

Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları

Abdulkaki Aksakal¹

Özet

Solunum yolu enfeksiyonları geçmişten günümüze her yaşta kişiyi etkileyen önemli enfeksiyonlardandır. Alt solunum yolu enfeksiyonları ise hava iletim yolu ve akciğerlerde tutulum gösteren viral ve bakteriyel kaynaklı olabilen türlerinden biridir. Geçmişte birçok çeşidi pandemi ve epidemiyeye dönüşmüş ve birçok kişinin ölümüne sebep olmuştur. Enfeksiyonların tedavi edilmesinde sosyoekonomik şartlar, iklim şartları, direnç kazanma oranı ve hızı gibi birçok faktör etkili olmuştur. Tüberküloz alt solunum yolu enfeksiyonlarından en eskilere dayanan türlerinden biridir. Tüberkülozu takip eden diğer bir hastalık ise pnömonidir. Yine özellikle akciğerlerde tutulum gösteren pnömoni hastaneye yatış gerektiren enfeksiyonlardan biridir. Diğer enfeksiyonlar gibi teşhisi zordur ve radyolojik bulguların incelenmesi gerekmektedir. Bunun yanı sıra hastalığın sınıflandırması birçok açıdan yapılabilmektedir. En yaygın sınıflandırma şekli hastalığın bulaş ortamına göre yapılan sınıflandırmadır. Toplumdan, hastaneden veya ventilasyona bağlı bulaş gerçekleşebilirken, bağışıklığı baskılanmış, kanser tedavisi gören, organ nakli gerçekleşmiş veya AIDS hastalığına sahip hastalar gibi kişilerde de sıklıkla görülmektedir. Diğer enfeksiyonlar ise bronşit, bronşiolit ve bu enfeksiyonların akut-kronik formlarıdır. Patojene, hastanın yaşına, yaşadığı ortama göre antibiyotik tedavisi yanı sıra destekleyici tedavi yeterli gelebilmektedir. Bu hastalıkların tedavisi de geniş spektrumlu yerine patojene özel tedaviler ile daha kısa sürede daha verimli sonuçlar alınabilmektedir. Solunum yolu enfeksiyonları gerek destekleyici tedavi ile gerekse ilaç tedavisi ile önem gösterilmesi gereken ciddi hastalıklardan birisidir.

ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI

Solunum yolu enfeksiyonları, toplumu ve her yaşta kişiyi önemli ölçüde etkileyen ve ölümlere yol açabilen enfeksiyonlardır. Genel anlamda solunum

1 Prof. Dr., Adıyaman Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık Temel Bilimleri Bölümü, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. abakiaksakal@gmail.com, Orcid: 0000-0002-1622-5111

yolu enfeksiyonları alt ve üst solunum yolu enfeksiyonu olarak incelenebilir (1).

Alt solunum yolu; soluk borusu ve akciğerlerden oluşur ve enfeksiyonun tutulumu buralarda gerçekleşir. Bakteriyel ve viral kökenli olabilmektedir Bronşit, bronşiolit, pnömoni ve tüberküloz gibi enfeksiyonlar görülür (1-4). Alt solunum yolu enfeksiyonlarının dünyadaki gelişimine bakıldığında zaman en eski alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) türü olarak tüberküloza rastlanmaktadır. Verem olarak da bilinen tüberkülozun tarihi çok eskiye dayanmaktadır. Yaklaşık milattan üç bin yıl öncesine gidildiğinde Nil Nehri kıyısında küçük bir kasabada yaşayan genç bir kızın kanlı balgam çıkararak öldüğü görülmüştür. Milattan yedi yüz yıl öncesinde ise Peru'da on yaşındaki bir çocuğun mumyasında *Mycobacterium tuberculosis*'in (*M. tuberculosis*) neden olduğu kamburluk ve psoas apsesi gibi izlere rastlanmıştır. Roma döneminde hekimlik yapmış olan Arateus, hastaların özelliklerini kısık ses, bükük boyun, kamburluk, şişmiş eklemeler, kemik erimesi ve belirgin kilo kaybı, pembeleşmiş yanaklar gibi betimlemeler kullanarak sıralamıştır. O dönemlerde ilaç tedavisi kullanmayan hekimler egzersiz ve düzenli beslenme ile hastalığı düzeltebileceklerine inanıyorlardı (5, 6).

Pnömonokok ise erişkin ve çocuklar için ciddi tehlike teşkil eden diğer bir patojendir. 1800'lerde Sternberg tarafından tanımlanmıştır ve 1882'de bakterinin ölü suşlarının enjekte edilmesiyle hastalığın önlenebileceğini bildirmiştir. Bu konuda ilk düzenli ve planlı çalışma ise 1900'lerde Sir Almroth ve arkadaşları tarafından Güney Afrika'daki maden çalışanları üzerinde yapılmıştır. 1938'de Reinmann bilinen influenza virüsleri ve bakteriler dışında klinik pnömoni hastaları keşfetmiştir ve atipik pnömoninin temellerini atmıştır. Şu an hala ABD'de yılda 5 milyon kişide görülebilen pnömoninin %20 den fazlasının hastanede tedavi gerektirdiği bildirilmektedir (7, 8).

SOLUNUM SİSTEMİ ANATOMİK YAPISI

Solunum; temel olarak inhalasyon ve ekshalasyondan oluşur. İnhalasyon; atmosferden oksijen almayı ifade ederken ekshalasyon dış ortama CO₂ vermeyi ifade eden iki temel yaşam fonksiyonudur (3).

Solunum sistemini fizyolojik olarak iki kısımda incelenebilir. Birincisi burundan bronşiolere kadar olan solunan gazın iletilmesini sağlayan iletim kısımları, ikincisi ise alveoler kanal ve alveollerden oluşan gaz değişim bölgeleridir. Anatomik olarak ise göğüs kafesi dışında bulunan burun, yutak ve gırtlaktan oluşan üst solunum yolu; trakea, bronş ve bronşiolerden oluşan alt solunum yolu olarak sınıflandırılabilir. İletim yollarında gaz değişimi yapılmadığından bu kısımlar "anatomik ölü boşluk" olarak adlandırılır (9-11).

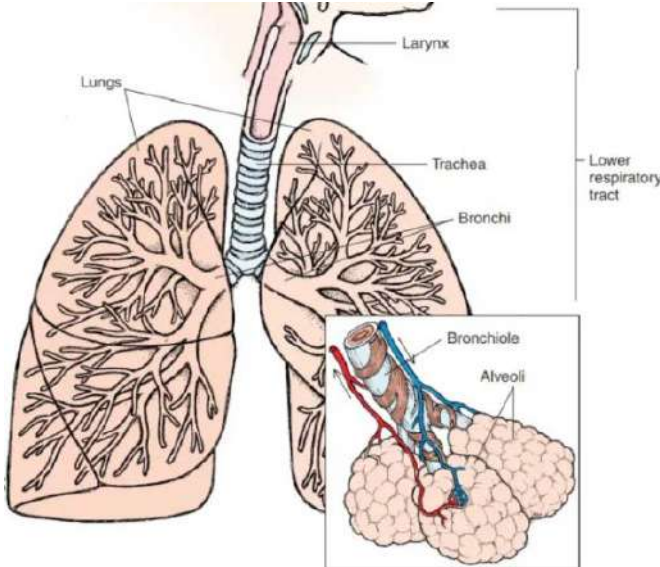
1. Alt Solunum Yolu

Alt solunum yolu; trakea (nefes borusu), bronşlar ve alveolleri taşıyan akciğerlerden oluşan sistemdir. Trakea diğer bir isimle nefes borusu, toraksın içinde gırtlığın alt kısmında kalan bölümü olup alt solunum yolunun başlangıç kısmıdır. 2-5 cm genişliğinde 10 cm uzunluğunda gaz iletiminde görevli boru şeklinde bir yapıdır (Şekil 1). Trakea, alveol içermez bu yüzden gaz değişimine katılmaz (11, 12).

Bronşlar yapı ve fonksiyon açısından trakeaya benzer. Trakeadan sonra akciğer iki loba ayrılır ve dallanıp daralarak alveollere kadar ilerler. Bronşlar bronkospazm ve bronkodilatasyon denen düz kasların daralıp gevşemesini sağlayan düz kasların bulunduğu kısımdır. Bu bölümde kıkırdak bulunmaz (9, 11, 13).

Akciğerler; göğüs boşluğunda sağda ve solda olmak üzere iki adet bulunan organlardır. Altta diyafram, önde sternum adı verilen göğüs kemiği ve sternuma bağlı kaburga kemikleri, arkada ise omurga ile çevrilidir. Plevra adı verilen çift katlı zar ile çevrilidir. Plevra zarları arasında ince bir sıvı tabakası bulunur. Bu sıvı negatif basınca sahiptir ve akciğerlerin büzülmesini engeller. Sağ ve sol akciğerler birbirine fonksiyon olarak benzerdir fakat asimetriktir ve anatomik olarak farklılıkları vardır. Sağ akciğer üç lobdan oluşurken sol akciğer iki lobludur ve bronşların akciğerler içinde dallanmaları farklılık gösterir (11, 13, 14).

Şekil 1: Alt Solunum Yolu Organları (15)



Hilum; akciğerin medial yüzeyinde bulunan çöçük bir yüzeydir. Akciğer kökü ya da akciğer göbeği olarak adlandırılan bu yapıda sinirler, lenfler ve bronşiyal damarlar geçer. Ayrıca pulmoner arter ve venlerinde giriş-çıkış noktası yine bu bölgededir (14).

Alveoller ise; akciğerde bulunan bronşların ucunda gaz değişiminde görevli kısımlardır. Alveollerin sürekli açık kalabilmesi için yüzey geriliminin düşük olması gerekir. Yüzeylerinde bulunan sürfaktan denilen madde gerilimi azaltarak alveollerin büzülüp kapanmasına engel olur (3, 11).

Solunan hava ile gelen yabancı ve zararlı maddelerin ayrıştırılmasında akciğerde bulunan makrofajlar görev alır. Ayrıca solunan hava ile alınan oksijenin karbondioksite dönüştürülerek verilmesi vücudun pH dengesinin korunmasında önemli derecede etkilidir (11).

2. Solunum Yolu Fizyolojisi

Solunum sistemi temel olarak atmosferden alınan oksijeni doku metabolizması ile karbondioksite dönüştürerek vücuttan uzaklaştırır. Sağlıklı bir yetişkinde dakikada yaklaşık 4 L hava alveollere gelir ve dışarı gönderilir. Bu olaya ventilasyon denir. Alveol ile alınan oksijenin dokulara dağılmasına ise perfüzyon denir. Her solukta yaklaşık 500 ml hava akciğerlere gider. Bu solunum hacmine tidal volüm denir. Bu havanın yaklaşık 150 ml'si iletim yolunda bulunan anatomik ölü boşluk hacmini oluşturur (13, 16).

Akciğerler tıpkı bir balon gibi negatif ve pozitif basınç etkisiyle şişer. İç kısımda pozitif basınç etkilerken plevral basınç da negatif etki eder. Yani akciğer basıncı alveoler basınç ve plevral basınç ile çalışır (13, 16).

ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI

Alt solunum yolu enfeksiyonları, özellikle erken çocukluk dönemlerinde sıklıkla rastlanabilen önemli derecede morbidite ve mortaliteye neden olan hastalıklardandır. Kronik ve akut olarak değerlendirilebilen ASYE'nin akut formu genellikle hastaneye yatış gerektirmektedir. Çoğu hekim arasında farklılık olmakla birlikte ASYE yerine genel olarak pnömoni ifadesi de kullanılabilir. Akut ASYE; bronşit, bronşiolit ve pnömoniden oluşurken kronik ASYE; tüberküloz, akciğer abseleri ve kistik fibrozda görülen enfeksiyonları kapsar (1, 2, 17-19).

PNÖMONİ

Pnömoni; ateş solunum zorluğu ve parankimal tutulum ile kendini gösteren, bakteri veya virüs kaynaklı olan enfeksiyöz bir hastalıktır. Alveol veya

interstisyumda tutulum gösterebilir. Mikroorganizma dışında non-enfeksiyöz ajanlarla da gerçekleşebilir. Bu türü çok nadir görülür ve tespitinde özel uzmanlık gerektirir. Enfeksiyon ajanlarına bağlı olmayan pnömoniye pnömonitis de denmektedir. Ayrıca radyasyon gibi fiziksel etmenlere, kimyasal maddelere maruz kalmaya, kemoterapötik ilaç kullanımına veya alerjik reaksiyonlara bağlı da oluşabilir (1, 2, 8, 20, 21). Pnömoni sınıflandırması birçok açıdan yapılabilir (Tablo 1).

Tablo 1: Pnömoni Sınıflandırması (8)

Anatomik yerleşim yerine göre	1. Nonsegmental alveoler pnömoni 2. Bronkopnömoni 3. İntersitisyel pnömoni
Etiyolojisine göre	1. İnfeksiyöz (bakteriyel, viral, paraziter, fungal, mikrobakteriyel) 2. Non-infeksiyöz (fiziksel, kimyasal, immünolojik)
Klinik tabloya göre	1. Tipik pnömoni 2. Atipik pnömoni
Ampirik tedavi yaklaşımına göre	1. Toplumda gelişmiş pnömoni 2. Hastanede gelişmiş pnömoniler 3. İmmünitesi baskılanmış hastalarda gelişmiş pnömoniler
Ağırlık durumuna göre	1. Hafif pnömoni 2. Ağır pnömoni
Diğerleri	1. Aspirasyon pnömoni 2. Yaşlılarda gelişen pnömoniler

1. Toplumsal Kökenli Pnömoni

Daha önce hastalığı geçirmemiş ve semptomların başlangıcından 14 gün öncesine kadar yatışı olmamış, etkenin hastane dışından edinildiği düşünülen pnömonidir. Genellikle akut ve gürültülü bir şekilde görülür (1, 8). Amerika toraks cemiyeti toplumsal kökenli pnömoniyi (TKP) dört gruba ayırmıştır (1).

- Grup I: 60 yaş altı, eşlik eden hastalığı yok
- Grup II: 60 yaş üstü, eşlik eden hastalığı var
- Grup III: Hastane yatışı gerekli olan

- Grup IV: Ciddi, yoğun bakım gereksinimi olan.

Toplumsal kökenli pnömonilerde sık rastlanan etkenler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: TKP'lerde sık rastlanan etkenler (22)

Bakteri	Virüs	Parazit	Mantar
<i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Coxiella burnetti</i>	Herpes virüs HIV İnfluenza virüs	<i>Plasmodium vivax</i>	<i>Pneumocystis carinii</i>

TKP epidemiyolojisine bakıldığı zaman her yıl tüm Dünya genelinde yaklaşık 150 milyon vaka rapor edilirken bunlardan yaklaşık 13 milyonu hastaneye yatacak şiddette olmaktadır. İki milyondan fazlasının çocuk olduğu görülürken büyük çoğunluğunun beş yaş altı çocuklar olduğu belirtilmiştir. TKP'ler incelenmesine göre tipik ve atipik olarak ikiye ayrılır (1, 2):

1.1. Tipik Pnömoni

Ateş, titreme, göğüs ağrısı ve sarı-yeşil pashı balgam şeklinde klinik semptomların hakim olduğu, laboratuvar bulgularında lökositöz ve konsolidasyon olarak adlandırılan; alveollerde gaz yerine sıvı tutulumu şeklinde ödem gözlenen pnömoni çeşididir. Genellikle *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) veya gram negatif bakteriler sorumludur (1).

1.2. Atipik Pnömoni

Atipik pnömoni tanımı ilk kez 1938 Reimann tarafından birçok hastada aynı klinik özelliklerin belirlenmesi ile yapılmıştır (23, 24). Balgamsız ya da çok az balgam ile birlikte gün gün artan öksürük, ateş, eklem ağrıları atipik pnömoniye tipik pnömoniden ayıran özelliklerdir. Bunlardan farklı olarak laboratuvar bulgularında hafif artmış lökosit sayısı bulunurken konsolidasyon görülmez. Temel olarak *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*), *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*) sorumludur (1, 2, 4).

1.2.1. *M. pneumoniae* pnömonisi: *M. pneumoniae*, hücre duvarı olmayan yavaş büyüyen bakterilerdir. Hücreye yapışır ve hücre içinde patojen olarak

döngüsünü sürdürür. Her mevsimde ve her yaşta kişiyi etkileyebildiği gibi beş yaş altında en önemli pnömoni etkenidir. Kuluçka süresi 3 hafta kadar olabilirken okul çağı çocuklarda çok bulaşıcı olabilmektedir. Asemptomatik olarak ilerler hafif baş ağrısı ve kuru öksürükle kendini gösterir. Tedavisinde en önemli gruba makrolid grubu antibiyotiklerdir (24, 25).

1.2.2. C. pneumoniae pnömonisi: *C. pneumoniae* zorunlu hücre içi bakterilerdir. Mevsim ve yaş grubu olarak çok seçiciliği bulunmaz. En belirgin özelliği yüksek ateş gözlenmez, balgam varda çıkarılamıyormuş gibi kuru bir öksürüğe sebep olur. Vücutta IgM ve G düzeylerini yükseltir. Bu değerlerin tespiti tanı kriterlerinde kullanılır. Tedavisinde makrolid grubu antibiyotikler öncelikli kullanılmaktadır (24, 25).

Pnömoni, radyolojik olarak bronkopnömoni, intersitisyel pnömoni ve alveoler pnömoni şeklinde görülebilir (Tablo 3). Atipik pnömoni de ise daha yaygın olarak intersitisyel ve bronkopnömoni görülür. Bronkopnömonide bir ya da birkaç bölgenin sıvı tutulumu ile birlikte ödem alanları oluşur. Komşu alveollerinde etkilendiği bronkopnömonide sınırları belirgin değildir. Bazı durumlarda tutulum ilerleyerek tüm lobülü etkileyebilir. Bu tutulum akciğerlerde hacim kaybına neden olabilir (8).

Tablo 3: Pnömonilerde etkene göre sıklıkla gözlenen radyolojik bulgular (26).

<i>S. pneumoniae</i>	Lober/segmental konsolidasyon, hava bronkogramı, plevral effüzyon
<i>H. influenzae</i>	Lober/segmental konsolidasyon, hava bronkogramı, plevral effüzyon, ampiyem ve pnömoseller
Atipik pnömoniler	Tek taraflı, diffüz intersitisyel veya bronkopnömonik infiltrasyon, hiler LAP, nadiren plevral effüzyon
<i>S. aureus</i>	Plevral effüzyon, ampiyem, pnömotoraks, apsel, pnömoseller
Virüsler	Buzlu cam şeklinde yamalı veya diffüz infiltrasyon, konsolidasyon, sentrlobüler nodüller, kalınlaşmış interlobüler septalar

1.3. Toplum Kökenli Pnömonide Ampirik Tedavi

TKP'nin tespiti klinik ve radyolojik açıdan zor olması sebebi ile ilk tedavi yaklaşımı ampirik olarak yapılmaktadır. Teşhis konulurken ilk olarak hastanın yaşına, eşlik eden hastalığı olup olmamasına, hastalığın başlangıç şiddetine bakılır. Tedavi amacıyla dünyada birçok kılavuz hazırlanmıştır. Bunlardan en önemlileri Confision Urea Respiratory Rate Blood pressure (CURB) ve Pneumonia Severity Index (PSI)'dir. Türk toraks derneği de 2009 yılında bu kılavuzları esas alarak hastalığın seyrini etkileyen faktörleri de belirten bir kılavuz hazırlamıştır (17).

PSI; pnömoni ölçüsünde yaş, komorbidite, laboratuvar bulguları, radyolojik görüntüler ve oksijenizasyon durumları 10 veya 20 şeklinde puanlanır ve kişinin özelliğine uygun olan durumlar belirlenerek puanları toplanır. Sonuç 50 den küçükse birinci evre, 70 den küçükse ikinci evre, 71 ile 90 arasıdaysa üçüncü evre, 91 ile 130 arasıysa dördüncü evre, 130'dan büyükse beşinci evre kabul edilir (17).

CURB skorlamasında ise 5 kriter bulunur ve ilk dört kriterin baş harflerinden oluşur. Her ölçütün kişideki varlığı bir puan değerindedir (8, 17, 27)

1. Confusion (konfüzyon),
2. Urea (üre >42.8mg/dL),
3. Respiratory rate (solunum sayısı ≥ 30 /dakika),
4. Blood pressure (kan basıncı; sistolik <90 mmHg veya diyastolik <60mmHg),
5. Age (Yaş) ≥ 65

Hastalık patojenleri mevsimsel farklılık gösterir. *Mycoplasma* pnömonisi bahar ve kış aylarına kendini gösterir. Ayrıca 3-4 senede bir epidemik şekilde görülebilir. *Legionella*; daha çok yazın kendini gösterirken, *Chlamydia*; tüm yıl boyunca görülebilir. İnfluenza varlığında *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* kış aylarında sıkça görülür (28).

Pnömoni tedavisinde değiştirici faktörler Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4: Pnömoni tedavisinde değiştirici faktörler (8, 17).

65 yaş ve üzeri olmak
Eşlik eden hastalığın varlığı (Bronşektazi, kistik fibrozis, diyabet, böbrek hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, karaciğer hastalığı, malignite, nörolojik hastalık)
Bir yıl içinde pnömoni tanısı ile hastaneye yatış
Aspirasyon şüphesi
Splenektomi (Dalağın bir kısmı ya da tamamının çıkarılması)
Alkolizm
Malnütrasyon
Bakımevinde yaşama
3 ay süreyle 10mg/gün den fazla kortikosteroid kullanımı
İmmünsüpresif tedavi
İnfluenza ile gelişen pnömoni

TKP tedavisi; Amerika Toraks Cemiyetinin yaptığı dört grup üzerinden ilerler;

Grup I: 60 yaş altında hastane yatış ölçülerini taşımayan, CURB<2 ve PSI Evre 1-3 arasında skorlaması bulunan hasta gruplarıdır. Mortalite oldukça düşüktür. Hastanın eşlik eden değiştirici faktörü yoksa amoksisiklin veya makrolid grubu antibiyotik başlanabilir. Fakat değiştirici faktörlerden herhangi birine sahipse 2.-3. Kuşak sefalosporin veya amoksisiklin ile birlikte klavulanik asit ve makrolid veya doksisisiklin kullanılabilir (17, 28).

Grup II: 60 yaş üstü komorbidite durumunda hastaneye yatışı gereke-bilen hastalardır. CURB ≥ 2 ve PSI Evre 4 ve 5 durumundadır. 2. kuşak sefalosporin (anti-*pseudomonas* olmayan) veya beta laktamaz inhibitörü aminopenisilin ile birlikte makrolid ya da tek başına florokinolon uygulanabilir (17, 28).

Grup III: 60 yaş üstü eşlik eden hastalığı bulunan, yoğun bakım ihtiya-cı olabilen hasta grubudur. *Pseudomonas* riski olmayan hastalarda Grup II ile aynı tedavi uygulanabilir. Fakat *Pseudomonas* riski var ise beta laktamaz inhibitörleri ile birlikte siprofloksasin veya aminoglikozid ve makrolid kullanılabilir (17, 28).

Grup IV: Yoğun bakım gerektiren ciddi hastalardır ve mortalite %50 ye kadar ulaşmaktadır. Makrolid grubu ile tedaviye başlanır. Eğer *Legionella* ke-

sin tespit edilmişse rifampisin kullanılır. Ayrıca ek olarak antipseudomonal 3.-4. kuşak sefalosporin uygulanır. Verilen ilaçlardan rifampisin harici parenteral olarak uygulanır (17, 28).

2. Hastaneden Edinilmiş Pnömoni (HEP)

Çoğunlukla hastane yatışından 48 saat sonrasında gelişen, yatış sırasında patojenin kuluçka zamanında olmadığı bilinen ve taburcu sonrası 48 saat içinde pnömoni geçiren hasta gruplarıdır. Ölüm oranı %20-60 arasındadır. HEP; hastane kaynaklı enfeksiyonlardan kaynaklanan ölümlerin en önemli sebebidir. Çoğunlukla yoğun bakım ünitelerinde ve mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda gözlemlenir. HEP'in gelişiminde göz önünde bulundurulması gereken risk faktörleri; ileri yaş, komorbidite, entübasyon, nazogastrik tüp kullanımı, bilinç kaybı, cerrahi işlem sonrası antibiyotik kullanımı, antiasid ve H2 reseptöre inhibitör kullanımındır (1, 8, 29, 30).

HEP patojenleri genellikle hastanın kendi orofarinks florasında bulunan bakterilerden kaynaklı (endojen flora/primer endojen) olabileceği gibi hastanede bulunan dirençli mikroorganizmalar yoluyla da (sekonder endojen) gerçekleşebilir. Ekzojen bulaşlar ise hastane personelinin elleri vasıtasıyla invaziv uygulamalar sırasında gerçekleşir. Yani hastalığın bulaşı üç yolla gerçekleşebilir; hastanın orofarenksinde bulunan mikroorganizmalar yoluyla, inhalasyon yoluyla ya da hematojen yoldan bulaşabilir (30, 31).

Hastanede gelişen pnömoni patojenleri (Tablo 5) genellikle; *Escherichia coli* (*E. coli*), *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Streptococcus* türleri, *S. aureus*, *Klebsiella* türleri, Gram negatif basiller ve Gram pozitif koklardır (8, 29, 32).

HEP'ler ortaya çıkış süresine göre iki şekilde değerlendirilebilir. Yatıştan itibaren ilk 4 gün içerisinde gerçekleşiyorsa Erken tip HEP, yatıştan 5. Gün ve sonrasında gerçekleşen Geç tip HEP çeşididir (31).

Tablo 5: HEP’de görülen gruplar ve etkenler (31)

Grup 1 Erken başlangıçlı; 4.gün≤	Grup 2 Geç başlangıçlı 5.gün≥	Grup 3 Yüksek riskli, dirençli bakteri enfeksiyonu ve yüksek ölüm oranı
<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> ve <i>S. aureus</i> (metisiline duyarlı)	<i>Enterobacter</i> spp. <i>K. pneumoniae</i> <i>S. marcescens</i> <i>E. coli</i> ve Grup 1 etkenleri	<i>P. aeruginosa</i> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>S. aureus</i> (metisiline duyarlı) <i>K. pneumoniae</i> <i>S. maltophilia</i> ve Grup 2 etkenleri

HEP’in hastane bölümlerine göre gerçekleşme oranı farklılık göstermektedir. En fazla yoğun bakım ünitelerinde gözlenirken daha sonra sıklıkla dâhili ve cerrahi birimlerde görülmektedir. Uygulanan girişimlere göre, entübasyon ve ventilatör kullanımından sonra en sık görülürken, nazoenteral tüp ve trakeostomi sonrasında da oluşma oranı çok yüksektir (29, 32, 33).

HEP tanı kriteri (30, 31):

1. 38°C’yi aşan ateş
2. Balgam ve trakeal salgıların kıvamında değişiklik (pürülan sekresyon), nötrofil sayısının artması ya da epitel hücrelerin azalması
3. Lökosit sayısının artması (lökositoz) ya da azalması (lökopeni)
4. Akciğer üzerinde görülen infiltrasyonlar
5. Oksijenizasyonda azalma.

HEP varlığında mortaliteyi arttıran bazı faktörler (8, 32):

1. Uygun antibiyotik kullanmama
2. Önceden bilinçsiz antibiyotik kullanımı
3. Hastanede ve yoğun bakımda kalma süresi
4. Ventilasyon süresinin uzaması
5. *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*), *S. aureus* gibi dirençli bakteriler tarafından enfeksiyon
6. İleri yaş (>65)
7. Solunum yetmezliği

8. APACHE skorunun yüksek olması (yoğun bakım ünitelerinde kullanılan skorlama sistemi)
9. Santral sinir sistemi, Gastrointestinal sistem, Kardiyovasküler sistem, Kronik pulmoner hastalık, malignite ve Diabetes Mellitus gibi hastalıkların varlığı.

Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) skorlama sistemi; hastanın hayati parametreleri, laboratuvar bulguları, kronik hastalıklarının varlığı ve bilinç durumları göz önünde bulundurulmuş bir sistemdir. En yüksek değer 71 puandır. Hastanın mortalite riski bu sistem ile önemli derecede tespit edilir (34).

2.1. Hastaneden Edinilmiş Pnömoni Ampirik Tedavi

HEP tedavisi, gerçekleştiği evreye göre yapılır. Erken ya da geç başlayan evrelere göre tedaviye başlanır. Fakat aşağıda belirtilen durumlarda kombine tedaviye gidilir (31):

1. Yüksek riskli, çoklu direnç gösteren patojen varlığında gerçekleşen enfeksiyon:
 - Son iki hafta içinde antibiyotik kullanımı
 - Uzun süreli ventilasyon
 - İki günden uzun yoğun bakımı
 - Entübasyon
2. Mortaliteyi arttıran faktörler
 - Çoklu tutulum, apse, ampiyem
 - $PaO_2/FiO_2 < 250$
 - Ağır sepsis ya da septik şok (inflamasyonun yaşamı tehdit eden boyuta gelmesi).

Erken evre HEP tedavisinde yukarıda belirtilen faktörlerden birisi yoksa monoterapi uygulanır: Beta-laktam+ betalaktamaz inhibitörü (parenteral) veya 2.-3. kuşak nonpsödomonal sefalosporin ya da yeni kinolon. Yukarıdaki faktörler varsa kombine tedaviye gidilir (8, 31).

Geç evre HEP tedavisinde yukarıda belirtilen faktörlerden biri yoksa monoterapi uygulanır: Beta-laktam+ betalaktamaz inhibitörü (ampisilin/sulbaktam ya da amoksisilin/klavulanik asit) veya 3. kuşak nonpsödomonal sefalosporin ya da yeni kinolonlar. Yukarıdaki faktörler varsa kombine tedaviye gidilir (8, 31).

Kombine tedavi; antipsödomonal sefalosporin (sefepim, seftazidim, sefoperazon/sulbaktam) ya da antipsödomonal karbepenem ya da Beta-laktam + betalaktamaz inhibitörü (piperasilin/tazobaktam) yada antipsödomonal florokinolon (siprofloksasi, levofloksasin) ya da aminoglikozid (gentamisin tobramisin) ya da kolisitini ile birlikte ihtiyaca bağlı linezolid, vankomisin ilavesi ile birlikte kullanılabilir (8, 31).

3. Bağışıklığı Baskılanmış Hastalarda Pnömoni

Bağışıklığı baskılanmış hastaların (BBH) solunum ile ilgili problemlerinin büyük bir çoğunluğu enfeksiyöz ajanlardan kaynaklı olup daha az bir kısmı kişinin diğer hastalıklarına veya uygulanan tedavi yönteminden kaynaklı komplikasyonlara bağlı ortaya çıkmaktadır (35, 36).

3.1. Bağışıklık sisteminin eksiklikleri

Primer ve sekonder eksiklikler olarak iki gruba ayrılabilir (8, 37):

3.1.1. Primer eksiklikler

- Antikor yapım bozukluğunun baskın olduğu bağışıklık eksiklikleri (hümmoral bağışıklık sistemi yetmezlikleri)
- T ve B hücresi bozuklukları (kombine bağışıklık sistemi yetmezlikleri)
- Diğer iyi tanımlanmış bağışıklık eksiklikleri
- Bağışıklık sisteminin regülasyon bozuklukları
- Fagositer sistem eksiklikleri (nötrofil ve makrofajlardan kaynaklı)
- Özgül olmayan (doğal) bağışıklık bozuklukları
- Otoinflamatuvar hastalıkları (ailesel akdeniz ateşi, gut, crohn hastalığı)
- Kompleman sistemindeki eksiklikler (siroz, hepatit, sistemik lupus eritematozus gibi).

3.1.2. Sekonder eksiklikler

- Edinsel bağışıklık yetmezlik sendromu (AIDS)
- Kanselerde ve tedavileri sırasında görülen bağışıklık yetmezlikleri
- Hematopoetik kök hücre transplantasyonu
- Solid organ transplantasyonu

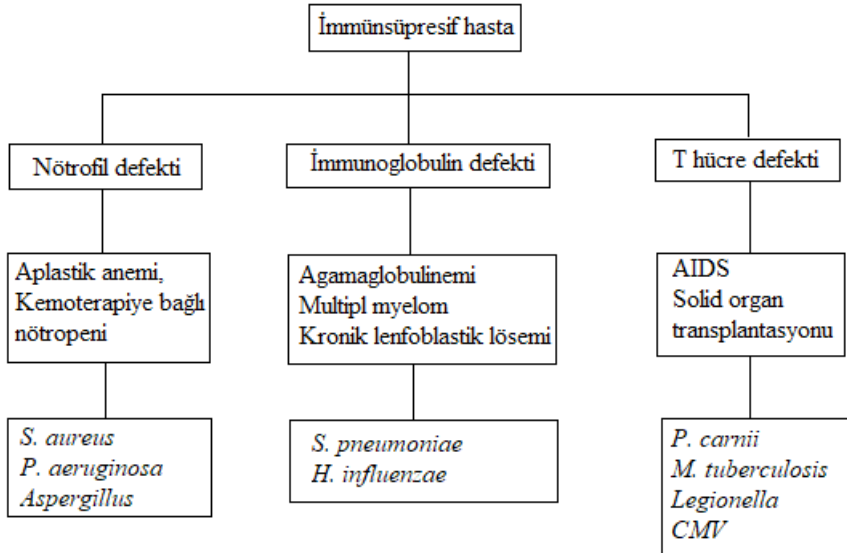
- Diğer: Bağışıklık sisteminin etkilendiği diğer hastalıklar (orak hücreli anemi, malnütrisyon, kronik böbrek yetmezliği, diabetes mellitus gibi), kanser dışı nedenler ile bağışıklık sistemini baskılayan tedavilerin kullanıldığı durumlar (kollajen doku hastalıkları, nefrotik sendrom gibi) (8, 37).

Alta yatan hastalığı ciddiyeti ve tanı koymadaki güçlük nedeniyle bir an önce ampirik tedaviye başlanması gerekir. Etkenler açısından toplum kökenli ve hastane kaynaklı etkenler bu grupta da görülmektedir. Fakat hastaneden edinilen etkenler çok daha ölümcüldür (36, 38).

3.2. Bağışıklığı Baskılanmış Hastalarda Pnömoninin Enfeksiyöz Nedenleri

Bakteriyel nedenler, bağışıklığı baskılanmış hastaların pnömoni sebeplerinin ilk sırasında yer almaktadır (Şekil 2). Antikorların fonksiyon bozukluğu ya da yetersizliğinde en çok *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* görülme riski artmaktadır. Nötropenik hastalarda ise en çok *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* gibi Gram negatif bakteriler görülmektedir. Kortikosteroid kullanan hastalarda ise *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarhalis* (*M. catarhalis*), *Legionella* ve *M. pneumoniae* etkenleri görülmektedir. Organ nakil hastalarında ve AIDS'li hastalarda ise en çok *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *Legionella* görülmektedir (8, 35, 36, 39).

Şekil 2: Bağışıklığın baskılanma tipine göre en sık görülen etkenler (8, 37).



Viral etkenlerden parainfluenza ve influenza daha çok organ nakli olanlarda görülürken, Respiratuvar Sinsisyal Virüs (RSV) bağışıklığı baskılananlarda hayati tehdit oluşturan pnömoniye yol açmaktadır. Herpes simplex virüs özellikle kemik iliği nakillerinde görülürken Epstein Barr virüsü akciğer nakillerinde sıklıkla görülür. Sitomegalovirüs (CMV) bu grup hastalarda primer enfeksiyon sebebidir. Adenovirüs ve coronavirüs de sıklıkla görülen virüsler arasındadır (8, 36, 38).

3.3. Bağışıklığı Baskılanmış Hastalarda Tanı Kriterleri (8, 35)

3.3.1. Hipoksemi: Bu hastalarda ayrıca özelliklerdendir. İnflrasyonla birlikte görülür.

3.3.2. Radyolojik bulgular: İnflrasyonun görülmesinde kullanılır. Fakat inflrasyonun olmaması pnömoninin olmadığı anlamına gelmez.

3.3.3. Akciğer grafisi: Akciğerin lobüler konsolidasyonu, buzlu cam görüntüsü, inflrasyon kaynaklı hava bronkogramı sıklıkla görülen olgulardır.

3.3.4. Balgam incelemesi: Bakteriyel bulaşlarda dişler fırçalanıp ağız çalkalandıktan sonra yapılan incelemelerdir. Örnekte 100x büyütmede her sahada 25'den çok nötrofil 10'dan az epitel olmalıdır. Viral bulgularda yetersiz bir yöntemdir.

3.4. Bağışıklığı Baskılanmış Hastalarda Tedavi

1. Antipsödomonal tedavi: Sefalosporin, karbapenem, betalaktam-betalaktamaz inhibitörleri, kinolonlar, aminoglikozitler. Hasta ağır septik şok yaşadığında çoklu psödomonas tehlikesi nedeniyle tedaviye aminoglikozitler eklenebilir. Fakat ilaç etkileşimine ve nefrotoksisiteye dikkat edilmelidir (8, 36).
2. CMV için: Gansiklovir ardından valgansiklovir ya da foskarnet. Foskarnet toksisite riski yüksek ilaç grubundadır. Bol su ile alınması ve yakından böbrek takibinin yapılması gerekir. Ülkemizde bulunmamaktadır (8, 36).
3. RSV için: Ribavirin aerosol ya da IV ribavarin+palivizumab. Aerosol ribavarin için özel nebülizatör cihaz gereklidir. Yüksek teratojenite özelliğinden dolayı gebe hemşireler tedavide bulunmaz (8, 36).
4. İnfluenza için: Oseltamivir po ya da zanamivir inhalasyon (8).
5. Adenovirüs için: Cidofovir (8).

AKUT BRONŞİT

Akut bronşit; çoğunlukla trankeo-bronşiyal ağacın tutulduğu enflamasyondur. Her yaşta görülmekle beraber daha sık 5 yaş altı çocuklarda kış aylarında görülmektedir. Enfeksiyon kaynağı bakteriyel ve viral olmakla birlikte amonyum, klorin, ozon gibi maddeler kaynaklı da olabilir (Tablo 6) (1, 39, 40).

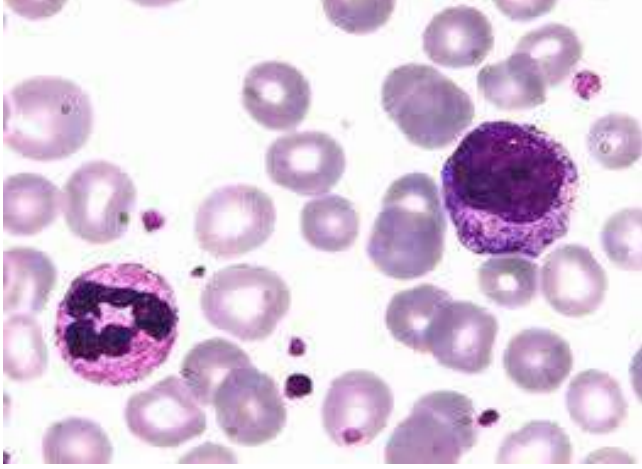
Öksürük, hastayı hastaneye getiren en yaygın semptomdur. Öksürüğe nazal ve faringiyal yakınmalar eşlik eder. Hastalık genellikle üst solunum yolu enfeksiyonlarından grip veya krup gibi rahatsızlıkları takiben oluşur (40). Öksürük başta kurudur. Yakınmalar başladıktan yaklaşık 4 gün sonra artarak devam eder. Daha sonra öksürük mukoid balgamlı şekilde devam eder. Balgamda kısa çizgiler halinde kanlanma görülebilir. Fakat renkli balgam varlığı spesifik tanı kriteri değildir. Ateş varlığı da hastalığın kaynağını tespit etmede önemlidir. Yüksek ateş varlığı hastalığın daha çok bakteriyel kaynaklı olduğunu gösterir (39-41).

Tablo 6: Sık görülen akut bronşit etkenleri (40)

Viral etkenler	Bakteriyel etkenler
Adenovirüs, Coronavirüs Influenza A ve B virüsleri Metapneumovirüs Parainfluenza virüs RSV Rhinovirüs	<i>Bordetella pertussis</i> <i>Chlamydia pneumonia</i> <i>Mycoplasma pneumonia</i>

Bronşit tanısı konulmasında ilk bulgu öksürüktür. Öksürük, boğmaca tipindedir, bunun yanı sıra göğüste yanma hissi, ateş ve halsizlik de bildirilen bulgular arasındadır. Akut bronşit tanısında, astım ve pnömoni ile karıştırılmaması gerekir. Hastanın vital bulguları ve göğüs grafisi incelenerek pnömoniden ayırt edilebilir. 3 haftadan uzun süren kuru öksürükte bronşit olma ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır (27, 39, 41). Sedimentasyon çoğunlukla normal düzeydedir. Lökositozlarda olgunlaşmamış nötrofil artması gerçekleşebilir. Viral olgularda balgamda Giemsa veya Wright boyama yapılır. Boyama sonucunda daha çok mononükleer hücre tipi gözlemlenirken, bakteriyel olgularda daha çok polimorfonükleer hücre tipi gözlemlenir (Şekil 3). *Mycoplasma* bulaşlarında ise miks hücre tipi gözlemlenmektedir (39).

Şekil 3: Mononüklear ve polimorfonüklear hücre yapısı (Giemsa) (42).



Akut bronşitte etkenin tam belirlenememesi nedeniyle tedavi genellikle semptomları hafifletmek üzerinedir. Bu amaçla genellikle antitüsif ilaçlar, beta adrenerjik bronkodilatörler ya da ağrı kesici ateş düşürücü ilaçlar kullanılmaktadır (1, 41).

Akut bronşit tedavisinde; Doksisisiklin, Eritromisin, Trimetoprim-Sülfometaksazol ile yapılan çalışmalarda hastalığın iyileşme süresi ve ciddiyeti üzerinde belirgin bir fark oluşmadığı kanıtlanmıştır (43). Daha sonraları Azitromisin, Klaritromisin ile yapılan çalışmalarda bu grup antibiyotikler C vitamini ile karşılaştırılacak olunursa; antibiyotik tedavisi vitamin tedavisine kıyasla belirgin bir fark oluşturmamıştır. Akut bronşit tedavisinde antibiyotikler öncelikli olarak tercih edilmemektedir (44).

Akut bronşit patojenleri arasında yer alan boğmaca etkeni olarak da bilinen *Bordetella pertussis*'in (*B. pertussis*) tedavisine önem verilmelidir. İlerlemesi halinde zatürre ve beyin iltihabına neden olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca bulaş riski yüksektir ve salgına dönüşebilmektedir (1, 41, 45).

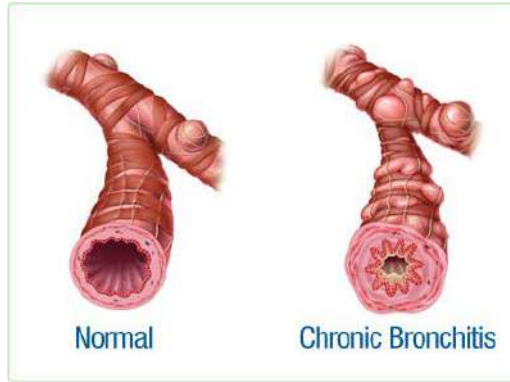
İnfluenza virüs enfeksiyonu için nöraminidaz inhibitörlerinden zanamivir ve oseltamivir sıklıkla kullanılmaktadır. Diğer antiviral ilaçlardan Amantadin ve Rimantadin de influenza A'ya karşı etkili bulunmuştur. İn hale antiviral kullanımı bulaştan sonra ilk iki gün içerisinde kullanıldığında hastalığın süresini kısalttığı gözlemlenmiştir (41, 45).

KRONİK BRONŞİT

Kronik bronşit; alta yatan diğer enfeksiyon hastalıklarının olmadığı durumda en az iki yıl ve birbirini takip eden 3 ay içerisinde görülen balgamlı öksürük durumudur (1, 46). Eğer bu belirtilere hırıltılı nefes alıp verme ya da bronkospazm eşlik ediyorsa bronşit kronikleşmiştir. Kronik bronşite astım tipi bronşit de denmektedir. Günlük hayatta yapılan işler, sigara kullanımı, tozlu bir ortamda bulunup bulunmama hastalığın kronikleşmesinde önemli faktörlerdir (1).

Kronik bronşit, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) hastalarında sıklıkla görülen fakat KOAH'tan belirgin ayrımları bulunan bir hastalıktır (Şekil 4). En ayırt edici özellik ise öksürükten sonra balgam çıkarmaktır. Basit kronik bronşitte akciğer hacmi korunur ve hava akımı kısıtlanmaz (47, 48).

Şekil 4: Kronik bronşitin bronşlarda oluşturduğu şekil bozukluğu (49).



İleri formunda ise goblet hücrelerinden aşırı mukus sekresyonu, lümenal obstrüksiyon epitelyallerin yeniden şekillenmesi görülmektedir (Şekil 4). Amfizem olarak adlandırılan alveollerin şiştiği hastalıkta kronik bronşit riski göz önünde bulundurulmalıdır (47, 48).

Kronik bronşitli bir hastanın balgam renginin ve miktarının değişmesi ya da öksürük ve solunum darlığının artması kronik bronşitin akut alevlenmesi olarak adlandırılır. Genellikle ateş, titreme ve lökositoz miktarında değişim gözlenmez (47, 48).

Akut bronşitte olduğu gibi kronik bronşitte de hastalık etkeni olarak genellikle virüsler karşımıza çıkmaktadır. Genel etkenler Tablo 7'de özetlenmiştir (47, 48).

Tablo 7: Kronik bronşit etiyolojisi (50)

Bakteriyel Patojenler	Viral Etkenler
<i>H. influenza</i>	Influenza/parainfluenza virus
<i>S. pneumoniae</i>	Respiratory syncytial virus
<i>M. catarrhalis</i>	Rhinoviruses
<i>M. pneumoniae</i>	Coronaviruses
<i>S. aureus</i>	
Gram negatifler	
<i>P. aeruginosa</i>	

H. influenza, tüm kronik bronşit bulaşlarının %70'ini oluşturmaktadır. Bakteriyel kaynaklı bulaşların ise %80'inden fazlasını oluşturmaktadır. Geri kalan enfeksiyon sebeplerinden diğer en önemli olan faktör ise influenza virüsleridir (50).

Kronik bronşitin tanısında akut bronşit gibi balgam kültürüne bakılmaktadır. Normal sağlıklı bir insanın bronşlarında inflamasyonu düşündürecek nötrofiller görülebilir. Bu yüzden nötrofil miktarındaki değişiklikler belirleyici değildir. Kesin tanı için patojenik etkenlerin kesin tanısını sağlayacak boyama yöntemleri kullanılmalıdır (1).

Yapılan bir çalışmada plasebo tedavisinin kronik bronşit tanısı konulan hastalarının yarısından fazlası üzerinde olumlu etkisi olduğu belirlenmiştir. Fakat en önemli etki antibiyotik kullanımında görülmüştür. En etkili grubun ko-amoksilav olduğu belirtilmiştir. Trimetoprim-Sülfometoksazol, Tetrasiklinler, Amoklavın-Klavunat, Ampisilin, Siprofloksasin, Klaritromisin, Doksisisiklin, Tetrasiklinler oksijenizasyonun iyileşmesinde hızlı cevap verdiği görülmüştür. Ampisilinin ise hastalığın tekrar etme potansiyelini azalttığı gözlemlenmiştir (1, 50).

BRONŞİYOLİT

Bronşiolit; genellikle iki yaş altında gerçekleşen virüs kaynaklı enflamasyon hastalıklardan birisidir. Viral etkenler haricinde de gerçekleşebilmektedir. İnhalasyonun irritan olması, ilaç kullanımına bağlı, kollajen doku hastalıklarına bağlı olan ve organ nakil hastalarında görülen çeşitleri de bulunmaktadır. En belirgin özellikleri; hırıltı, öksürük, hızlı soluk alıp verme (takipne),

hava yollarının inflamasyonuna bağlı obstrüksiyon şeklinde sıralanabilir (1, 49, 51-53).

Yaşamın ilk aylarında görülen bronşiolit en çok kış aylarında epidemi şeklinde oluşur. Sosyoekonomik olarak düşük gelirli ailelerde, kalabalık bir çevrede yaşayanlarda, anne sütü alamamış bebeklerde, sigara dumanına maruz kalanlarda ve erkek bebeklerde sık görülmektedir. İki yaş altında daha sık görülmesinin sebebi hava yolu genişliğinin dar olması alveol sayısının az olmasıdır. Erkek çocuklarında sık görülmesinin sebebi ise solunum yolu hacminin akciğer hacmine oranı kız çocuklarından daha az olmasıdır. Yetişkinlik döneminde bariz fark bulunmamaktadır (54-56).

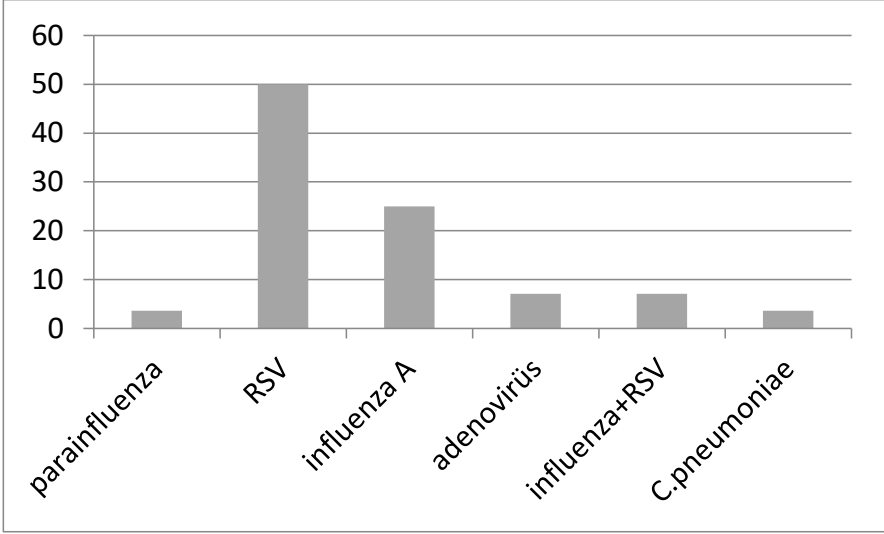
Akut bronşiolite yakalanma olasılığını artıran faktörler (51):

- Prematüre doğan bebek
- Kronik akciğer hastalığı olanlar
- Konjenital kalp yetmezliği olanlar
- İmmun yetersizliği olanlar
- Nörolojik sorunu olanlar
- Yaşı 6 aydan küçük olanlar
- Anne sütü ile beslenememiş çocuklar
- Sosyoekonomik durumu düşük olanlar
- Pasif içiciliğe maruz kalanlar

1.1. Etiyoloji

Bronşiolite sebep olan etkenlerden en önemlisi RSV virüsüdür. RSV virüsü bronşioliti pnömoniye çevirebilmektedir. İki yaş altı bebeklerde ise hastaneye yatışa sebep olmaktadır. Bronşiolite sebep olan bulaş birden fazla da olabilmektedir (52-55). Çoğunlukla Influenza Virus, Rhinovirus, Human Metapneumovirus, Human Bocavirus, Adenovirus, Human Coronavirus, Parainfluenza Virus görülmektedir (Şekil 5). Bakteriyel olarak da *M. pneumoniae* görülebilmektedir (1, 51).

Şekil 5: Bronşiolitte etkenlerin görülme oranı (52)



1.2. Klinik Bulgular ve Tanı

Hastalığın ilk aşamasında hapsirme, öksürme, halsizlik gibi üst solunum yolu enfeksiyon (ÜSYE) belirtileri görülmektedir. Yemek yeme isteğinin azalması ve ateş göreceli olarak görülebilmektedir. Hastalığın ilerlemesi ile birlikte takipne ve hışıltı daha belirgin hale gelir. Enflamasyonun artması ile birlikte alyuvarlar oksijensiz kalır ve siyanoz olarak adlandırılan doku renginin mavi-mor bir hal alması gözlemlenebilir. Ayrıca uyku sırasında soluk almada zorluk hatta soluğun durması şeklinde ataklar da gözlemlenebilir (55, 57).

Hastalığın şiddetinin değerlendirilmesi ve hastaneye sevk olup olunmayacağına ilişkin skorlama sistemi kullanılmaktadır (Tablo 8). Skorlamaya göre 1-3 arasında değer alan hastalar hafif hasta sayılmaktadır. 4-8 arası alanlar orta, 9-12 arası alanlar ağır hasta kabul edilmektedir (55, 57).

Tablo 8: Akut bronşiyolitte skorlama (54, 55)

Skorlar	0	1	2	3
Solunum sayısı(/dk)	<30	30-45	46-60	>60
Hışıltı	Yok	Ekspiryumda oskültasyonla	Ekspriyumda kulakla	İns+eks'da kulakla
Retraksiyon	Yok	İnterkostal	Suprasternal	Burun kanadı solunumu
Genel durum	Normal	Hafif huzursuz	Huzursuz ve iştahsız	Bilinç bozukluğu ve iştahsız

Bronşiyolit varlığında beslenme ve su alımına önem verilmelidir. Öksürükten kaynaklı mide bulantısı ve kusma sıklıkla görülebilmektedir. Eğer hastada apne sıkıntısı varsa skorlama sistemine bakılmaksızın hasta ağır kabul edilmektedir (58, 59).

Bronşiyolitin ayırıcı tanısı çok önemlidir. Çoğunlukla astımın klinik görüntüsüyle karıştırılabilmektedir. Öncesinde geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu yoksa ve ailesel yatkınlık varsa hışıltı durumlarında öncelikli olarak astım düşünülmelidir. Diğer bir açıdan ailesel yatkınlığı olmamasına rağmen tekrarlayan bronşiyolit atakları bulunuyorsa çocukta astım oluşması öngörülebilirdir (54, 57).

Radyolojik olarak; akciğerlerde belirgin havalanma fazlalığı infiltrasyonlar ve akciğerin bir kısmının ya da tamamının büzüşmesi şeklinde görüntüler gözlenebilir (Şekil 6). Genel olarak serolojik testler önerilmese de RSV'den şüphelenilen durumlarda spesifik Enzyme-Linked Immunosorbent Assay gibi testlere başvurulabilir (55).

Şekil 6: Akut bronşiyolitli akciğer grafisi (74)



1.3. Bronşiolitte tedavi

Bronşiolitte tedavi genellikle destekleyici niteliktedir. Öncelikli amaç hastanın yaşam şartlarını iyileştirmektir. Tedavi sürecini zorlaştıran iki etken bulunmaktadır. Bunlardan birincisi hiçbir tedavinin süreci kısaltamaması ve semptomların düzelmesini hızlandıramamasıdır. Bu yüzden genellikle hastalık kendiliğinden iyileşmektedir. Tedavi ise destekleyici nitelikte olmaktadır (51).

Destekleyici tedavide en önemli kısım hidrasyon ve oksijenizasyondur. Hastalık sürecinde ödem oluşumu ve antidiüretik hormon üretimi kontrol edilmelidir. Hastalığın şiddeti değerlendirilirken dakikadaki solunum sayısına, hastada oluşan hışıltılı solunuma, cilt rengine ve hidrasyona bakılır. Bu kapsamda hastalık hafif, orta ve ağır olmak üzere üç şiddette değerlendirilebilir. Hafif şiddette destekleyici tedavi uygulanır, orta şiddette destekleyici tedaviye ek olarak inhale salbutamol verilir. Salbutamol hem düz kasları gevşeterek basıncı azaltır ve hava yolunu rahatlatır hem de mast hücreleri üzerine etki ederek enflamasyonu kontrol altına alır. Ağır şiddetteki hastalarda uyku apnesi görülür ve acil hastaneye yatış gerektirir (51).

Bronşiolitte tartışılan diğer tedavi seçenekleri ise adrenalin ve steroid kullanımıdır. Adrenalinin bronkodilatör ve arterlerde bronkokonstriksiyon ile ödem azaltma etkisinin yanında, alfa reseptörlerini etkilemesinden dolayı kan basıncını yükseltebilir. Ayrıca beta reseptörlerini seçici olmadan etkileyebileceğinden dolayı da taşikardi yapabilir (60).

Akut bronşiolit varlığında enflamasyonun kontrol altına alınması açısından steroidler ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır fakat önemli bir fark oluşturmadığı gözlemlenmiştir (54, 61).

Bronşiolitte bakteriyel kaynaklı bulaş genellikle görülmemektedir. Fakat ikincil enfeksiyon sebebiyle antibiyotik kullanımı gerekebilir. İki günden fazla devam eden yüksek ateş varlığı ve kan tahlilinde CRP bulguları antibiyotik kullanımı gerektirir (62). Bulaş viral kaynaklı olduğunda ise mRNA üzerine etki gösteren ribavarin kullanılmaktadır. Fakat yüksek maliyetli olması ve teratojenik etkisinden dolayı kullanımı sınırlıdır (54).

TÜBERKÜLOZ

Tüberküloz diğer bir ismiyle verem hastalığının tarihi çok eskilere dayanmaktadır. İnsan hayatına sığırların dâhil olmasıyla ortaya çıkmıştır. Başlarda kemiklere ve lenf bezlerine yerleşen bakteri zamanla akciğerlere inerek ölümcül bir hal almıştır (6).

İslam dünyasında ise İbn-i Sina El-Kanun Fi't-tıb kitabında veremle ilgili bilgiler vermektedir. Verem hastalığını akciğerin ateşli iltihaplanması olarak görmektedir. Bulaşıcı bir hastalık olup kuru yaz mevsiminden sonra yağmurlu bahar ile birlikte hastalık zemini hazırlanır ve ateş, kısık ses, öksürük şeklinde bulguların görülebileceğini kitabında belirtmiştir. Celalüddin Hızır ise bir eserinde veremi şu şekilde anlatmıştır; “Zatü'r-riye ıssı veremdür ki öykende olur sebebi kan ya da tuzlu balgamdur ‘alameti gevde katı kızmakdur ve nefes ıssı ve tar olmakdur ve yanak kabarup kızarmakdur ve göğüs ağır olmakdur ve ağrı göğüsden tutup arkaya çıkmakdur ve arka üzerine yatmakdur ve nabz yumuşak ve muhtelif olmakdur” (63).

1. Tüberküloz Etkeni

Hastalığın sebebi başlarda tartışmalı idi. Bir grup genetik olduğunu düşünürken diğer bir grup kötü yaşama şartlarından kaynaklandığını düşünmekteydi. Fransız askeri hekim Jean Villiem ilk defa suşları tespit etmiş ve hastalığın etkeninin bulaşabilen bir mikroorganizmadan kaynaklandığını 1700'lerde yayınladığı eserlerinde de belirtmiştir (5).

Robert Koch, üç şart ilkesi ile hastalığın etkenini tespit etmiştir. İlk olarak hastalığı organda göstermiş, daha sonra izole etmiş ve son olarak da kültürde hastalık etkenini üreterek eşinin hediye ettiği mikroskopta gözlemlenmiştir. Bu şekilde hastalık etkenin mikroorganizma kaynaklı olduğunu kanıtlamıştır. İleri tarihlerde ise aşı üretimine katkıda bulunmuştur (5). *M. tubercu-*

losis basili hastalığın ana patojenlerindendir. Patojen normal şartlarda sulak alanlarda, toprakta ve çamurda bulunmaktadır. Sığırların evcilleştirilmesi ile birlikte patojen insanlara bulaşmıştır. Tüberkülozun bulaşıcılığı AIDS'den sonra ikinci sırada yer almaktadır (6). Tüberkülozun yayılmasına etki eden faktörler Tablo 9'da verilmiştir (64).

Tablo 9: Tüberkülozun yayılmasına etki eden faktörler (64)

Kişi kaynaklı	Ortam kaynaklı
<p><i>Mycobacterium tuberculosis</i> basili taşıyan hasta balgamı yayılmayı hızlandırır.</p> <p>Basil tedavi edilmezse ve canlılık süresi uzarsa yayılma artar.</p> <p>Hasta olan kişilerin eşyalarını kullanmak bulaşı artırır.</p>	<p>Ortam havalandırılmazsa basil sayısı artar.</p> <p>Güneş ışınları basil sayısını azaltır.</p> <p>Hasta olan kişilerle aynı ortamda uzun süre bulunmak bulaşı artırır.</p>

Tüberküloz hastalığı tüm organlarda görülebilirken akciğerlerde ve lenf bezlerinde tutulumu daha fazla görülmektedir. Hastalık sinsi bir şekilde ilerlemektedir. Bu yüzden ilerleyen evrelerde tespit edilebilmektedir. Belirtiler arasında 15 günden fazla süren öksürük, yüksek ateş, iştahsızlık ve kilo kaybı ilerleyen dönemlerde ise kanlı balgam görülmektedir (6, 65).

Hastalık temel olarak 4 aşamada gerçekleşir. İlk evre bulaştırma evresidir ve hasta bu aşamada çok belirti göstermese de patojeni çevresine yayabilmektedir. İkinci evrede patojen akciğerlere inmiştir. Üçüncü evrede bağışıklık sistemi aktifleşmiştir ve akciğerde makrofaj oluşumu gözlemlenmektedir. Son evrede ise reaktivasyon evresidir ve hastalık sınırlandırılmıştır (6, 64).

Genel olarak primer ve sekonder olarak oluşabilmektedir. Primer oluşum çocukluk çağında oluşmaktadır ve tedavi ile birlikte 2-8 hafta arasında iyileşme görülmektedir. Primer oluşum erişkinlerde görülmemektedir. Sekonder oluşum ise tedavi sürecinde hastalık gerilerken tekrardan oluşması ile birlikte görülür. Kanser tedavisi alan hastalarda, şeker hastalarında, HIV virüsü bulaşmış kişilerde sigara ve alkol kullananlarda sekonder oluşum daha sık görülmektedir (64).

WHO, 1993 yılında tüm dünyayı acil duruma çağırmıştır. Bu çağrı kapsamında hastaların doğrudan balgam muayenesine alınmasını ve doğrudan tedaviyi içermektedir. 2004 yılında yayınlanan raporda 14,6 milyon kişinin hasta olduğu belirtilmiştir (Tablo 10). 1990 yayınında ise hastalığın yıllara göre artış gösterdiği görülmüştür (66).

Hastaların çoğu Afrika, Asya ve Pasifik kökenlidir. Afrikada hastalığın fazla görülmesinin sebebi olarak HIV virüsü gösterilmektedir. Hastalığın en çok üç suşu görülmektedir. *M. tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* (*M. bovis*), *Mycobacterium africanum* (*M. africanum*). Bu suşlar arasında ise en çok *M. tuberculosis* görülmektedir (66).

Tablo 10: Dünya genelinde tüberküloz prevalansı, 1990 (67)

Bölge	Prevalans (%)	İnfekte olmuş kişi sayısı (milyon)	Toplam yüzdelik
Africa	33.8	171	9.9
Amerika	25.9	117	6.8
Doğu Akdeniz	19.4	52	3.0
Güney Doğu Asya	34.3	426	24.7
Batı Pasifik	43.8	195	11.3
Çin	33.7	379	22.0
Avrupa ve diğerleri	31.6	382	22.2
Tüm bölgeler	32.8	1722	100

1.2. Tüberküloz Tedavisi

Tüberküloz tedavisinde destekleyici tedavinin tek başına pek yeri yoktur. Mutlaka ilaç tedavisi gerekmektedir. Uygulanan ilaç tedavisi de genellikle çoklu ilaç kullanımı ile olmaktadır. Amaç hastalığın yayılmasını yavaşlatmak, ilaç direncini önlemek ve kısa sürede tedaviye yanıt almaktır (6, 68).

Kullanılacak antibiyotik ilaçlar oral ve parenteral olarak gruplandırılır. Oral kullanılan ilaçlar arasında İzoniazid, Etambutol, Rifampisin ve Pirazinamid bulunurken; parenteral ilaçlar ise Streptomisin, Kapreomisin, Kanamisin ve Amikasin şeklinde sıralanabilir. Tedavi sırasında bakteriyostatik olarak Etionamid, Sikloserin ve Protionamid kullanılan ilaçlar arasındadır (6, 64).

Hastalıktan korunmanın en önemli yolu aşıdır. Albert Calmette ve Camille Guerin isimli iki Fransız bilim adamı tarafından bulunan BCG (Bacille-Calmette-Guerin) aşısı günümüzde kullanılmaktadır. İlk uygulaması 1 Temmuz 1921'de Paris'te olmuştur. 600 çocuk aşılanmıştır. Daha sonra tüm dünyaya yayılmıştır (5).

Ülkemizde ise 1927'de aşı üretimi başlamıştır. 1996'da ise ülkemizde üretimi kesilmiş ve ithal edilmeye başlanmıştır. Aşı doğumdan itibaren uygulanabilir fakat uygulama kolaylığı ve yan etkileri en aza indirmek adına 2 ay beklemek gerekir. Üçüncü aydan itibaren uygulanabilir ve sağlık bakanlığının aşı takviminde bulunmaktadır (68, 69).

2.3. Tüberküloz Plörezi

Plörezi olarak da bilinen plevral effüzyon; verem hastalığı patojeni *M. tuberculosis* basiline karşı oluşan gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Hastalığın ilk bulaşında 6-12 hafta sonra plevral boşlukta immün sistem hücreleri ile patojenin karşılaşması ile oluşur. İmmün sistem hücrelerinin aktifliği ile bölgede oluşan sıvının plevral boşlukta birikmesi ile ödem meydana gelir (70).

Plörezinin oluşumun mekanizmasında özet olarak; immün sistemin çalışmasından ya da enfeksiyonun yayılmasından kaynaklı olarak plevra yüzeyinin geçirgenliği artar. Böylece plevra boşluğunda proteinden zengin bir sıvı birikimi gözlemlenir (71).

Tüberküloz basilinin plevraya ulaşma yolları:

1. Akciğer parankimindeki odaktan direkt yayılım;
 - a. Primer kompleksin akciğer komponentinden yayılım
 - b. Subplevral yerleşimli kavitenin plevraya açılması
 - c. Reaktivasyon akciğer tüberkülozunda bronkoplevral fistül ile yayılım
2. Hilum lenf bezlerinden yayılım
3. Hematojen yayılım
4. Komşu dokulardan direkt yayılım (71).

Tüberküloz sonrası plevral yola açılan fistül sonucu oluşan ampiyem daha nadir görülür ve plöreziden daha ağır bir klinikte seyreder (70). Klinik olarak, hastalık ilk önce akut seyreder. Balgamsız öksürük ve göğüs ağrısı en önemli semptomlardandır. Bunların yanında ateş, gece terlemesi, hızlı kilo kaybı gibi belirtiler de gözlemlenebilir (70).

Plörezi tanısında, genellikle biyopsinin histopatolojik incelemesi kullanılmaktadır. Hastadan torasentez olarak adlandırılan sıvı boşaltması yöntemi ile örnek alınır ve incelenir. Plevra sıvısından örnek almanın mümkün olmadığı durumlarda plevral sıvıda lenfosit sayısı, adenosin deaminaz (ADA) enziminin yüksekliği ve balgamda Asidorezistan bakteri (ARB) pozitifliği bakılan diğer parametrelerdir (70, 72).

Plörezi genellikle kendiliğinden iyileşebilmektedir. Fakat tedavi gerektiğinde durumlarda ihmal edilmemesi gerekir. Tedavisi ise tüberküloz ile aynıdır. Aynı kombinasyon ilaçların daha uzun süre kullanımı gerekmektedir. Nadi-

ren cerrahi müdahale gerekmektedir. Bu kapsamda boşaltıcı torasentez ya da göğüs tüpü ile drenaj uygulanabilir (70).

Plöreziye sebep olan immün sistem hücrelerini yavaşlatmak amacıyla kullanılacak steroid tedavisinin plöreziyi yavaşlatabildiği fakat tüberküloz tedavi sürecini olumsuz etkilediği görülmüştür. Bunun yanı sıra fistül oluşumu ile pleural zara ulaşan ampiyemin tedavisi için antitüberküloz ilaçlarının da pleural zardan geçirgenliğinin kısıtlı olduğu unutulmamalıdır. Tüm bu şartlar göz önünde bulundurulduğunda cerrahi drenajın en uyumlu yöntem olduğu görülmüştür (70).

KAYNAKLAR

1. Tabak F. Alt solunum yolu enfeksiyonları. *Enfeksiyon hastalıkları*. 1 Baskı. İstanbul: İstanbul kitabevi; 2009, 153-172.
2. Gündoğmuş F. Akut toplum kökenli viral ve bakteriyel alt solunum yolu enfeksiyonlarının ayırımında tümör nekrozis faktör ile ilişkili apoptozis indükleyici ligand, interferon-gamma indüklenebilir protein ve myxovirüs rezistans proteinin yeri. Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Trabzon: Karadeniz Teknik Üniversitesi, 2020.
3. Ionescu CM, Anatomy and structure, *The Human Respiratory System: An Analysis of the Interplay between Anatomy, Structure, Breathing and Fractal Dynamics*, London: Springer; 2013.
4. Dasaraju PV, Liu C, Infections of the respiratory system. In: Baron S. (eds), *Medical Microbiology*, Fourth edition, Galveston, Teksas; 1996.
5. Barış Y.İ. Dünyada tüberkülozun tarihi. *Konuralp Tıp Dergisi*, 2010;3(2):1-4.
6. Komili K, Bahar Y. Tüberkülozun tarihçesi, *Journal IKSAD*, 2021;7(28):92-100.
7. Akdeniz M, Kavukcu E. Aşılama ve aşuların tarihçesi. *Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi*, 2016;8(2):11-27.
8. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. Akciğer enfeksiyonları. *Solunum sistemi ve hastalıkları*. 3 Baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti.; 2010, 778-925.
9. Johnson RL, Hsia CCW. Anatomy and physiology of the human respiratory system. In: Kulish V. (eds), *Human respiration*, Southampton, Boston: WITPress; 2006.
10. Davies A, Moores C, Structure of the respiratory system, related the function, *The Respiratory System: Basic science and clinical conditions*, Second edition, Sydney Toronto: Churchill Livingstone Elsevier; 2010.
11. Tunçel N, Aydın S, Zeytinoğlu M, *İnsan Anatomisi ve Fizyolojisi*, 5. Baskı. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi; 2006.
12. Demir T. Trakea fizyolojisi, https://toraks.org.tr/site/sf/books/pre_migration/f067f94facbf_084c01a29889c7385c4f1e7a14a760705e79e68dae1bfc535d34.pdf, Erişim tarihi: 24 Ekim 2022.
13. Yıldırım N, Solunum Sistemi Klinik Fizyolojisi, *Toraks Cerrahisi Bülteni* 2017;10: 1-8.
14. Chaudhry B, Bordoni B, Anatomy, thorax, lungs, <https://europepmc.org/article/nbk/nbk470197#free-full-text>. Erişim tarihi: 24 Ekim 2022.
15. Yıldırım N, Solunum Sistemi Klinik Fizyolojisi, *Toraks Cerrahisi* 29.01.2023.
16. <https://www.neoldu.com/alt-solunum-yolu-enfeksiyonu-nedir-nasil-tedavi-edilir-9215h.htm>. Erişim tarihi: 28.03.2021.

17. Patwa A, Shah A. Anatomy and physiology of respiratory system relevant to anaesthesia, https://journals.lww.com/ijaweb/Fulltext/2015/59090/Anatomy_and_physiology_of_respiratory_system.1.aspx , Erişim tarihi: 02 Aralık 2022.
18. Akbulut A, Aygen B, Baykam N, Bodur H, Çaylan R, Dokuzoğuz B ve ark. Alt solunum yolu enfeksiyonları. İçinde: Usluer G, Ünal S (editörler). *Birinci basamak hekimlikte enfeksiyon hastalıkları*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2009,127-138.
19. Okulu E, Akduman H, Tunç G, Çiftçi E, İnce E, Erdeve Ö, Arsan S, Atasay B. Viral alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle yatırılan yenidoğanların epidemiyolojik ve klinik özellikler. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 2018; 1: 31-35.
20. Ecevit İ. Z. Solunum yolu enfeksiyonlarında mikrobiyolojik tanı, https://solunum.org.tr/TusadData/Book/535/30112016115130-8_Bolum_07_Mikrobiyolojik.pdf , Erişim tarihi: 01 Aralık 2022.
21. Türk İ. Beş yaş altı çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan viral etkenlerin araştırılması. Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı. Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul: Bezmialem Vakıf Üniversitesi, 2016.
22. Aksoy Gökmen A, Çiçek C. Yeni bulunan eski solunum virüsü: Human metapneumovirus. *Ege Tıp Dergisi / Ege Journal of Medicine* 2014;53(2):112-118.
23. Cordier JF. Organising pneumonia. *Thorax* 2000;55:318-328.
24. Saraya T. The history of mycoplasma pneumoniae pneumonia, <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2016.00364/full>, 20 Ekim 2022.
25. Bayram N. Atipik pnömoni. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi* 2016;8(3):30-33.
26. Tanır G, Aytekin C. Çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonları. *STED*, 2001;10(11): 415-418.
27. Savaş R. Pnömoni: Radyolojik Bulgular. Tıp fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı. İzmir: Ege Üniversitesi.
28. Metlay JP, Kapoor WN, Fine MJ. Does this patient have community-acquired pneumonia Diagnosing pneumonia by history and physical examination. *JAMA* 1997; 278: 1440-1445.
29. Mutlu B. Alt solunum yolları enfeksiyonlarında tedavi ilkeleri, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Solunum Yolu Enfeksiyonları Sempozyumu. Yıldırım N, Öz F (editör), 21 Ocak 2000; İstanbul, Türkiye, 147-157.
30. Akalın H, Özakin C, Kahveci F, Sütçü Ş, Helvacı S, Gedikoğlu S, Töre O. Hastane Kökenli Pnömoniler. *Flora* 1999, 4(4), 453-457.
31. Çakır Edis E, Hastaneye Yatan Toplumda Gelişen Pnömoni, Hastanede Gelişen Pnömoni ve Ventilatör İle İlişkili Pnömoni Olgularının Karşılaştırıl-

- ması. Tıp fakültesi, Göğüs hastalıkları anabilim dalı. Uzmanlık tezi, Edirne: Trakya Üniversitesi, 2020.
32. Ceylan E. Hastane Kökenli Pnömoniler. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2006, 3(2), 53-61.
 33. Sevinç C, Şahbaz S, Uysal Ü, Kılınc O, Ellidokuz H, İtil O, Gülay Z, Yunusoğlu S, Sargun S, Akkoyun K.K, Uçan E.S. Hastane kökenli pnömoni olgularında etken dağılım ve prognozda etkili faktörler. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2007, 55(2), 153-159.
 34. Çakır Edis E, Çağlar T, Metin O, Gürcan Ş, Hatipoğlu O, Erkan T. Hastane kökenli pnömonilerde sorumlu etkenler ve antimikrobiyal direnç gelişimi. *İnfeksiyon Dergisi* 2006, 20(2), 107-110.
 35. APACHE-II skoru hesaplama, <https://www.medhesap.com/apache-ii-skoru-hesaplama/#:~:text=APACHE%2DII%20skoru%20halen%20bir%C3%A7ok,laboratuvar%20parametreleri%20kullan%C4%B1larak%20elde%20edilir> Erişim tarihi: 01.02.2023.
 36. Ulubaş B, Bağışıklığı baskılanmış hastalarda solunum bulguları. Tıp fakültesi. Göğüs hastalıkları anabilim dalı. Mersin: Mersin Üniversitesi .
 37. *Türk toraks derneği*. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda pnömoni tanı ve tedavisi uzlaş raporu, 2008.
 38. *Türk toraks derneği*. Bağışıklığı baskılanmış çocuklarda gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaş raporu, 10.Cilt, 2009: 3-20.
 39. Di Pasquale M, Sotgiu G, Gramegna A, Radovanovic D, Terraneo S, Reyes L, Rupp J, Castillo J, Blasi F, Aliberti S, Restrepo M. Prevalence and Etiology of Community-acquired Pneumonia in Immunocompromised Patients marta francesca. *Clinical Infectious Diseases* 2019, 68(9), 1482-1493.
 40. Ziyade N. Yıkanmış Balgam Örneklerinin Direkt İnceleme Ve Kantitatif Kültürünün Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Tanısındaki Değerinin İncelenmesi. Tıp fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim dalı. Uzmanlık tezi, İstanbul: Marmara Üniversitesi, 2007.
 41. Albert R. Diagnosis and Treatment of Acute Bronchitis. *American Family Physician* 2010, 82(11), 1345-1350.
 42. Bülbül Y. Akut Bronşiolit Tedavisi Antibiyotikler Gerekli mi? Tıp fakültesi, Göğüs hastalıkları anabilim dalı. Trabzon: Karadeniz Teknik Üniversitesi.
 43. <https://tr.thpanorama.com/articles/biologa/tincin-de-may-grnwald-giemsa-fundamento-tcnica-y-usos.html>. Giemsa boyama ile hücre yapısı, Erişim tarihi: 15.03.2023.
 44. MacKay DN. Treatment of acute bronchitis in adults without underlying lung disease. *J Gen Intern Med* 1996, 11, 557-562.

45. Evans AT, Husain S, Durairaj L, Sadowski LS, Charles-Damte M, Wang Y. Azithromycin for acute bronchitis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2002, 359, 1648-1654.
46. Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, Cooper RJ, Hickner JM, Hoffman JR, Sande MA; Principles of appropriate antibiotic use for treatment of uncomplicated acute bronchitis: background. *Ann Intern Med* 2001, 134, 521- 529.
47. Tager I. Kronik Bronşit, <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM197503132921105> 05.02.2023 Erişim tarihi: 15.03.2023
48. Kim V, Criner G. Chronic Bronchitis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2013, 187, 228-234.
49. Kronik bronşit nedir? <https://demetkarnak.com/kronik-bronsit-nedir>, Erişim tarihi: 08.03.2023.
50. Kronik Bronşit, <http://www.nettedavi.com/SayfaDetay/Kronik-Bronsit/467/>, Erişim tarihi: 08.03.2023.
51. Ball P. Epidemiology and Treatment of Chronic Bronchitis and Its Exacerbations, *CHEST* 1995, 108, 43-52.
52. Çalışkan M. Ağır Bronşiolit Gelişimini Öngörücü Risk Faktörlerinin Belirlenmesi. Tıp Fakültesi, Çocuk sağlığı ve hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık tezi, Adıyaman: Adıyaman Üniversitesi, 2019.
53. Eliaçık K, Kanık A, Yegül Gülnar G, İnce T, Koçyiğit C , Karadaş U, Yılmaz Çiftdoğan D, Çiçek C , Bakiler A. Ağır bronşiolit kliniği ile hastaneye yatırılan süt çocuklarında nazofaringeal örneklerde hücre kültürü sonuçları. *Smyrna Tıp Dergisi* 2015, 18-21.
54. *Türk Toraks Dergisi* Akut Bronşiyolit Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. 2009, 10(Ek1), 3-7.
55. Küçükkoç M. Akut Bronşiolit Vakalarında Laboratuvar Bulguları İle Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi. Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzman tezi, İstanbul: Bezmialem Vakıf Üniversitesi, 2015.
56. Çiftel M, Biçer S, Şiraneci R. Çocuklarda Akut Bronşiolit. *JOPP Derg* 2009, 1(3), 115-123.
57. Leung AKC, Klinier JD, Davies HD. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis. *J Natl Med Assoc.* 2005, 97(12), 1708-1713.
58. Okutan Ö, Çeltik C. Akut bronşiolitlerde güncel bilgiler. *STED*, 2005, 14(1), 5-7.
59. Bialy L, Smith M, Bourke T, Becker L. The Cochrane Library and bronchiolitis. *Evid.-Based Child Health* 2006, 939-947.
60. Yalçın E, Özçelik U. Akut bronşiyolitte tedavi. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2005, 36, 38-42.

61. Kayaalp, SO. *Tıbbi farmakoloji*, 6.baskı ikinci cilt. Ankara: Feryal Matbaacılık; 1992, 1584-1621.
62. Daubjerg P, Breno, Forchammer H, Frederiksen B, Glazowski MJ, Ibsen KK, Knabe K, Leth H, Marner B, Pedersen FK, Ostergaard GZ. A comparison between nebulized terbutaline, nebulized corticosteroid and systemic corticostreoid for acute wheezing in children up to 18 months of age. *Acta Paediatr* 1993, 82, 547-51.
63. Kneyber MC, Moll HA, De Groot R. Treatment and prevention of Respiratory syncytial virus infection. *Eur J Pediatr* 2000, 159(6), 339-411.
64. Sona F. Divan Şairlerinin Gözünden Verem. *Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi* 2017, 2(2), 610-618.
65. Tüberküloz Klinik Tanı ve Tedavi Rehberi, 2011; Türkiye’de Verem Savaşı 2011 Raporu; Çiftçi, Göğüs Hastalıkları Modül.
66. Tüberküloz Nedir? <https://www.medicalpark.com.tr/tuberkuloz-nedir-belirtileri-teshisi-ve-tedavi-yontemleri-nelerdir/hg-1772>, 28.03.2023
67. *World Health Organization*. The Global Plan to Stop TB, 2011-2015.
68. Sudre P, Dam G, Kochi A. Tuberculosis: a global overview of the situation today. *Bulletin of the World Health Organization* 1992, 70 (2), 149-159.
69. Tüberkülozdan Korunma, <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/tuberkuloz/r%C3%BCberk%C3%BClozdan-korunma.html> 01.04.2023.
70. Verem Aşısı, <https://asi.saglik.gov.tr/asi-kimlere-yapilir/liste/9-asi-takvimi/10-verem-a%C5%9F%C4%B1s%C4%B1-bcg.html> 01.04.2023.
71. Yurdagül A.S, Çalışır H, Taci N, Öğretensoy M. Tüberküloz Plörezi Olgularının Özellikleri. *Türk Toraks Derneği Solunum Hastalıkları* 2002, 13, 30-36.
72. Niksarlıoğlu YÖ, Çöplü L. Tüberküloz Plörezi. 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kursu, Samsun, 119-122.