. Amebiasis. An emerging disease. In: Scheld WM, Craig WA, Hughes JM, editors. *Emerging Infections*. 5th ed. Washington DC: ASM Press; 2001. p. 197-212.
5. Goessling W, Chung RT. Amebic liver abscess. *Curr Treat Option Gastroenterol* 2002; 5: 443-9.
6. Zhu H, Min X, Li S, Feng M, Zhang G, Yi X. Amebic lung abscess with coexisting lung adenocarcinoma: A unusual case of amebiasis. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 8251-4.
7. Lyche KD, Jensen WA, Kirsch CM, Yenokida GG, Maltz GS, Knauer CM. Pleuropulmonary manifestations of hepatic amebiasis. *West J Med* 1990; 153: 275-8.
8. Horo K, N'gom A, Aké C, Kouassi BA, Godé VC, Ahui BJ, et al. Remarkable evolution of hepatic, pleural and pulmonary amoebiasis: a case report. [Article in French] *Rev Mal Respir* 2009; 26: 547-51.
9. Metin B, Dumanlı A, Arıbaş ET. Mediastenin ve akciğerin paraziter hastalıkları. *Türkiye Klinikleri J Thor Surg-Special Topics* 2016; 7: 46-54.
10. Mortelé KJ, Segatto E, Ros PR. The infected liver: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2004; 24: 937-55.
11. Shamsuzzaman SM, Hashiguchi Y. Thoracic Amebiasis. *Clin Chest Med* 2002; 23: 479-92.
12. Samson VE, Brown WR. Pneumatosis cystoides intestinalis in AIDS-associated cryptosporidiosis. More than an incidental finding? *J Clin Gastroenterol* 1996; 22: 311-2.
13. Elmore SA, Jones JL, Conrad PA, Patton S, Lindsay DS, Dubey JP. *Toxoplasma gondii*: epidemiology, feline clinical aspects, and prevention. *Trends Parasitol* 2010; 26: 190-6.
14. Boothroyd JC, Grigg Me. Population biology of *Toxoplasma Gondii* and its relevance to human infection: Do different strains cause different disease? *Curr Opin Microbiol* 2002; 5: 438-42.
15. Proctor EM. Laboratory diagnosis of amebiasis. *Clin Lab Med* 1991; 11: 829-59.
16. Fishman AP, Elias JA, editors. *Fishman's Pulmonary Disease and Disorders*. New York: McGraw-Hill Book Company; 1998.
17. Gutierrez Y. *Diagnostic pathology of parasitic infections with clinical correlations*. London: Lea & Febiger, Philadelphia; 1990.
18. Leal FE, Cavazzana CL, de Andrade HF Jr, Galisteo AJ Jr, de Mendonça JS, Kallas EG. *Toxoplasma gondii* pneumonia in immunocompetent subjects: case report and review. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 62-6.
19. Contini C. Clinical and diagnostic management of toxoplasmosis in the immunocompromised patient. *Parassitologia* 2008; 50: 45-50.
20. Schwartz E. Pulmonary schistosomiasis. *Clin Chest Med* 2002; 23: 433-43.
21. Daley CL. Pulmonary infections in the tropics: impact of HIV infection. *Thorax* 1994; 49: 370-8.
22. Murray HW. Clinical and experimental advances in treatment of visceral leishmaniasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2185-97.
23. Nguyen LQ, Estrella J, Jett EA, Grunvald EL, Nicholson L, Levin DL. Acute schistosomiasis in non-

- immune travelers: chest CT findings in 10 patients. AJR Am J Roentgenol* 2006; 186: 1300-3.
24. Marquardt WC, Demaree RS. *Parasitology*. 6th ed. New York: Macmillan; 1985.
 25. Butrous G. *Schistosomiasis pulmonary hypertension: the forgotten disease. Egypt J Bronch* 2008; 2: 143-6.
 26. Sarinas PS, Chitkara RK. *Ascariasis and hookworm. Semin Respir Infect* 1997; 12: 130-7.
 27. Spillmann RK. *Pulmonary ascariasis in tropical communities. Am J Trop Med Hyg* 1975; 24: 791-800.
 28. Katz N, Rocha RS, Chaves A. *Preliminary trials with praziquantel in human infections due to schistosoma mansoni. Bull World Health Organ* 1979; 57: 781-5.
 29. Bundy D, Chan MS, Medley GF, Dsavioli LJ. *Intestinal Nematode Infections*. In: Murray CJL, Lopez AD, Mathers CD, editors. *The Global Epidemiology of Infectious Diseases*. WHO Geneva; 2004. p. 243-300.
 30. Vijayan VK. *Tropical parasitic lung diseases. Indian J Chest Dis Allied Sci* 2008; 50: 49-66.
 31. Zheng PP, Wang BY, Wang F, Ao R, Wang Y. *Esophageal space-occupying lesion caused by ascaris lumbricoides. World J Gastroenterol* 2012; 18: 1552-4.
 32. Nawalinski TA, Schad GA. *Arrested development in ancylostoma duodenale: course of a self induced infection in man. Am J Trop Med Hyg* 1974; 23: 895-8.
 33. Pelloux H, Moro D, Rejasse C, Ambroise-Thomas P. *A case of tropical pulmonary eosinophilia. Clin Infect Dis* 1994; 19: 217-8.
 34. Mackenzie WR, Shell WL, Blair KA. *Massive outbreak of waterborn cryptosporidium infection in Milwaukee, Wisconsin: Recurrence of illness and risk of secondary transmission. Clin Infect Dis* 1995; 21: 57-4.
 35. Clark DP. *New insights into human cryptosporidiosis. Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 554-61.
 36. John TJ, Petri AW. *Markell and Voge's Medical Parasitology*. 9th ed. Saunders Company; 2006. p. 68-71.
 37. Singh TS, Sugiyama H, Rangsiruji A. *Paragonimus & paragonimiasis in India. Indian J Med Res* 2012; 136: 192-204.
 38. Carré JC, Houmdaophet S. *Paragonimiasis. Rev Pneumol Clin* 1998; 54: 359-64.
 39. Singh TN, Singh HR, Devi KhS, Singh NB, Singh YI. *Pulmonary paragonimiasis. Indian J Chest Dis Allied Sci* 2004; 46: 225-7.
 40. Xu ZB. *Studies on clinical manifestations, diagnosis and control of paragonimiasis in China. Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1991; 22: 345-8.
 41. Suwanik R, Harinasuta C. *Pulmonary paragonimiasis: an evaluation of roentgen findings in 38 positive sputum patients in an endemic area in Thailand. Am J Roentgenol Radşum Ther Nucl Med* 1959; 81: 236-44.
 42. Singh TN, Kananbala S, Devi KS. *Pleuropulmonary paragonimiasis mimicking pulmonary tuberculosis—a report of three cases. Indian J Med Microbiol* 2005; 23: 131-4.
 43. Romeo DP, Pollock JJ. *Pulmonary paragonimiasis: diagnostic value of pleural fluid analysis. South Med J* 1986; 79: 241-3.
 44. Schwartz E, Rozenman J, Perelman M. *Pulmonary manifestations of early schistosome infection among nonimmune travelers. Am J Med* 2000; 109: 718-22.
 45. Pezzella AT, Yu HS, Kim JE. *Surgical aspects of pulmonary paragonimiasis. Cardiovasc Dis* 1981; 8: 187-94.
 46. Tint D, Cocuz ME, Ortan Of, Niculescu MD, Radoi M. *Cardiac involvement in trichinellosis: A case of left ventricular thrombosis. Am J Trop Med Hyg* 2009; 81: 313-6.

47. Khemasuwan D, Farver CF, Mehta AC. Parasites of the air passages. *Chest* 2014; 145: 883-95.
48. Maayan S, Wormser GP, Widerhorn J, Sy ER, Kim YH, Ernst JA. Strongyloides stercoralis hyperinfection in a patient with the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med* 1987; 83: 945-8.
49. Dondorp AM, Desakorn V, Pongtavornpinyo W, Sahassananda D, Silamut K, Chotivanich K et al. Estimation of the total parasite biomass in acute falciparum malaria from plasma PfHRP2. *PLoS Med* 2005; 2: 204.
50. Mharakurwa S, Simoloka C, Thuma PE, Shiff CJ, Sullivan DJ. PCR detection of Plasmodium falciparum in human urine and saliva samples. *Malaria Journal* 2006; 5: 103.
51. Autino B, Corbett Y, Castelli F, Taramelli D. Pathogenesis of malaria in tissues and blood. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2012; 4: 2012061.
52. Maguire GP, Handojo T, Pain MCF, Kenangalem E, Price RN, Tjitra E, et al. Lung injury in uncomplicated and severe falciparum malaria: a longitudinal study in Papua, Indonesia. *J Infect Dis* 2005; 192: 1966-74.
53. Vijayan VK. Tropical pulmonary eosinophilia: pathogenesis, diagnosis and management. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 428-33.
54. Sandhu M, Mukhopadhyay S, Sharma SK. Tropical pulmonary eosinophilia: a comparative evaluation of plain chest radiography and computed tomography. *Australas Radiol* 1996; 40: 32-7.
55. Ciferri F. Human pulmonary dirofilariasis in the United States: a critical review. *Am J Trop Med Hyg* 1982; 31: 302-8.
56. Rena O, Leutner M, Casadio C. Human pulmonary dirofilariasis: uncommon cause of pulmonary coin-lesion. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22: 157-9.
57. Biswas A, Reilly P, Perez A 4th, Yassin MH. Human pulmonary dirofilariasis presenting as a solitary pulmonary nodule: a case report and a brief review of literature. *Respir Med Case Rep* 2013; 10: 40-2.
58. Magono N, Yosimatu H, Suzuki Y, Yamada E, Kasai Y, Masuya D, et al. A case of pulmonary dirofilariasis diagnosed by biopsy, immunological tests and the clinical course without operation. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2009; 47: 467-70.
59. Miyoshi T, Tsubouchi H, Iwasaki A, Shiraishi T, Nabeshima K, Shirakusa T. Human pulmonary dirofilariasis: a case report and review of the recent Japanese literature. *Respirology* 2006; 11: 343-7.
60. Echeverri A, Long RF, Check W, Burnett CM. Pulmonary dirofilariasis. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 201-2.
61. Garcia HH, Gonzalez AE, Evans CA, Gilman RH, Cysticercosis Working Group in Peru. Taenia solium cysticercosis. *Lancet* 2003; 362: 547-56.
62. Singh P, Saggarr K, Kalia V, Sandhu P, Galhotra RD. Thoracic imaging findings in a case of disseminated cysticercosis. *Postgrad Med J* 2011; 87: 158-9.
63. Kammerer WS, Schantz PM. Echinococcal Disease. *Infect Dis Clin North Am* 1993; 7: 605-18.
64. Altıntaş N. Pasto Present: Echinococcosis in Turkey. *Acta Trop* 2003; 85: 105-12.
65. Ustianowsky AP, Zumla A. Hydatid Disease. *Clin Microbiol Infect* 1998; 4: 405-9.
66. Burgos R, Varela A, Castedo E, Roda J, Montero CG, Serrano S, et al. Pulmonary Hydatidosis: Surgical Treatment and Follow-up of 240 Cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16: 628.
67. Dökmetaş İ. Kist Hidatik Hastalığı. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editors. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3rd ed. İstanbul: Nobel Kitapevleri; 2008. p. 1134-40.
68. McManus DP, Zhang W, Li J, Bartley P. Echinococcosis. *Lancet* 2003; 362: 1295-304.
69. Sivriköz MC, Boztepe H, Döner E, Durceylan E, Aksu E, Tulay CM. Akciğer hidatik kisti ve cerrahi tedavi. *Solunum* 2011; 13: 166-9.

Obstrüktif Pnömoni

Ahmet Emin Erbaycu

Tanım

Obstrüktif pnömoni, bir bronşiyal obstrüksiyonun distalindeki pulmoner infiltrat olarak tanımlanmaktadır. McDonald ve ark., 1949'da, bir neoplazm tarafından kısmi yada tam bronş obstrüksiyonu sonucunda ortaya çıkan radyografik bir opasiteyi bu isimle tanımlamışlardır (1). 1970'lerde postobstrüktif pnömoni terimi yerini obstrüktif pnömoniye bırakmıştır (2). Akciğer kanserli hastalarda OP gelişimi ortalama %7.6, santral tümörlerde %13.2, periferik tümörlerde %1.7 olarak bildirilmiştir (3,4). OP hakkındaki yayınlanmış literatür genelde olgu sunumları veya küçük olgu serileri şeklindedir. Klinik gidiş sıklıkla akciğer absesi, ampiyem ve lokal fistül oluşumu ile komplike olmaktadır (4).

Fizyopatoloji

Bronşu tıkayan bir tümöre bağlı opasite distal bölümde kalan epitelyal salgılar nedeniyle oluşmakta, ancak bir kısım olgu grubunda da ikincil enfeksiyona bağlı olmaktadır (2). Obstrüktif lezyonlar sekresyonların alveole geri dönmesine neden olmaktadır. Bronşun bir tümörle intrensek ya da ekstrensek obstrüksiyonu atelektazi ve akciğer kollapsı ile sonuçlanır. Sonuç olarak mikroorganizmaların kolonizasyonu, proliferasyon ve enfeksiyon gelişimine yol açar. Skuamöz hücreli karsinom ve küçük hücreli karsinomlarda bronş obstrüksiyonu diğer kanser hücre tiplerine göre daha sıktır (3).

Klinik

Obstrüktif pnömoni, bakteriyel pnömoniden klinik olarak ayrı bir durumdur. Bu hastalar daha fazla oranda kronik hastalığa sahiptir, daha uzun süreli semptomlar, daha fazla kilo kaybı, üst solunum yolu infeksiyonu semptomlarının yokluğu, ateşle birlikte düşük lökosit ve yüksek trombosit düzeyleri söz konusudur. Balgam miktarı azdır, sıklıkla hemoptizi, ateş ve akciğer radyografisinde kaviter bir lezyon gözlenir. Başvuru esnasındaki serum prokalsitonin düzeyi bakteriyel pnömonilerde tespit edilenden daha düşüktür. Klinikte tedavi edilen hastalarda iyileşme süreci çok daha yavaştır ve 30 günlük mortalite oranı yüksektir. Hastada OP ve bakteriyel pnömoni aynı anda mevcut ise, klinik ayırım yapmak zorlaşmaktadır.

Akciğer kanseri ve OP birlikteliğinde hastalarda ateş, öksürük, göğüs ağrısı, nefes darlığı ve hemoptizi dışında kilo kaybı, kaşeksi, iştahsızlık dikkat çekicidir (3–6).

Post-obstrüktif toplum kökenli pnömoni (TKP) nadir görülen ayrı bir durumdur ve TKP teşhisi hastaların yaklaşık %2'sinde görülmektedir. Yaşlılarda görülme sıklığı artmaktadır (4).

Mikrobiyoloji

Obstrüktif pnömonilerde; oral florada yerleşik anaerob (*Bacteriodes*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Actinomyces*, microaerophilic streptococci) türleri, *S. Pneumoniae*, *H. Influenzae*, *S.aureus*, ve *Enterobacteriaceae* gibi bakteriler özellikle kronik hastalarda karşımıza çıkarlar. *Pseudomonas* ve metisilline rezistan *S.aureus* 'un prevalansı da giderek artmaktadır. *S. aureus* ve *Klebsiella pneumoniae* kombinasyonu ileri yaş ve kötü prognozla ilişkilidir. Fungal patojenlerden özellikle *Aspergillus*, bronşiyal aspirasyonlarda saptanabilir, lokal invazyon veya var olan kaviterler içinde fungus topu şeklinde karşımıza çıkabilir. *Candida* türleri de sıklıkla izole edilmiştir, ancak klinik önemi belirsizdir. Yaygın inaniş, bunun orofarengeal kolonizasyona bağlı olduğu şeklindedir. Birçok vakada birden fazla patojen izole edilebilir. Bazı hastalarda da hiçbir mikroorganizma izole edilememektedir. Bronkoskopi obstrüktif pnömoni teşhisi için gereklidir (3–6).

Hastalardan alınan aspirasyon ve balgam kültürlerindeki organizma izolasyonları arasında uyumsuzluk OP'de balgam kültürünün değerini haklı olarak sorgulanır hale getirmiştir (2). Bu hastalarda infeksiyon obstrüksiyonun distalinde yer aldığından, mikrobiyolojik örnek almak sıklıkla zor olmaktadır. Hastaların önemli bir kısmı balgam üretmemektedir. Ek olarak, balgam kültürleri çoğunlukla etken patojeni değil, distal hava yollarının bakteriyel kolonizasyonunu yansıtmaktadır. İğne aspirasyo-

nu veya bronkoalveoler lavaj gibi güvenilir materyal örnekleri edinmek mümkünse, mikrobiyoloji polimikrobiyal florayı göstermektedir (4).

Akciğer kanseri ve OP teşhis edilen 79 hastada tüm girişimler ile %43 oranında mikroorganizma tespiti yapılabilmektedir. En sık saptananlar *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* olmuştur (7).

Tedavi

Antibiyotik tedavisi anaerob mikroorganizmaları da kapsayacak şekilde düzenlenmelidir. Klindamisin monoterapisi ya da diğer ajanlarla, beta-laktam/ betalaktamaz inhibitörü kombinasyonu ya da karbapenemler tedavi seçenekleridir. Birinci hat antibiyotik tedavisine eğer yanıt oluşmaz ise, klinisyenler çoğunlukla balgam kültürlerini tekrar etmekte ve yeni bir bakteri üretildiğinde bunu da kapsayacak şekilde tedaviye yeni antibiyotik eklemektedir. Ancak bu görüş artık kabul görmemekte, birinci hat antibiyotik tedavisi başarısız ise klinisyenlerin bütün dikkatini obstrüktif lezyona vermeleri ve drenajı sağlamak için girişimsel tedavi seçeneklerine yönelmeleri önerilmektedir (2,3). Obstrüksiyonu ortadan kaldırmayı amaçlayan endobronşiyal tedavi seçenekleri; elektrokoter, argon plazma koagülasyon, kriyoterapi, brakiterapi, lazer terapi ve fotodinamik tedavidir. Bu uygulamalar tek başına veya havayolu stentleri ile birlikte uygulanabilmektedir. İdeal olan tek bir uygulama yoktur. Önerilen, hastanın özellikleri, obstrüksiyonun yeri, kurumsal tecrübe ve olanaklar doğrultusunda karar verilmesidir. Antibiyotik seçiminde lokal / kurumsal mikrobiyolojik veriler ve duyarlılık / dirençlilik paternleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Obstrüksiyon devam ediyor ise iyileşme çoğunlukla yavaş ve kısmidir. Tekrarlayan infeksiyonlar sıktır. Bunlar uzun süreli ve tekrarlayan antibiyotik kullanımına neden olmaktadır (4,8).

Malignite kaynaklı OP'lerde hastaların yaklaşık %10–15'inde akciğer absesi, ampiyem, hemoraji ve bronko-özafageal yada trakea-özafageal fistül formasyonu şeklinde ciddi komplikasyonlar görülmektedir. Bunlar önemli morbiditeye yol açmaktadır ve aynı zamanda antineoplastik tedavide gecikmelere yol açtığından genel tedavi sonuçları etkilenmektedir. Tedavide spesifik medikal tedavi, destek tedavisine ek olarak bazı cerrahi girişimler gerekmektedir.

Sonuç

Pnömonili hastaların küçük bir bölümünde obstrüktif komponent söz konusudur ve altta yatan sebep sıklıkla bir tümördür. Çoğunlukla da tümör tanısı henüz konulmamıştır. Antibiyotik tedavisine geç yanıt alınsa da, tekrarlayan infeksiyonlar ile

karşılaşılsa da enfeksiyon çoğu hastada iyileşmektedir. Diğer yandan, ileri akciğer kanserine bağlı bir OP söz konusu ise, bu ciddi ve sıklıkla hayatı tehdit eden bir klinik durumdur ve bu hastaların %50'sinde görülmektedir. Çoğu hasta geniş spektrumlu antibiyotikler ile tedavi edilmektedir. Hastalık inatçı ve progresif obstrüksiyon nedeniyle, akciğerde çeşitli komplikasyonlara neden olmaktadır. Obstrüksiyonu gidermek için bir birine üstünlüğü olmayan bir çok girişimsel uygulama klinisyenlerin kullanımındadır. Akciğer kanserli hastalarda bu girişimler palyasyon sağlamakla birlikte elde edilen genel fayda sınırlıdır (4).

KAYNAKLAR

1. McDonald JR, Harrington SW, Clagett OT. Obstructive pneumonitis of neoplastic origin. *J Thoracic Surg* 1949; 18: 97-112.
2. Abers MS, Sandvall BP, Sampath R, Zuno C, Uy N, Yu VL, et al. Postobstructive pneumonia: An underdescribed syndrome. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 957-61.
3. Yurt S, Koşar AFA. Akciğer kanseri ve enfeksiyonlar. *Toraks Cerrahisi Bülteni* 2015; 9: 263-8.
4. Rolston KVI, Neshor L. Post-obstructive pneumonia in patients with cancer: A review. *Infect Dis Ther* 2018; 7: 29-38.
5. Tseng YL, Wu MH, Lin MY, Lai WW, Liu CC. Surgery for lung abscess in immunocompetent and immunocompromised children. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 470-3.
6. Kim CH, Hoag JB, Cheng GS, Lund ME. The microbiology of postobstructive pneumonia in lung cancer patients. *J Bronchol Intervent Pulmonol* 2013; 20: 266-70.
7. Lim H, Lee SM, Yim J, Yoo C, Kim YW, Han SK, Shim S, Yang S. Bacteriology of obstructive pneumonia caused by lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: A1726.
8. Mehta RM, Cutaia M. The role of interventional pulmonary procedures in the management of post-obstructive pneumonia. *Curr Infect Dis Rep* 2006; 8: 207-14.

Postoperatif Pnömoni

Şule Taş Gülen

Giriş

Postoperatif pnömoni (POP) tüm cerrahi prosedürler arasında en sık görülen üçüncü komplikasyon olup, hastanede gelişen pnömoniler içinde önemli bir yere sahiptir. POP mekanik ventilatör desteği altında olan olgularda görülebileceği gibi (ventilatör ilişkili pnömoni), mekanik ventilasyon desteği gerektirmeyen olgularda da gelişebilmektedir ve yüksek mortalite (%11.4) ve morbidite ile ilişkilidir (1,2). POP gelişen olgularda hastanede yatış süresi ortalama 7–9 gün, ortalama maliyet ise 2–2.5 kat artmaktadır (1). POP, kardiyotorasik cerrahi sonrası en önemli ölüm sebebi iken kardiyotorasik cerrahi dışında da mortaliteye sebep olmaktadır (3). Avrupa’da non-kardiyak cerrahi sonrası ölüm oranı beklenen ölüm oranının iki katı olup %4 civarındadır (4).

POP postoperatif pulmoner komplikasyonlar içinde yer almaktadır. Cerrahi esnasında ve sonrasında solunum yolunun etkilenmesi sonucu gelişen bu komplikasyonlar; solunum yetmezliği, weaning yetmezliği, pnömoni, atelettazi, bronkospazm, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) alevlenmesi, pnömotoraks, plevral efüzyon ve çeşitli üst hava yolu obstrüksiyonudur (5).

Postoperatif Pnömoni Patogenezisi

POP’nin patogenezisi multifaktöriyeldir. Ancak tipik olarak hava yolu ve sindirim sisteminin kolonizasyonu ile başlar. Konak savunmasının azaldığı durumlarda (eşlik eden hastalık veya ilaç kullanımı ile) kontamine olmuş sekresyonların aspirasyonu sonu-

cu pnömoni gelişir. Genellikle etken patojenler bakteriler iken özellikle aspirasyon riski taşıyan olgularda polimikrobiyal olabilir (6,7). POP vakalarının çoğunda etken mikroorganizmalar gram negatif aerobik bakterilerden *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Enterobacter species* ve gram pozitif bakterilerden metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*'dur. Ancak burada en önemli sorun bu mikroorganizmalara karşı gelişen ilaç direncinin giderek artması ve tedavi zorluğudur (1).

POP patogeneğinde fizyopatolojik değişiklikler önemlidir. Postoperatif olarak azalan fonksiyonel reziduel kapasite (FRK) ve total akciğer kapasitesi ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu ve hipoksemiye neden olmaktadır. Bu durum POP'nin fizyopatolojik bir tanımı kabul edilmektedir. Bu nedenle de POP insidansı cerrahi prosedürler arasında değişkenlik gösterebilir. Toraks cerrahisi geçiren kişilerde periferik cerrahiye göre POP insidansı daha fazla görülmektedir (8). POP'e yol açan tüm risk faktörleri aşağıda tartışılmıştır.

Postoperatif Pnömonide Risk Faktörleri

POP riskini arttıran birçok faktör olup, birden çok değişkenin varlığı pnömoni riskini daha da arttırmaktadır. Bu değişkenler üç grupta incelenebilir. Bunlar hastaya bağlı, hastalığa bağlı ve uygulanan tedaviye bağlı faktörlerdir (9). Hastaya bağlı faktörler içinde en önemlileri yaş (ileri yaş olduğu kadar infant ve çocuklarda), obezite (>120 kg), sigara ve/veya alkol kullanımı, 2 saatten uzun süren cerrahi, cerrahi bölge (üst abdomen ve toraks cerrahisi), viral infeksiyon varlığı, altta yatan obstruktif ve/veya yapısal akciğer hastalığı olması, immünsüprese ilaç alanlar, AIDS hastaları, hastanede uzun süre yatma, diabetes mellitus, kardiyovasküler, hepatik, renal yetmezliği olanlar ve invaziv mekanik ventilatör desteği altındakilerdir (3,9,10).

Hastalığa bağlı faktörler cerrahinin tipi ve bilinç düzeyidir (9). Postoperatif pulmoner komplikasyon görülme sıklığı cerrahi türleri arasında farklılık göstermektedir. Periferik cerrahide %2 sıklıkta görülmekte iken; üst abdomen cerrahisinde %12.2, toraks cerrahisinde %37.8 sıklıkta gözlenmektedir (5). Cerrahinin tipine göre POP epidemiyolojisi ve risk faktörlerini değerlendirildiği bir makalede; genel cerrahi prosedürleri sonrası POP insidansı %0.5–28, en sık risk faktörleri ise ileri yaş, transfüzyon öyküsü, diabetes mellitus ve azalmış akciğer fonksiyonu ve/veya KOAH bulunmuştur. Kardiyotorasik cerrahi sonrası POP insidansı %2–54, en sık risk faktörleri ise ileri yaş, azalmış akciğer fonksiyonu ve/veya KOAH varlığıdır (1). POP acil cerrahi uygulanan vakalarda elektif vakalara kıyasla daha sık görülmektedir (%11.1 ve %2.9) (11).

Uygulanan tedavilere bağlı faktörler ise nazal veya orogastrik tüp varlığı, endotrakeal entübasyon uygulanması, ventilatör devresinin sık değiştirilmesi, geniş

spektrumlu antibiyotik uygulanması, mekanik ventilatöre bağlı hastanın hastane içi transportu ve supin pozisyon uygulanmasıdır (9). Cerrahi yoğun bakım hastalarında dahili yoğun bakım hastalarına göre 2.2 kat daha fazla pnömoni riski olduğu bildirilmiştir (12).

Yoğun bakımda POP risk faktörlerinin araştırıldığı 202 yoğun bakım ünitesindeki 8432 hastanın verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada mortalite oranı %8.9 olarak bulunmuştur. Mortalite üzerine etkili faktörler dahili-cerrahi yoğun bakımda veya >1000 yataklı hastanede tedavi görme, ileri yaş (>65 yaş), metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonu olarak bildirilmiştir (13).

KOAH'lı hastalarda kullanılan anestezi tekniğinin postoperatif pulmoner komplikasyonlara etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; rejyonel anestezi tekniği ile genel anestezi uygulanan hastalara kıyasla; pnömoni, uzamış mekanik ventilasyon desteği, planlanmamış entübasyon ve morbidite insidansının daha az olduğu saptanmıştır (14). Genel anestezi bilindiği gibi FRK' de azalmaya neden olur. Bu düşüş, inspiratuvar kas tonusundaki azalmaya bağlı olduğu gibi abdominal basınçtaki artış ve torasik kan hacmindeki değişiklikler nedeniyle de gelişmektedir. FRK, alt abdominal cerrahilerden sonra %10–15, üst abdominal cerrahilerden sonra %30, torakotomilerden sonra ise %35 oranında azalmaktadır (9). Ayrıca supin pozisyon, cerrahi aletlerin abdominal basısı, hava yolları üzerine direkt basınç etkisi ve kompresyon ateletazisi ile genel anestezi sırasında ateletazi gelişebilir. Ateletazilerin gelişmesi ile sekresyonların temizlenmesi güçleşir ve lenfatik drenaj bozulur. Böylece enfeksiyona predispozan faktörler ortaya çıkar (15).

Post-operatif dönemde ağrının yönetimi de POP patogenezinde önemli yer tutar. Ağrının yetersiz tedavisi, hastanın öksürememesine, sekresyonları ekspektore edememesine ve sonuçta pnömoniyeye neden olabilir. Buna karşın ağrının sık uygulanan ve yüksek doz narkotiklerle aşırı tedavisi, sedasyona ve öksürük refleksinin kaybına, bunun yanında ileus, kusma ve aspirasyona eğilime, sonrasında da pnömoniyeye neden olabilir (16).

Postoperatif Pnömoni Etkenleri

Cerrahi işlem sonrası, operasyonun cinsine bağlı olarak yoğun bakım gerektiren özellikle mekanik ventilasyon desteği alan olgularda pnömoni gelişme riski daha fazladır (17,18). POP hastane ve ventilatör ilişkili pnömoni grubu içinde değerlendirilmektedir ve bu grupta en sık rastlanan etkenler %80–90 sıklıkla bakterilerdir. Virüsler %10–20, mantarlar ise ancak %1'inde etken olarak saptanır (19,20).

Toraks Cerrahisi Sonrası POP

Toraks cerrahisi sonrası en sık karşılaşılan postoperatif pulmoner komplikasyondur ve %38'lere varan insidans oranları bildirilmektedir (5). Toraks cerrahisi uygulanan olgularda sekresyon retansiyonu ve çözülmeyen atelektazi alanında mikroorganizma kolonizasyonu veya farkına varılmayan aspirasyonun etkisiyle patojen mikroorganizmaların akciğere ulaşması olabilir. Uzamış solunum desteği gerektiren veya trakeobronşial sekresyonlarını ekspektore etmek konusunda sıkıntılı olan hastalar risk altındadır (21).

KOAH'lı akciğer kanseri cerrahi geçiren hastalarda POP nedenleri; 1) zorlu expiratuvar volümde azalma, 2) kronik bronşite bağlı olarak bronş epitelinde mikrovillus hareketlerinde azalma, 3) lokal immün bariyerde bozulma, 4) sinir blokajına bağlı öksürük refleksinde azalma, 5) nazofarengeal refleksin azalmasına bağlı olarak farkına varılmayan aspirasyonlar olarak özetlenebilir (22).

Bu olgularda toraks cerrahisi sırasında ve sonrasında profilaktik antibiyotik kullanmak POP gelişmesini önlemede etkilidir. KOAH gibi komorbiditesi olan ve toraks cerrahisi geçirmiş olgularda POP'a sebep olan ana patojenler Staphylococcus aureus ve Gram negatif basillerdir. İlk seçenek profilaktik antibiyotik ise ikinci kuşak sefalosporin veya penisilin grubu antibiyotiklerdir (22).

Postoperatif Pnömoninin Tanısı ve Tedavisi

POP'de semptom ve bulgular tipik pnömoni tablosudur. Tanı, pnömoni semptom ve bulguları olan olguda radyolojik olarak pulmoner infiltrasyonların varlığı ile konur. Uygun tedavi için etkenin izolasyonu, bunun için uygun yöntemlerle örnek alınması gereklidir. Tedavi, hastane kökenli pnömoninin temel ilkelerine ek olarak nutrisyonel destek ve trakeo-bronşial sekresyonların temizliğini içermelidir (16).

Postoperatif Pnömoninin Önlenmesi

Patogenez kısmında da değinildiği üzere POP gelişmesinde FRK'de azalma, öksürük refleksinin azalması ve atelektazi gelişimi önemli yer tutar. Bu nedenle POP önlenmesinde ve destek tedavide özellikle ileri yaş, obezite ve KOAH gibi ek hastalıkları olan yüksek riskli hastalarda postürü drenaj ve manuel akciğer hiperinflasyonu gibi solunum fizyoterapisi teknikleri atelektatik alanların açılmasında ve sekresyonların uzaklaştırılmasında etkilidir (23). Spirometre çalışmaları, derin soluk alma egzersizleri ve öksürüklerinin teşvik edilmesi entübe olmayan hastalarda atelektatik sahaların açılmasında etkili yöntemlerdir (24).

Entübasyonun mukosilier klirensi ve öksürük refleksini bozarak pnömoni riskini arttırdığı bilinmektedir. Ayrıca entübasyon tüpü trakeal epitelyal yüzeye zarar vermekte, bakteriler için üst hava yolundan alt hava yoluna geçiş oluşturmakta ve biyo-film tabakası oluşmasına neden olmaktadır (25). Bu nedenle postoperatif dönemde entübasyondan kaçınılması, mümkünse noninvaziv mekanik ventilasyon (NİMV) desteğinin kullanılması önerilmektedir. NİMV ile entübasyonun olası risklerinden kaçınmanın yanısıra PEEP uygulamalarıyla atelektazilerin tedavisi ve yeni atelektazilerin önlenmesi sağlanmaktadır (26,27). Entübe hastalarda ise sekresyonların aspire edilmesi, balon-valv-maske ile manuel akciğer ventilasyonu uygulanması tedaviye katkı sağlamaktadır (24).

Mekanik ventilasyon desteğindeki hastalarda entübasyon tüpü kaf basıncının takibi trakea mukozası üzerinde bası ve trakeal stenoz gelişmemesi açısından önemlidir. Ayrıca yeterli kaf basıncının sağlanması sekresyonların aspirasyonunun engellenmesi açısından da önemlidir. Bu nedenle kaf basıncı 20 cmH2O üzerinde tutulmalıdır (28).

Tüm bu önlemlerin yanı sıra, hastaların hemodinamik durumunun stabilizasyonu, doku perfüzyonu ve oksijenasyonun korunması, sepsis, septik şok ve organ yetmezliklerinin önlenmesi POP'nin önlenmesinde ana hedefler olmalıdır (29).

KAYNAKLAR

1. Chughtai M, Gwam CU, Mohamed N, Khlopas A, Newman JM, Khan R, et al. *The Epidemiology and Risk Factors for Postoperative Pneumonia*. *J Clin Med Res* 2017; 9: 466-75.
2. İşgör A. *Postoperatif pnömoni: etyoloji ve klinik bulgular*. *ANKEM Derg* 2010; 24: 141-4.
3. McAlister FA, Bertsch K, Man J, Bradley J, Jacka M. *Incidence of and risk factors for pulmonary complications after nonthoracic surgery*. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 514-7.
4. Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, Pelosi P, Metnitz P, Spies C, et al. *European Surgical Outcomes Study (EuSOS) group for the Trials groups of the European Society of Intensive Care Medicine and the European Society of Anaesthesiology. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study*. *Lancet* 2012; 380: 1059-65.
5. Mazo V, Sabaté S, Canet J, Gallart L, de Abreu MG, Belda J, et al. *Prospective external validation of a predictive score for postoperative pulmonary complications*. *Anesthesiology* 2014; 121: 219-31.
6. Ishida T, Tachibana H, Ito A, Ikeda S, Furuta K, Nishiyama A, et al. *Clinical characteristics of pneumonia in bedridden patients receiving home care: a 3-year prospective observational study*. *J Infect Chemother* 2015; 21: 587-91.
7. Tokuyasu H, Harada T, Watanabe E, Okazaki R, Touge H, Kawasaki Y, et al. *Effectiveness of meropenem for the treatment of aspiration pneumonia in elderly patients*. *Intern Med* 2009; 48: 129-35.
8. Langeron O, Carreira S, le Saché F, Raux M. *Postoperative pulmonary complications updating*. *Ann Fr Anesth Reanim* 2014; 33: 480-3.
9. Schein M, Yenumula PR, Genuit T. *Postoperative pneumonia*. *Current Surgery* 2002; 59: 540-8.

10. Eber MR, Laxminarayan R, Perencevich EN, Malani A. Clinical and economic outcomes attributable to health care-associated sepsis and pneumonia. *Arch Intern Med* 2010; 170: 347-53.
11. Ozhathil DK, Li Y, Smith JK, Witkowski E, Coyne ER, Alavi K, et al. Colectomy performance improvement within NSQIP 2005-2008. *J Surg Res* 2011; 171: e9-13.
12. Cunnion KM, Weber DJ, Broadhead WE, Hanson LC, Pieper CF, Rutala WA. Risk factors for nasocomial pneumonia: comparing adult critical care populations. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 158-62.
13. Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Behnke M, Rüden H. Risk factors for death due to nosocomial infection in intensive care unit patients: Findings from the Krankenhaus Infections Surveillance System. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 466-72.
14. Hausman MS Jr, Jewell ES, Engoren M. Regional versus general anesthesia in surgical patients with chronic obstructive pulmonary disease: does avoiding general anesthesia reduce the risk of postoperative complications? *Anesth Analg* 2015; 120: 1405-12.
15. Celebioglu B. Genel Anestezide Pozitif Ekspirasyon-Sonu Basınç (PEEP) Uygulamasının Postoperatif Akciğer Komplikasyonları ve Mortaliteye Etkisi Nedir? *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2011; 39: 106-14.
16. Günlüoğlu MZ. Postoperatif Pulmoner Komplikasyonlar. In: Yücel O, Genç O, editors. *Journal of Clinical and Analytical Medicine Kitap Serisi. Akciğer Hastalıkları ve Tedavisi*. 2013.
17. Craven DE. Epidemiology of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 117: 186-7.
18. Craven DE, Chroneou AI. Nosocomial pneumonia. In: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone, Elsevier; 2010. p. 3317-24.
19. Akalın H. Hastane kökenli pnömoni. In: Köksal İ, Çakar N, Arman D, editors. *Yoğun Bakım enfeksiyonları Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2005. p.233-255*.
20. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large U.S. *Chest* 2002; 122: 2115-21.
21. Ponn RB. Complications of pulmonary resections. In: Shields TW, LoCicero J, Ronald BP, Rusch VW, editors. *General Thoracic Surgery*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 554-86.
22. Yamada Y, Sekine Y, Suzuki H, Iwata T, Chiyo M, Nakajima T, et al. Trends of bacterial colonisation and the risk of postoperative pneumonia in lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37: 752-7.
23. Ntounenopoulos G, Presneill JJ, McElholum M, Cade JF. Chest physiotherapy for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2002; 28: 850-6.
24. Kollef MH. Prevention of postoperative pneumonia. *Hospital Physician* 2007; 64: 47-60.
25. Pneumatikos IA, Dragoumanis CK, Bouros DE. Ventilator-associated pneumonia or endotracheal tube-associated pneumonia? An approach to the pathogenesis and preventive strategies emphasizing the importance of endotracheal tube. *Anesthesiology* 2009; 110: 673-80.
26. Kindgen-Milles D, Müller E, Buhl R, Böhner H, Ritter D, Sandmann W, et al. Nasal continuous positive airway pressure reduces pulmonary morbidity and length of hospital stay following thoracoabdominal aortic surgery. *Chest* 2005; 128: 821-8.
27. Matte P, Jacquet L, Van Dyck M, Goenen M. Effects of conventional physiotherapy continuous positive airway pressure and non-invasive ventilatory support with bilevel positive airway pressure after coronary artery bypass grafting. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 75-81.
28. McClave SA, DeMeo MT, DeLegge MH, DiSario JA, Heyland DK, Maloney JP, et al. North American Summit on Aspiration in the Critically Ill Patient: consensus statement. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2002; 26: S80-5.
29. Demirağ K. Postoperatif Pnömonide Destek Tedavi, *ANKEM Derg* 2010; 24: 157-61.