

Toplumda Gelişen Pnömoni: Etyolojik Tanıda Moleküler Yöntemlerin Önemi ve Klinik Özellikler

Community-Acquired Pneumonia: Importance of Molecular Methods for Etiological Diagnosis and Clinical Features

Deniz Özer-Türk¹, Özlem Tünger¹, Aysin Şakar-Coşkun², Hörü Gazi³, Tamer Şanlıdağ³, Fikret Kurhan², Çiğdem Banu Çetin¹, Şebnem Şeno¹

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

²Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

³Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmayla toplumda gelişen pnömoni (TGP)'lerin tanısında konvansiyonel yöntemlerin yanı sıra multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (PZR)'nu da kullanarak erken tanı konulabilmesi, etyolojik tanı oranının artırılması, bakteriyel etkenlerin viral etkenlerden ayırt edilmesi ve klinik ve laboratuvar bulgular ışığında olguların karşılaştırılması amaçlandı.

Yöntemler: Çalışmaya Ocak-Kasım 2013 arasında hastanemizde yatarak izlenen 92 TGP olgusu dahil edildi. Hastaların solunum yolu örneklerindeki etken mikroorganizmanın tanımlanmasında konvansiyonel kültür ve multipleks PZR kullanıldı. Olguların demografik verileri, risk faktörleri, klinik, radyolojik ve laboratuvar bulguları, tedavi ve izlem sonuçları kaydedildi. Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows. Version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı.

Bulgular: Olguların %80.4'ünde CURB-65 skoru ≥ 2 idi; %14.1'i yoğun bakım ünitesinde izlendi. Hastaların 42 (%45.7)'sinde bakteriyel, 20 (%21.7)'sinde viral etken saptanırken, 30 (%32.6) hastada etken saptanamadı. Olguların 15 (%16.3)'ünde konvansiyonel kültür yöntemleriyle, 42 (%45.6)'sinde ise multipleks PZR ile bakteriyel etken saptandı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Özellikle sonbahar ve kış aylarında görülen TGP olgularından en çok bakteriyel etkenlerin sorumlu olduğu, ilkbahar ve yaz aylarında görülen olgularda genellikle etyolojinin belirlenemediği gözlemlendi ($p<0.05$). Bakteriyel, viral ve etken saptanamayan pnömoni grupları arasında balgam çıkarma, boğaz ağrısı, oskültasyon bulgusu ve kortikosteroid

Abstract

Objective: This study aims to make an early identification for the diagnosis of community-acquired pneumonia (CAP), to increase the rate of etiological diagnosis and to distinguish bacterial and viral pathogens with the use of multiplex polymerase chain reaction (PCR) in addition to conventional methods, and to compare cases in the light of clinical and laboratory results.

Methods: Ninety two CAP patients who were hospitalized and followed at our hospital between January-November 2013 were included in this study. Conventional culture and multiplex PCR were used to identify the causative microorganisms in the respiratory tract samples of the patients. Demographic data, risk factors, clinical, radiological and laboratory results, treatment and follow-up results of the cases were recorded. Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows. Version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) program was used in the analysis of the data.

Results: CURB-65 score was determined ≥ 2 in 80.4% of the cases and 14.1% was followed in the intensive care unit. Of the patients, 42 (45.7%) were found to have bacterial and 20 (21.7%) were found to have viral agents while in 30 (32.6%) patients an agent could not be demonstrated. Bacterial etiology was detected with conventional culture methods in 15 (16.3%) and with multiplex PCR in 42 (45.6%) cases. The difference between them was found to be statistically significant ($p<0.001$). It was found out that mostly bacterial factors were responsible for the CAP cases which were seen in fall or winter, and the etiology of the cases which were seen in spring and summer could not be determined in general ($p<0.05$). Variables such as sputum production, sore throat, auscultation

Cite this article as: Özer-Türk D, Tünger Ö, Şakar-Coşkun A, et al. [Community-acquired pneumonia: Importance of molecular methods for etiological diagnosis and clinical features]. *Klinik Derg.* 2018; 31(2): 125-31. Turkish.

Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği 30. Yıl Kurultayı (9-12 Mart 2016, Antalya)'nda bildirilmiştir.

Presented at the Convention on 30th Anniversary of the Foundation of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (9-12 March 2016, Antalya).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Özlem Tünger, Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

E-posta/E-mail: otunger@hotmail.com

(Geliş / Received: 27 Eylül / September 2017; Kabul / Accepted: 28 Ocak / January 2018)

DOI: 10.5152/kd.2018.30



kullanımı gibi değişkenler açısından istatistiksel olarak anlamlılık saptandı.

Sonuçlar: TGP tanısında moleküler yöntemlerin erken tanıda yararlı olduğu gösterildi. Viral etkenlerin erken dönemde saptanmasının, gereksiz antibiyotik kullanımını önleyebileceği gibi hasta yönetimine de katkısı olacağı öngörüldü.

Klimik Dergisi 2018; 31(2): 125-31.

Anahtar Sözcükler: Bakteriyel pnömoni, etyoloji, polimeraz zincir reaksiyonu, toplumda gelişen pnömoni, viral pnömoni.

findings and corticosteroid use were found to be statistically significant among bacterial, viral and unidentified etiology groups.

Conclusions: It was demonstrated that molecular methods are beneficial for the early diagnosis of CAP. It was also thought that early diagnosis of viral etiology can prevent the unnecessary use of antibiotics as well as contributing to the patient management.

Klimik Dergisi 2018; 31(2): 125-31.

Key Words: Bacterial pneumonia, community-acquired pneumonia, etiology, polymerase chain reaction, viral pneumonia.

Giriş

Günümüzde etkin antibiyotiklerin ve aşuların uygulanmasına rağmen toplumda gelişen pnömoni (TGP), halen morbidite ve mortalitesi yüksek bir enfeksiyondur (1,2). Tüm dünyada bildiri rutin olarak yapılmadığından gerek hastalık insidansı gerekse maliyeti kesin olarak bilinmemektedir. TGP, ölüm nedenleri arasında da önemli bir yere sahiptir. Türkiye’de alt solunum yolu enfeksiyonları tüm ölüm nedenleri arasında %4.2 ile 5. sırayı alırken, enfeksiyonlara bağlı ölüm nedenleri arasında birinci sırayı almaktadır (3,4).

Etkeni saptama olanağı olsa bile, kültür ve etken tayini çalışmaları belli bir zaman gerektireceği için hekimler, pnömoninin antibiyotik tedavisi için çoğu kez ampirik olarak seçim yapmak zorunda kalmaktadır (5,6). Ampirik tedavinin planlanmasında etken mikroorganizmaların doğru tahmin edilmesi çok önemlidir. Bunun için yerel etyolojik verilerin bilinmesine gereksinim vardır (7,8). Sadece standard bakteriyolojik yöntemlerin kullanıldığı rutin uygulamalarla (balgam kültürü, hemokültür, serolojik yöntemler vb.) etkenin izolasyon oranları %21-32.4 arasında sınırlı kalmaktadır (4). Birbirine benzer semptomlarla seyretmesi nedeniyle klinik olarak bakteriyel ve viral TGP ayrımı genellikle yapılamamakta ve bu durum etkene yönelik tedaviden ziyade, çoğu kez gereksiz ve uygunsuz antibiyotik kullanımına neden olmaktadır. Bu nedenlerden dolayı, son yıllarda birçok laboratuvar etyolojik ajanın kısa sürede saptanmasını sağlayan moleküler yöntemlerin rutin olarak kullanılabilirliği değerlendirilmektedir. Özellikle de birden fazla primer çifti kullanımıyla tek reaksiyonda birçok etkeni ayırt edebilen multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) öne çıkmaktadır. Hızlı tanı sağlamalarının yanı sıra bu yöntemlerin, gereksiz laboratuvar incelemelerinin önlenmesine, gereksiz antibiyotik kullanımının engellenmesine ve komplikasyonların azaltılmasına katkı sağladıkları bildirilmektedir (6-8).

Bu çalışmanın birincil amacı, TGP olgularının tanısında konvansiyonel yöntemlerin yanı sıra multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (PZR)’nu da kullanarak erken tanı konulabilmesi, bakteriyel etkenlerin viral etkenlerden ayırt edilmesi ve klinik ve laboratuvar bulgular ışığında olguların karşılaştırılmasıdır. İkincil amaçlar olarak da gereksiz veya yanlış antibiyotik kullanımının önlenmesi ve dolayısıyla maliyet, yan etki oranı ve direnç gelişiminin azalmasına katkı sağlanması hedeflenmiştir.

Yöntemler

Prospektif olarak planlanan bu çalışmaya Ocak 2013-Kasım 2013 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

ile Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalları tarafından hastanede yatarak izlenen TGP olguları alındı. Hastalar ve hasta yakınları araştırma hakkında bilgilendirildikten sonra “Hasta Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” doldurularak onamaları alındı.

Hastaların demografik verileri (cinsiyet, yaş), risk faktörleri, fizik muayene ve laboratuvar bulguları (eritrosit sedimentasyon hızı, lökositöz varlığı, periferik yaymada sola kayma, C-reaktif protein yüksekliği, kan biyokimyası), CURB-65 (“confusion, urea, respiratory rate, blood pressure, age ≥ 65 years”) skoru ve radyoloji bulguları, uygulanan antibiyotik tedavisi ve hastanede yatış süreleri önceden hazırlanmış olan izlem formuna kaydedildi. TGP tanısı konulmasında ulusal ve uluslararası rehberlerde yer alan tanı kriterleri kullanıldı (9,10).

Antibiyotik tedavisinden önce hastalardan alınan solunum yolu örnekleri (nazofarinks/burun/boğaz sürüntüsü, balgam) Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Bakteriyoloji Laboratuvarı’nda incelendi. Nitelikli balgam örneklerine konvansiyonel kültür yöntemi uygulandı. Soyutlanan mikroorganizmaların tanımlanmasında ve antimikrobiyal duyarlılıklarının belirlenmesinde standard mikrobiyolojik yöntemler kullanıldı (11). Alınan klinik örnekler multipleks PZR yöntemiyle incelenmek üzere -80°C ’de saklandı.

Etyolojik ajanın tanımlanmasında solunum yolu virusları (adenovirus, koronavirus 229E/NL63, parainfluenza 1/2/3/4, koronavirus OC43, rinovirus A/B/C, respiratuar sinsisyum virüsü A, B, bokavirus 1/2/3/4, influenza A virüsü, influenza B virüsü, metapnömovirus, enterovirus) için Seeplex® RV15 ACE Detection (Seegene, Seoul, Güney Kore); bakteriler (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*) için ise Seeplex® PneumoBacter ACE Detection (Seegene, Seoul, Güney Kore) hazır ticari multipleks PZR kitleri kullanıldı. Nükleik asid ekstraksiyonu, Ribospin™ vRD (Cambio, Cambridge, Birleşik Krallık) kullanılarak üretici firma önerileri doğrultusunda yapıldı. Amplifikasyon ve saptama basamakları Mastercycler® pro (Eppendorf, Hamburg, Almanya) kullanılarak uygulandı. Amplifiye edilen ürünler, ScreenTape® (Agilent Technologies, Waldbronn, Almanya) yarı otomatize çoklu tanımlama cihazına yüklendi ve sonuçlar Seeplex® RV15 ACE Screening Software (Seegene, Seoul, Güney Kore) ve Seeplex® PneumoBacter ACE Screening Software (Seegene, Seoul, Güney Kore) kullanılarak belirlendi.

Hastalara ait tüm veriler toplandıktan sonra Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows. Versiyon 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak istatistiksel değerlendirme yapıldı. Kategorik değişkenler için

χ^2 testi, sürekli değişkenler için ise nonparametrik test olan Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ olması kabul edildi. Kültür ve/veya PZR ile birden fazla etken saptanan örnek sayısının ($n=4$) az olması nedeniyle bu olgular istatistiksel analizlere dahil edilmedi. Ayrıca 18 yaş altı olgular da çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular

Ocak-Kasım 2013 tarihleri arasında hastanemizde yatarak izlenen ve çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun 92 TGP olgusunun 66 (%71.7)'si erkek, ve yaş ortalaması 59.6 ± 18.2 olarak saptandı. Bunların 44 (%47.8)'ünün 65 yaş üstü olduğu belirlendi.

Çalışmamızda CURB-65 skoru ortalaması 2.0 ± 0.8 (en düşük 0, en yüksek 4) saptandı. CURB-65 sınıflamasına göre olgularımızın %19.6'sının hafif (skor 0 ve 1), %54.3'ünün orta (skor 2) ve %26.1'inin ağır (skor 3-5) kategoride yer aldığı gözlemlendi. Olguların 13 (%14.1)'ü yoğun bakım ünitesine yatırılarak izlendi. Rehberler tarafından ayaktan tedavi önerilen ve CURB-65 skoru < 2 olan 18 hastaya sosyal nedenler, eşlik eden komorbid durumlar ve risk faktörleri nedeniyle yatış kararı verildi.

Hastaların 42 (%45.7)'sinde bakteriyel, 20 (%21.7)'sinde viral etken saptanırken, 30 (%32.6) hastada etken saptanmadı. Bakteriyel etkenlerde birinci sırada *S. pneumoniae*'nin, viral etkenlerde influenza A virusunun yer aldığı belirlendi. Bakteriyel etkenlerin 15 (%16.3)'i konvansiyonel kültür yöntemleriyle saptandı. Kültürde saptananların hepsi multipleks PZR ile de pozitif bulundu. Kültür-negatif olan örneklerin 27 (%29.3)'sinde multipleks PZR ile bakteriyel etken tanımlandı. Bakteriyel etkenleri tanımlama açısından konvansiyonel yön-

Tablo 1. Etkenlerin Tanımlandıkları Yönteme Göre Dağılımları

Etken	Kültür	PZR*	Toplam (%) [†]
Bakteriyel etkenler			
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6	19	25 (27.2)
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	7	9 (9.7)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2	-	2 (2.2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	-	2 (2.2)
<i>Acinetobacter</i> spp.	2	-	2 (2.2)
<i>Staphylococcus aureus</i> (metisiline duyarlı)	1	-	1 (1.1)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	-	1	1 (1.1)
Viral etkenler			
İnfluenza A virusu		7	7 (7.6)
Rinovirus		6	6 (6.5)
Respiratuar sinsisyum virusu A		3	3 (3.2)
Adenovirus		2	2 (2.2)
Koronavirus 229 E		1	1 (1.1)
Koronavirus OC 43		1	1 (1.1)
Toplam	15	47	62 (67.4)

PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu. *Kültür-negatif, sadece PZR-pozitif sonuçlar. [†]Yüzdeler toplam hasta sayısı ($n=92$) üzerinden hesaplandı.

temlerle multipleks PZR arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). İzole edilen *S. pneumoniae* suşlarının tümü ($n=6$) penisiline ve makrolidlere duyarlı olarak saptandı. Etkenler ve tanımlandıkları yöntemlere göre dağılımları Tablo 1'de, etiyojiye göre hastaların demografik verileri, risk faktörleri, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları Tablo 2'de özetlendi. Bakteriyel, viral ve etken saptanmayan pnömoni grupları arasında sadece boğaz ağrısı, balgam çıkarma, oskültasyon bulgusu ve kortikosteroid kullanımı gibi değişkenler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu.

Cinsiyete göre risk faktörleri ve ek hastalıkların varlığı değerlendirildiğinde kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), akciğer kanseri, alkolizm, ≥ 65 yaş, CURB-65 skoru ≥ 2 gibi klinik durumların erkeklerde, astımın kadınlarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p < 0.05$).

TGP tanısıyla en sık kış (%42.4), en az yaz mevsiminde (%4.3) hasta yatırıldığı gözlemlendi. Etiyojiye göre mevsimsel dağılım Tablo 3'te özetlendi. Özellikle sonbahar ve kış aylarında görülen TGP olgularından en çok bakteriyel etkenlerin sorumlu olduğu, ilkbahar ve yaz aylarında görülen olgularda genellikle etiyojinin belirlenemediği gözlemlendi ($p < 0.05$).

Hastalara ampirik olarak başlanan antibiyotikler de çalışmada değerlendirildi. Tedavide en çok Türk Toraks Derneği Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu (9)'nda grup 2 hastalarına önerilen levofloksasin (%30.4) tercih edildi. Daha azalan sıklıkta olmak üzere ampisilin-sulbaktam + siprofloksasin (%21.7) ve ampisilin-sulbaktam + klaritromisin (%11.9) kombinasyonu kullanıldı. Uygulanan ampirik tedavinin bakteriyel pnömoni vakalarında etkenleri kapsama yüzdesi %90.5 (38/42) idi. Klinik ve laboratuvar bulgularına göre viral pnömoni tanısı düşünülen 13 hastaya ampirik olarak oseltamivir uygulandı. Bu olguların 7'sinde PZR ile etkenin influenza virusu olduğu belirlendi.

Çalışmaya alınan 92 hastanın 4 (%4.3)'ü kaybedildi. Ölen hastalarda CURB-65 skorunun ≥ 2 olduğu, en az bir eşlik eden hastalık varlığı saptandı. İki hastada beş, bir hastada dört, bir hastada ise bir risk faktörü (yapısal akciğer hastalığı, sigara, malignite, alkolizm, grip sonrası gelişen pnömoni, antibiyotik kullanımı ve kortikosteroid kullanımı) vardı.

İrdeleme

TGP tedavisindeki gecikmenin morbidite ve mortaliteyi artırdığı bilinmekte ve olası patojenlerin doğru tanımlanması gerekmektedir. Bu nedenle son yıllarda solunum sistemi infeksiyonu etkenlerinin saptanmasında PZR temeline dayalı nükleik asit saptama yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemler konvansiyonel tanı yöntemlerine göre daha duyarlı ve hızlı olup, TGP olgularında viral etiyojinin tanımlanmasını da sağlamaktadır (1,7,8). Bu çalışmada konvansiyonel tanı yöntemlerinin yanı sıra multipleks PZR yönteminin de kullanılmasıyla hem TGP'nin etiyojik ajanının erken tanımlanabilmesi, hem de bakteriyel etkenlerin viral etkenlerden ayırt edilmesi sağlandı. Böylece bu olguların çeşitli özelliklerini karşılaştırmamız mümkün oldu.

TGP'li olguların %20-40'ında hastaneye yatış gerekir ve bunların da %5-10'u yoğun bakım ünitesinde yatırılır. TGP nedeniyle ayaktan tedavi edilen hastalarda mortalite düşük iken (%1), hastaneye yatırılan hastalardaki mortalite oranla-

Tablo 2. Hastaların Çeşitli Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Toplumda Gelişen Pnömoni Etyolojilerine Göre Dağılımı*

Değişkenler	Bakteriyel (n=42)	Viral (n=20)	Bilinmeyen (n=30)	Toplam (n=92)	p
	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	
Erkek cinsiyet	32 (76.2)	14 (70.0)	20 (66.7)	66 (71.7)	AD
Yaş	61.9±16.7	51.3±19.9	61.9±17.9	59.6±18.2	AD
CURB-65 skoru ≥2	34 (81.0)	14 (70.0)	26 (86.7)	74 (80.4)	AD
Klinik Belirti ve Bulgular					
Ateş ≥38.3°C	23 (54.8)	12 (60.0)	18 (60.0)	53 (57.6)	AD
Üşüme ve titreme	12 (28.6)	9 (45.0)	12 (40.0)	33 (35.9)	AD
Baş ağrısı	10 (23.8)	7 (35.0)	5 (16.7)	22 (23.9)	AD
Boğaz ağrısı	2 (4.8)	5 (25.0)	1 (3.3)	8 (8.7)	<0.05
Artralji/myalji	6 (14.3)	8 (40.0)	9 (30.0)	23 (25.0)	AD
Yan ağrısı	8 (19.0)	8 (40.0)	7 (23.3)	23 (25.0)	AD
Öksürük	39 (92.9)	17 (85.0)	25 (83.3)	81 (88.0)	AD
Balgam çıkarma	39 (92.9)	20 (100.0)	22 (73.3)	81 (88.0)	<0.05
Hırıltılı solunum	10 (23.8)	4 (20.0)	6 (20.0)	20 (21.7)	AD
Dispne	31 (73.8)	19 (95.0)	23 (76.7)	73 (79.3)	AD
Nabız ≥120/dakika	5 (11.9)	2 (10.0)	5 (16.7)	12 (13.0)	AD
Solunum sayısı ≥30/dakika	19 (45.2)	10 (50.0)	17 (56.7)	46 (50.0)	AD
Oskültasyon bulgusu	42 (100.0)	18 (90.0)	25 (83.3)	85 (92.4)	<0.05
Ek Hastalıklar					
KOAH	22 (52.4)	7 (35.0)	11 (36.7)	40 (43.5)	AD
Bronşektazi	5 (11.9)	2 (10.0)	0 (0.0)	7 (7.6)	AD
Astım	6 (14.3)	3 (15.0)	2 (6.7)	11 (12.0)	AD
Diabetes mellitus	7 (16.7)	4 (20.0)	4 (13.3)	15 (16.3)	AD
Akciğer kanseri	5 (11.9)	2 (10.0)	6 (20.0)	13 (14.1)	AD
KBY	4 (9.5)	0 (0.0)	2 (6.7)	6 (6.5)	AD
Kardiyak hastalık	6 (14.3)	5 (25.0)	6 (20.0)	17 (18.5)	AD
Risk Faktörleri					
Yaş ≥65	22 (52.4)	7 (35.0)	15 (50.0)	44 (47.8)	AD
Aşı öyküsü	10 (23.8)	6 (30.0)	3 (10.0)	19 (20.7)	AD
Son 1 ayda hastaneye yatış	12 (28.6)	7 (35.0)	4 (13.3)	23 (25.0)	AD
Son 3 ayda antibiyotik	20 (47.6)	10 (50.0)	16 (53.3)	46 (50.0)	AD
Sigara	16 (38.1)	8 (40.0)	14 (46.7)	38 (41.3)	AD
Alkolizm	6 (14.3)	3 (15.0)	3 (10.0)	12 (13.0)	AD
Kortikosteroid kullanımı	5 (11.9)	3 (15.0)	0 (0.0)	8 (8.7)	<0.05
Laboratuvar Bulguları					
Lökositoz	30 (71.4)	9 (45.0)	21 (70.0)	60 (65.2)	AD
CRP yüksekliği	32 (76.2)	14 (70.0)	25 (83.3)	71 (77.2)	AD
ESH yüksekliği	25 (59.5)	12 (60.0)	15 (50.0)	52 (56.5)	AD
AST yüksekliği	12 (28.6)	7 (35.0)	4 (13.3)	23 (25.0)	AD
ALT yüksekliği	6 (14.3)	5 (25.0)	6 (20.0)	17 (18.5)	AD
Radyolojik Bulgular					
Konsolidasyon	29 (69.0)	8 (40.0)	15 (50.0)	52 (56.5)	AD
Yama tarzında infiltrasyon	2 (4.8)	3 (15.0)	8 (26.7)	13 (14.1)	AD
Hava bronkogramı	5 (11.9)	2 (10.0)	1 (3.3)	8 (8.7)	AD
Plevral efüzyon	3 (7.1)	3 (15.0)	1 (3.3)	7 (7.6)	AD

AD: anlamlı değil, KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KBY: kronik böbrek yetmezliği, CRP: C-reaktif protein, ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, AST: alanin aminotransferaz, ALT: aspartat aminotransferaz. *Sütun yüzdesi alınmıştır.

Tablo 3. Toplumda Gelişen Pnömoni Olgularının Etiyolojilerine Göre Mevsimsel Dağılımı

Mevsim	Bakteriyel Sayı (%)*	Viral Sayı (%)*	Belirlenemeyen Sayı (%)*	Toplam Sayı (%)†
Sonbahar	11 (57.9)	2 (10.5)	6 (31.6)	19 (20.7)
Kış	20 (51.3)	13 (33.3)	6 (15.4)	39 (42.4)
İlkbahar	10 (33.3)	5 (16.7)	15 (50.0)	30 (32.6)
Yaz	1 (25.0)	0 (0.0)	3 (75.0)	4 (4.3)

*Satır yüzdesi. †Sütun yüzdesi.

rı %30'lara varabilmektedir (12,13). Bu çalışmada, hastaneye yatırılan olguların 13 (%14.1)'ü yoğun bakım ünitesinde izlenmiştir. Yoğun bakım ünitesine yatış oranının literatüre göre biraz daha fazla olması ilimizde tek üçüncü basamak hastane olmamız nedeniyle ağır olguların hastanemize yönlendirilmesiyle açıklanabilir.

TGP'lerin ağırlık derecesini saptamak için çok sayıda skorlama sistemi kullanılmaktadır (14-16). Ülkemizde en çok CURB-65 ve pnömoni şiddet indeksi (PSI) kullanılmaktadır. Çalışmamızda CURB-65 skoru kullanılmış olup olguların %80.4'ünde CURB-65 skorunun ≥ 2 olduğu yani orta veya ağır kategoride yer aldıkları gözlenmiştir.

Ülkemizde TGP olgularıyla ilgili yapılan çalışmalarda etken saptama oranlarının %21-62.8 arasında değiştiği görülmektedir (3,17). Diğer ülkelerden bildirilen çalışma sonuçlarına göre ise yine araştırılan etken profili ve yöntemle ilgili olarak etyolojik tanı oranları %33-88 arasında değişmektedir (4,6,7). Yayınlarında değişik oranların bildirilmesi farklı hasta gruplarında, farklı etken profiline yönelik farklı yöntemlerin kullanılması gibi nedenlere bağlanmaktadır. Çalışmamızda 42 hastada bakteriyel, 20 hastada viral olmak üzere toplam 62 hastada (%67.4) etken saptanabildi.

Hastaneye yatırılarak izlenen TGP olgularında mutlaka balgam kültürü alınmalıdır. Ancak antibiyotik tedavisinin başlanmış olması, kaliteli balgam örneğinin alınamaması, sonuçların geç çıkması (24-48 saat) gibi nedenlere bağlı olarak balgam kültürünün tanı ve tedaviyi yönlendirmedeki değeri düşüktür (1,4,8). Çalışmamızda kültür yöntemiyle tüm hastaların sadece 15 (%16.3)'ünde bakteriyel etken saptanabildi. Önceden antibiyotik kullanımı, örnek alma, gönderme ve laboratuvarında işleme sırasında optimum koşulların sağlanamamış olması gibi nedenlere bağlı olarak izolasyon oranının düşük olduğu düşünüldü. Bakteriyel etkenler için PZR yöntemi de eklendiğinde idantifikasyon oranının anlamlı bir şekilde (%45.6) arttığı görüldü. Olgularımızda son bir ayda antibiyotik kullanım oranının %50 olduğu dikkate alındığında, antibiyotik tedavisi altındaki olgularda da etken tanımlanmasına olanak sağlayan PZR'in erken tanıda önemli olduğu anlaşılmaktadır. TGP olgularıyla ilgili yapılan çalışmalarda en sık etkenin *S. pneumoniae* olduğu (%13-48) bildirilmektedir (3,4,6,17). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak her iki yöntemle de en sık etkenin *S. pneumoniae* (%27.2) olduğu, bunu *H. influenzae* (%9.7)'nin izlediği görüldü.

Viruslar sıklıkla çocukluk çağında TGP'ye neden olmakta, erişkin yaşta bakterilere göre daha az oranda görülmektedir. Virusların özellikle erişkin TGP olgularındaki potansiyel önemi PZR gibi daha duyarlı ve daha hızlı tanı testlerinin kul-

lanılmasıyla birlikte son yıllarda daha iyi anlaşılmıştır. Viral etyolojiyi belirlemede PZR'nin duyarlılığının virus kültürü ve viral antijen testleri gibi diğer testlere göre 2-5 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir. Erişkin TGP'lerde PZR ile etyolojinin araştırıldığı çalışmalarda virusların %25-56 oranında etken olduğu gösterilmiştir (8,18,19). Viral pnömonilerin en sık etkenleri influenza A ve respiratuar sinsisyum virusu iken, bunları adenovirus, parainfluenza virus (tip 1, 2, 3), koronavirus, rinovirus, influenza B virusu izlemektedir. Çalışmamızda 20 (%21.7) hastada viral etken saptanmıştır. Literatürle uyumlu olarak en sık influenza A virusu (%7.6) saptanmış, bunu rinovirus (%6.5) ve respiratuar sinsisyum virusu A (%3.2) izlemiştir.

TGP'de 4-8 saat kadar kısa bir süre içinde başlayan antimikrobiyal tedavinin morbidite ve mortaliteyi belirgin oranda azalttığı gösterilmiştir. Tedavi için genellikle ampirik yaklaşım gerektiğinden risk faktörlerinin, klinik tablonun ve akciğer radyogramı bulgularının ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesi çok önemlidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda TGP gelişiminde rol oynayan birçok risk faktörü tanımlanmıştır. TGP, özellikle ileri yaş grubunda ve kronik hastalıkları olan kişilerde daha sık görülmekte ve daha ağır seyredebilmektedir. Erişkinlerde TGP en sık 55-70 yaşları arasında görülmektedir (5,6,10). Çalışmamıza alınan olguların yaş ortalamasının 59.6 ± 18.2 olduğu ve bunların %45.8'inin 65 yaş ve üstü olduğu ve erkeklerde daha sık (%71.7) görüldüğü saptanmıştır. Erkeklerde daha fazla görülmesi risk faktörlerinin erkek hastalarda daha fazla olmasıyla açıklanabilir. Zira çalışmamızda KOAH, akciğer kanseri, alkolizm, ≥ 65 yaş, CURB-65 skoru ≥ 2 gibi klinik durumların erkeklerde anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Tüm olgular dikkate alındığında birden fazla eşlik eden hastalık varlığı (%57.6), son üç ay içinde antibiyotik kullanma (%50) ve ≥ 65 yaş (%47.8) en sık saptanan risk faktörleri olarak belirlenmiştir.

Klasik TGP'de ateş, üşüme ve titreme, yan ağrısı ve mukopürülan balgam çıkarma en sık görülen semptomlardır. Fidan ve arkadaşları (20) tarafından yatarak tedavi gören 135 TGP olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada, öksürük (%84.4), balgam çıkarma (%69), nefes darlığı (%52), yan ağrısı (%52) ve ateş (%47) en sık saptanan semptomlar olarak bildirilmiştir. İnönü Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada da ayaktan ve yatarak tedavi gören 148 TGP'li olgunun başvuru semptomlarının sıklık sırasına göre öksürük (%90), balgam çıkarma (%69), nefes darlığı (%63) ve ateş (%59) olduğu bildirilmiştir (21). Klinik olarak olgularımız değerlendirildiğinde hem bakteriyel hem de viral pnömonilerde en sık bulguların öksürük (%88), balgam çıkarma (%88), disp-

ne (%79.3) ve ateş (%57.6) olduğu gözlenmiştir. Bakteriyel, viral ve etken saptanamayan pnömoni grupları arasında balgam çıkarma, boğaz ağrısı, oskültasyon bulgusu ve kortikosteroid kullanımı gibi değişkenler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Ancak farklılıkları daha net belirleyebilmek için daha geniş çalışmalara gereksinim olduğu düşünülmüştür.

TGP'li hastalarda akciğer grafisi tanı koymada, komplikasyonların varlığının saptanmasında, pnömoniyi taklit eden patolojilerin ayırt edilmesinde ve hastalığın şiddetini belirlemede oldukça yararlıdır. Klinik durumu düzelmeyen, kötüye giden veya başka patolojilerden kuşulanılan hastalarda toraks bilgisayarlı tomografisi de çekilebilir. Ülkemizde yapılan genç erişkin 56 TGP olgusunun değerlendirildiği prospektif bir çalışmada, radyografide en sık %78 oranında lobar konsolidasyon görülmüş, %14 olguda plevral efüzyon saptanmıştır (22). Çalışmamızda hastaların %94.6'sında radyolojik bulgu belirlenmiş, sıklık sırasına göre konsolidasyon (%56.5), interstisyel/yama tarzı tutulum (%18.7) ve hava bronkogramı (%7.6) gözlenmiştir.

Kış mevsiminde kapalı ortak yaşam alanlarının daha sık kullanılmasına bağlı olarak hem bakteriyel hem de viral TGP insidansında artış gözlenmektedir. Buna karşılık respiratuar sinsisyum virusu, rinovirus, parainfluenza virusuna bağlı bazı viral TGP olgularının bahar ve yaz ayları dahil tüm yıl görülebileceği bildirilmiştir (18). Çalışmamızda da TGP olgularının en sık kış (%42.4) ve ilkbahar (%32.6) aylarında, en az yaz (%4.3) aylarında görüldüğü belirlenmiştir. Bakteriyel ve viral pnömoniler en sık kış aylarında görülürken, etken saptanamayan olguların en sık ilkbahar ve yaz aylarında gözleendiği saptanmıştır. İlkbahar ve yaz aylarında görülen bu olguların kullandığımız kitlerle saptanamayan diğer viral etkenlere bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Mortaliteyle ilişkili faktörler, farklı çalışmalarda ileri yaş, yaygın akciğer tutulumu, mekanik ventilasyon gereksinimi, yüksek "Acute Physiology Assessment and Chronic Health Evaluation (APACHE)" II skoru, eşlik eden hastalık varlığı ve hastanede kalış süresinin uzun olması olarak bildirilmiştir. Ülkemiz verilerini derleyen bir yayında genel mortalite oranının %1-10 arasında değiştiği, yoğun bakım ünitesinde izlenen hastalarda bu oranın %52'ye ulaştığı bildirilmiştir (3). Pişkin ve arkadaşları (23)'nin 97 TGP hastasının değerlendirildiği çalışmasında genel mortalite oranı %6.2 bulunmuştur. Çalışmamızda saptanan %4.2'lik genel mortalite oranı literatür verileriyle uyumludur. Yapılan çeşitli çalışmalarda artan CURB-65 skorlamasının mortaliteyle ilişkisi kesin olarak ortaya konmakla birlikte, olguların %80.4'ünün CURB-65 skoru 2 ve üzerinde olan çalışmamızda hasta sayımızın az ve mortalite oranımızın düşük olması nedeniyle bu ilişki gösterilememiştir.

Aşılama TGP'den korunmanın temel unsurudur. TGP riski olan tüm bireylere pnömokok ve influenza aşısı uygulanmalıdır (9,10,24). Çalışmamızda hastaların %17.7'sinde influenza, %8.3'ünde pnömokok aşılılarıyla aşılama öyküsü saptanmıştır. Eşlik eden hastalık ve risk faktörü oranlarının yüksek olduğu olgularımız için bu aşılama oranlarının oldukça düşük olduğu gözlenmiş, aşının önemi hakkında risk gruplarının bilgilendirilmesi gerekliliği vurgulanmıştır.

Sonuç olarak, moleküler testlerle sonucun hızlı alınması, test duyarlılığının yüksek olması ve konvansiyonel yöntemlerle saptanamayan mikroorganizmaların saptanabilmesi, hem uygun antimikrobiyal tedavinin erken dönemde başlanabilmesine hem de maliyet açısından kazanç sağlanmasına olanak tanımaktadır. Ayrıca rutin istenen tetkiklerde saptanamayan viral etkenlerin belirlenmesi, gereksiz veya yanlış antibiyotik kullanımının, yan etki oranının ve direnç gelişiminin azalmasını sağlayacaktır. Tüm bu yararlar dikkate alındığında, TGP tanısında moleküler yöntemlerin kullanımının hasta yönetiminde önemli katkıları olacağı sonucuna varılmıştır.

Teşekkür

Bu çalışma Manisa Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 2013-039).

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Cunha BA. Community-acquired pneumonia. Diagnostic and therapeutic approach. *Med Clin North Am.* 2001; 85(1): 43-77.
2. Hastalık Yükü Final Rapor. Aralık 2004. T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü - Başkent Üniversitesi Ulusal Hastalık Yükü ve Maliyeti Etkinlik Projesi [Internet]. Ankara: Türk Toraks Derneği [erişim 20 Ocak 2018]. http://www.toraks.org.tr/userfiles/file/ulusal_hastalik_yuku_hastalikyukuTR.pdf.
3. Özlü T, Bülbül Y, Özsu S. Ulusal verilerle toplum kökenli pnömoniler. *Tüberk Toraks Derg.* 2007; 55(2): 191-212.
4. Alves DW, Kennedy MT. Community-acquired pneumonia in casualty: etiology, clinical features, diagnosis, and management (or a look at the "new" in pneumonia since 2002). *Curr Opin Pulm Med.* 2004; 10(3): 166-70. [CrossRef]
5. Özlü T. Toplum kökenli pnömoniler. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi.* 2005; 1(46): 1-12.
6. Røysted W, Simonsen Ø, Jenkins A, Sarjomaa M, et al. Aetiology and risk factors of community-acquired pneumonia in hospitalized patients in Norway. *Clin Respir J.* 2016; 10(6): 756-64. [CrossRef]
7. Siow WT, Koay ES, Lee CK, et al. The use of polymerase chain reaction amplification for the detection of viruses and bacteria in severe community-acquired pneumonia. *Respiration.* 2016; 92(5): 286-94. [CrossRef]
8. Chalmers JD. The Modern diagnostic approach to community-acquired pneumonia in adults. *Semin Respir Crit Care Med.* 2016; 37(6): 876-85. [CrossRef]
9. Özlü T, Bülbül Y, Alataş F, et al. Türk Toraks Derneği Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu. *Türk Toraks Derg.* 2009; 10(Suppl. 9): 3-16.
10. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007; 44(Suppl. 2): S27-72.
11. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Twenty-fifth Informational Supplement.* CLSI Document M100-S25. Wayne, PA: CLSI, 2015.
12. Çilli A. Toplumda gelişen pnömonilerin epidemiyolojisi ve etyolojisi. *Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları Özel Konular.* 2011; 4(1): 1-10.

13. Bacakoğlu F. Yoğun bakım gerektiren ağır toplum kökenli pnömoni. *Yoğun Bakım Derg.* 2010; 1: 25-30.
14. Loke YK, Kwok CS, Niruban A, Myint PK. Value of severity scales in predicting mortality from community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2010; 65(10): 884-90. [CrossRef]
15. Shah BA, Ahmed W, Dhobi GN, Shah NN, Khursheed SQ, Haq I. Validity of pneumonia severity index and CURB-65 severity scoring systems in community acquired pneumonia in an Indian setting. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2010; 52(1): 9-17.
16. Kolditz M, Braeken D, Ewig S, Rohde G. Severity assessment and the immediate and long-term prognosis in community-acquired pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med.* 2016; 37(6): 886-96. [CrossRef]
17. Köksal İ, Özlü T, Bayraktar O, et al. Türkiye'de erişkin hastalarda toplum kökenli pnömonilerde etyolojik ajanlar; çok merkezli, kesitsel çalışma. *Tüberk Toraks.* 2010; 58(2): 119-27.
18. Alimi Y, Lim WS, Lansbury L, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam JS. Systematic review of respiratory viral pathogens identified in adults with community-acquired pneumonia in Europe. *J Clin Virol.* 2017; 95: 26-35. [CrossRef]
19. Wiemken T, Peyrani P, Bryant K, et al. Incidence of respiratory viruses in patients with community-acquired pneumonia admitted to the intensive care unit: results from the Severe Influenza Pneumonia Surveillance (SIPS) project. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013; 32(5): 705-10. [CrossRef]
20. Fidan A, Kırıl N, Erdem İ, Eren A, Saraç G, Çağlayan B. Toplum kökenli pnömonilerde hastane mortalitesi ve ulusal pnömoni tanı ve tedavi rehberine göre değerlendirme. *Toraks Derg.* 2005; 6(2): 115-21.
21. Gökırmak M, Hasanoğlu HC, Yıldırım Z, Köksal N, Orhan Z, Hacıevliyagil SS. Türk Toraks Derneği Pnömoni Rehberi'ne uygun tedavi verilen ve verilmeyen toplum kökenli pnömonilerde başarı oranları. *Tüberk Toraks.* 2001; 49(3): 297-311.
22. Çilli A, Özdemir T, Özbudak Ö, et al. Risk factors for the development of community-acquired pneumonia in young adults. *Turkish Respiratory Journal.* 2001; 2(1): 3-7.
23. Pişkin N, Aydemir H, Öztoprak N, Akduman D, Çelebi G, Seremet Keskin A. Toplum kökenli pnömoni olgularında hastanede yatış süresi ve mortaliteyi etkileyen faktörler. *Mikrobiyol Bül.* 2009; 43(4): 597-606.
24. Tozkoparan E. Toplum kökenli pnömoni: Tedavi ve korunma *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi.* 2007; 3(49 Suppl. 1): S17-22.