

TC
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TOPLUM KÖKENLİ PNÖMONİDE
BİYOLOJİK BELİRTEÇLERİN PROGNOZ VE TEDAVİNİN
İZLEMİNDEKİ ÖNEMİ

Dr. Bengü DOĞAN

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2014

TC
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TOPLUM KÖKENLİ PNÖMONİDE
BİYOLOJİK BELİRTEÇLERİN PROGNOZ VE TEDAVİNİN
İZLEMİNDEKİ ÖNEMİ

Dr.Bengü DOĞAN

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Füsun ALATAŞ

ESKİŞEHİR
2014

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr.Bengü DOĞAN'a ait 'Toplum Kökenli Pnömonide Biyolojik Belirteçlerin Prognoz ve Tedavinin İzlemindeki Önemi 'adlı çalışma jürimiz tarafından Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir

Tarih 11/08/2014

Jüri Başkanı Prof.Dr.Fusun ALATAŞ
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Prof.Dr.İrfan UÇGUN
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Doç.Dr.Hüseyin Yıldırım
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun.....Tarih veSayılı Kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Enver İHTİYAR
Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasında bana yol gösteren tez danışmanı hocam Prof.Dr.FusunALATAŞ'a, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren hocalarım Prof. Dr. Muzaffer METİNTAŞ'a, Prof. Dr. M. Sinan ERGİNEL'e, Prof. Dr. Emel KURT'a, Prof. Dr. İrfan UÇGUN'a, Doç. Dr. Hüseyin YILDIRIM'a, Doç. Doç. Dr. Güntülü AK'a, verdikleri destekten ötürü teşekkür ederim. Tez çalışmam boyunca desteğini esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Özkan ALATAŞ 'a , Biyoistatistik ve Tıp Bilimi Anabilim dalından Arş. Gör. Muzaffer BİLGİN'e en içten şükran duygularımı sunarım.

ÖZET

Doğan, B. Toplum kökenli pnömonide biyolojik belirteçlerin prognoz ve tedavinin izlemindeki önemi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2014. Bu çalışmanın amacı; TKP tanılı hastalarda prognoz ve tedaviye yanıtını izlemede biyolojik belirteçlerin kullanımının önemini saptamaktır. Çalışmamızda 64 hastanın yatışın 1., 3. ve 7. günü alınan kan örneklerinde PCT, CRP, lökosit sayısı, 1. ve 3. gün kopeptin değerleri çalışıldı. Hastalar 30 günlük takibi sonrası yaşayan ve ölenler olarak gruplandırıldı. Yatışın 3. günü klinik radyolojik değerlendirilen hastalar tedaviye yanıt var ve yok olarak iki gruba ayrıldı. CURB-65, PSI ve TTD Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları Çalışma grubunun hazırladığı rehberine göre hastalar gruplandırıldığında gruplar arasında PCT, CRP değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. TTD pnömoni rehberine göre gruplanan hastalarda pnömoni ciddiyeti artışı ile kopeptin düzeyi arttığı gözlemlendi. Hastaneye kabulde değerlendirilen PSI, CURB-65, PCT, CRP ve kopeptin değerleri ile mortalite tahmini için yapılan ROC analizinde kötü prognozun en güçlü göstergesi kopeptindi. PSI, CURB-65 skorları ve CRP, kopeptin değerlerinin birlikte değerlendirilmesinin çok değişkenli analizinde mortalite tahmininde ek bir fayda sağlamadığı gösterildi. PCT ile PSI birlikte değerlendirildiğinde ise, mortalite tahmininde tek PCT göre daha iyi sonuçlar elde edildi. Çalışmamızda yaşayan ve ölen hasta grubu arasında 3. ve 7.gün CRP, 7.gün PCT ve 1. ve 3. gün kopeptin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Ardışık ölçülen CRP, PCT ve kopeptin değerlerinin, tek ölçüm değerlerine göre mortalite tahmininde daha iyi olduğu gösterildi. Ardışık ölçülen CRP, PCT, kopeptin düzeyleri ile tedaviye yanıt arasında da anlamlı ilişki mevcuttu. Çalışmamızın sonucunda yeni biyolojik belirteçlerden kopeptinin prognoz ve tedaviye yanıt takibinde faydalı olduğu, biyolojik belirteçlerin ardışık takibinin tek ölçüm değerlerine göre tedaviye yanıtı ve mortalite tahmini hakkında daha faydalı bilgiler sağladığı görüşüne sahip olunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Toplum kökenli pnömoni, kopeptin, prokalsitonin, CRP, tedaviye yanıt, prognoz,

ABSTRACT

Doğan, B. The importance of biological indicators in prognosis and treatment monitoring on Community Acquired Pneumonia. Chest Department, Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Eskişehir 2014. The aim of this study was to determine the importance of using biological indicators in monitoring the prognosis and response to treatment of people with CAP. On the blood samples of 64 patients, number of leucocyte, CRP and PCT values on the 1st, 3rd and 7th days, copeptin values on the 1st and 3rd days were studied. After the 30 days following, the patients were classified as the ones who were alive and who had died. On the 3rd day of admission, the patients who had been evaluated clinically and radiologically, were divided into two groups, the ones who had response to treatment and the ones who had not. When the patients were grouped according to the guideline prepared by CURB-65, PSI and TTS LRTI Study Group, there was no significant difference between the groups with regard to the values of PCT and CRP. Increase in the level of copeptin and severity of pneumonia were observed on the patients who had been grouped according to the pneumonia guideline of TTS. Copeptin was the strongest predictor of poor prognosis in the analysis of PSI, CURB-65, PCT, CRP and values of copeptin which had been analyzed right after the admission together with ROC which had been done for the prediction of mortality. There were significant statistical differences between the groups of dead and alive patients on the values of CRP on 3rd and 7th day, values of PCT on 7th day and values of copeptin on 1st and 3rd days. It has been shown that the values of copeptin, PCT and CRP that has been measured consecutively are better than the values of single measurement of them on the prediction of mortality. There was a significant relation between the values of copeptin, CRP and PCT which had been measured consecutively, and the response to treatment. In conclusion, it has been acquired that new biological indicator copeptin is useful for the follow up of response to treatment and prognosis, and consequent follow up of biological indicators provide more useful information about the prediction of mortality and response to treatment than single measurement values.

Key words: Community Acquired Pneumonia, Copeptin, Procalcitonin, CRP, response to treatment, prognosis

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Patogenez	4
2.4. Etiyoloji	5
2.5. Tanı	8
2.5.1. Klinik Değerlendirme	8
2.5.2. Fizik Muayene	9
2.5.3. Rutin Laboratuvar Testler	9
2.5.4. Akciğer Grafisi	10
2.5.5. İnvaziv Tanı Yöntemleri	11
2.6. Klinik Yaklaşım	11
2.7. Tedavi	15
2.7.1. Tedavi Süresi	18
2.7.2. Parenteral Tedaviden Oral Tedaviye Geçiş	18
2.7.3. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi	18
2.8. TKP Tanısında Kullanılan Biyolojik Belirteçler	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM	27
3.1. İstatistik	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	49

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sayfa

61

KAYNAKLAR

63

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ASYE	Alt solunum yolu enfeksiyonu
ANCA	Antinötrofil sitoplazmik antikor
ARDS	Akut respiratuar distres sendromu
AVP	Arginin vazopresin peptit
ADH	Antidiüretik hormon
AST	Aspartat aminotransferaz
ALT	Alanin Aminotransferaz
BAL	Bronkoalveolar lavaj
BUN	Kan üre azotu
BT	Bilgisayarlı tomografi
°C	Derece
CRP	C reaktif protein
Cl	Klor
DM	Diabetes mellitus
EDTA	Etilen diamin tetraasetik asit
ESR	Eritrosit sedimentasyon hızı
GGT	Gama Glutamin Transaminaz
GIS	Gastrointestinal sistem
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> / İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
HPA	Hipotalamo-pitüiter-adrenal
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KVH	Kardiovasküler hastalık
KKY	Konjestif kalp yetmezliği
KC	Karaciğer
K	Potasyum
LDH	Laktat dehidrogenaz
IV	İntravenöz
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin

Na	Sodyum
SVH	Serobrovasküler hastalık
SLE	Sistemik Lupus Eritematozis
TRACE	<i>Time Resolved Amplified Cryptate Emission</i>
TKP	Toplum kökenli pnömoni
TTD	Türk Toraks Derneği
RSV	Respiratuar sinsityal virüs
PCT	Prokalsitonin
PSI	Pnömoni ciddiyet indeksi
PO ₂	Parsiyel okijen basıncı
USD	Dolar
YTL	Yeni Türk Lirası

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Prokalsitonin molekülünün yapısı	20
2.2. Prokalsitonini oluşturan yapılar	21
2.3. İnsan kalsitonin hormon prekürsörlerinin şematik görüntüsü	21
2.4. Kopeptin molekülü öncülü preprovasopressin molekülü	24
4.1. Yaşayan ve ölen hastalaradaki ardışık CRP değerleri.	41
4.2. Ardışık PCT ölçümlerinin yaşayan ve ölen hastalaradaki değerleri	41
4.3. Ardışık lökosit ölçümlerinin yaşayan ve ölen hastalaradaki değerleri	42
4.4. Ardışık kopeptin ölçümlerinin yaşayan ve ölen hasta grubundaki değerleri	42
4.5. Yaşayan ve ölen TKP hasta gruplarının PSI ve CURB-65 skorları	43
4.6. 30 günlük mortalite tahminde kopeptin, PCT, PSI, CURB-65, CRP düzeylerini karşılaştıran ROC eğrisi	44
4.7. 30 günlük mortalite tahminde kopeptin 1. ve 3. gün düzeylerini karşılaştıran ROC eğrisi	45
4.8. 30 günlük mortalite tahminde 1., 3. ve 7.gün PCT değerlerini karşılaştıran ROC eğrisi	46
4.9. 30 günlük mortalite tahminde CRP 1., 3. ve 7.gün değerlerini karşılaştıran ROC eğrisi	46
4.10. Tedaviye yanıt ile kopeptin, PCT , PSI, CURB-65, CRP düzeyleri arasındaki ilişkiyi karşılaştıran ROC eğrisi	48

TABLULAR

	Sayfa
2.1. Akciğerin savunma mekanizmaları	5
2.2. Risk faktörleri ve olası etkenler	7
2.3. Hastalığın şiddeti ve olası etkenler	8
2.4. TKP tanısında önerilen laboratuvar incelemeleri	10
2.5. CURB-65 skorlaması	12
2.6. CURB-65 skorlaması ve mortalite ilişkisi	12
2.7. Pnömoni ciddiyet indeksi(PSI: Pneumonia Severity Index)	13
2.8. PSI'de risk skoruna göre sınıflama	13
2.9. Pnömoni tedavisinde dikkate alınması gereken değişici faktörler	14
2.10. Yoğun bakım ünitesine yatırılma ölçütleri	14
2.11. TKP'de etkenlerin gruplara göre dağılımı	16
2.12. Toplum kökenli pnömonide ampirik tedavi	17
4.1. Hastaların demografik özellikleri.	31
4.2. Radyolojik bulgular ile mortalite ilişkisi	32
4.3. PSI gruplarına göre hastaların demografik özellikleri	33
4.4. PSI gruplarına göre hastaların laboratuvar özellikleri	34
4.5. CURB-65 skorlarına göre hastaların demografik özellikleri	35
4.6. CURB-65 skorlarına göre hastaların laboratuvar özellikleri	36
4.7. Hastaların TTD rehberine göre gruplandırıldığındaki demografik özellikleri.	37
4.8 Hastaların TTD rehberine göre gruplandırıldığındaki laboratuvar özellikleri	38
4.9. Yaşa göre yaşayan ve ölen hastaların dağılımı	39
4.10. Yaşayan ve ölen hastaların laboratuvar ve klinik özellikleri	40
4.11. TKP hastalarının mortalite tahmini için yapılan ROC analizinden elde edilen sınır değerleri ile özgüllük ve duyarlılıkları	44

1. GİRİŞ

Toplum kökenli pnömoni (TKP); toplumda günlük yaşam sırasında ortaya çıkan pnömonidir. Tüm dünyada hekim başvurularının, tedavi giderlerinin, iş-okul günü kayıplarının önemli bir kısmından sorumludur. Günümüzde antibiyotiklerin yaygın kullanılmasına ve etkin bağışıklanma politikalarına bağlı olarak enfeksiyon hastalıklarından ölümler giderek azalmakta iken, TKP halen yüksek mortalite ve morbidite nedenidir.

İngiltere ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD) 'nde ölüm nedenleri arasında 6. sırayı; enfeksiyonlara bağlı ölümler arasında ise 1. sırayı almaktadır. Ayaktan tedavi edilen hastalarda mortalite %1-5 iken, hastanede tedavi edilen olgularda ortalama mortalite %12, özellikle yoğun bakım desteği gerektiren hastalarda ise %40'a ulaşmaktadır (1).

Ülkemizde alt solunum yolu enfeksiyonları, ölüm nedenleri arasında %4.2 ile 5. sırada yer almaktadır (2). Sağlık Bakanlığı'nın 2004 yılı istatistikleri incelendiğinde, bir yıllık dönemde hastanede gerçekleşen ölümlerin %1.8'inin pnömonilere bağlı olduğu ve yine tüm pnömonilerin %1.5 kadarının fatal seyrettiği görülmektedir (3). Özellikle yaşlı hastalarda Diabetes Mellitus (DM), kronik akciğer hastalıkları, kronik böbrek ve karaciğer(KC) hastalıkları gibi eşlik eden hastalıkların varlığında, hastalığın sıklığının ve ağırlığının arttığı görülmektedir (4).

Günümüzde ileri tanı olanaklarına karşın TKP'li olgularda etken mikroorganizma saptanma oranı %50-55 civarındadır (5). Etken saptamak mümkün olsa bile, belli bir zaman gerekmesi ve tedavideki gecikmenin morbidite ve mortaliteyi arttırdığı ortaya konduğundan ampirik antibiyotik tedavisi gerekmektedir (1).

TKP'de antibiyotik başlayıp başlamama, antibiyotik başlanacaksa hangi antibiyotiğin seçilmesi gerektiği önemli sayıda olguda sorun oluşturabilmektedir. Bunun önemli nedenlerinden biri bakteriyel enfeksiyon tanısının doğrulanmasında karşılaşılan güçlüklerdir. Viral enfeksiyon, bakteriyel enfeksiyon ayrımı açısından C reaktif protein (CRP), lökosit sayısı, sedimentasyon (ESH) gibi klasik tanı araçları yeterli özgüllükte değildir. Bu nedenle doğru tedavi şeklini planlamada yol gösterici olacak daha özgül, güvenilir belirteçlere ihtiyaç vardır (6).

TKP'de hastalık şiddeti ve klinik sonucunun tahmini, sağlık kaynakları yönetiminde ve tedavi seçeneklerinin yeterli tahsisi için ön koşullardır. Bu hastane veya yoğun bakıma kabul, erken taburculuk ve antimikrobiyal tedavi değerlendirilmesi ile ilgili kararları kapsamaktadır. Gereksiz hastane yatış oranlarını azaltmak için, meslek kuruluşları TKP'li hastaların mortalite riski tahminine dayalı sınıflandırmada tahmin kuralları geliştirilmiştir. Bunlardan biri olan Pnömoni Şiddeti İndeksi (PSI) ölüm riskini değerlendirmede iyi doğrulanmış puanlama sistemidir. Mortalite için düşük riskli hastayı tanımlamak amacıyla geliştirilmiştir, ancak karmaşık ve yaşa güçlü bağımlı olması rutin kullanımını sınırlamıştır. Daha az karmaşık CURB65 skorunu hesaplamak daha kolaydır, ancak biraz düşük prognostik doğruluğa sahiptir. İki skorlama sisteminin de, TKP'li hastalarda riski belirlemede sadece orta duyarlılık ve özgüllükte olması, risk puanlarının prognostik performansını artırmak için ek risk faktörleri ve prognostik belirteçleri gerektirir (7).

Akut faz reaktanları ve inflamatuvar sitokinler hastalığın ağırlığının saptanmasında, lokal doku hasarı ve sistemik doku hasarının karşılaştırılmasında ve çoklu organ yetmezliğinin tayininde potansiyel bir belirteç olarak kullanılmışlardır (8). Kullanılan enfeksiyon belirteçlerine son yıllarda prokalsitonin (PCT) eklenmiştir. Bakteriyel enfeksiyonlarda enfeksiyon yaygınlığı/ağırlığı arttıkça serum PCT düzeyinin arttığı gösterilmiştir (9). PCT seviyesi bakteriyel enfeksiyonlar ile önemli ölçüde artmaktayken, kollajen doku hastalıkları ve viral enfeksiyonlar gibi bakteriyel olmayan nedenler de bu artış görülmemektedir (10). Erken enfeksiyonda hızlı yükselmesi, kolay numune alma, basit ve hızlı sonuç alma nedeni ile özellikle belirtileri belirgin olmayan, invaziv test için uygun olmayan yaşlı hastalarda kullanımı yararlıdır (11). Bir diğer akut faz reaktanı olan proadrenomodülünün C terminali, kopeptin ile yapılan çalışmalarda TKP ciddiyeti hakkında bilgi verebileceği, kopeptin seviyesinin pnömoni ciddiyeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (12). Pnömoni şiddet indeksi ile sınıflandırılan pnömoninin şiddeti arttıkça kopeptin düzeylerinin de arttığı gösterilmiştir.

Biz de bu çalışmada TKP'li hastalarda son yıllarda kullanılan PCT, kopeptin ve CRP biyolojik belirteçlerinin, lökosit sayısının kullanımının TKP'li hastaların prognozunu ve tedaviye yanıtını izlemedeki önemini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Toplum kökenli pnömoniler (TKP), bilinen bir immun yetmezliği olmayan kişide, günlük yaşamı sırasında gelişen veya bir başka deyişle, hastane dışında ortaya çıkan pnömonilerdir (13).

2.2. Epidemiyoloji

TKP, özellikle kış aylarında daha sık olmak üzere yılın her döneminde rastlanan, tedavi maliyeti yüksek ve ölümcül bir enfeksiyon hastalığıdır (14). Amerika Birleşik Devletleri(ABD)'inde tüm ölüm nedenleri arasında altıncı sırayı, enfeksiyonlara bağlı ölümler arasında ise ilk sırayı almaktadır (15). Toplum sağlığı açısından son derece önemli olmasının yanında, getirdiği mali yük korkunç boyutlara ulaşmıştır. ABD'de TKP'li olgular için yıllık tedavi masrafının 20 milyar dolardan (USD), İngiltere'de ise 400 milyon sterlinden fazla olduğu tahmin edilmektedir (16). İspanya'da 2001 yılı içerisinde sadece hastaneye yatırılan olgulara 137 milyon USD tedavi ve bakım harcaması yapıldığı bildirilmektedir (17). Ülkemizde yapılan bir çalışmada pnömoni nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların ortalama kişi başı tedavi maliyetinin 1479 Yeni Türk Lirası (YTL) olduğu ve pnömoninin, solunum sistemini tutan hastalıklar içinde akciğer kanserinden sonra en yüksek tedavi maliyetine neden olan ikinci hastalık olduğu vurgulanmıştır (18). ABD'de yıllık insidans her 1000 kişide 17, İspanya'da her 1000 kişide 12 olarak bildirilmektedir. İleri yaş grubunda ve temelde kronik hastalığı olanlarda insidans artmaktadır (19). ABD'de genel popülasyonda %1.7 olan yıllık insidansın 65 yaş üzerindekilerde %2.8'e, Finlandiya'da 16-59 yaş grubunda %0.6 olan yıllık insidansın 60-74 yaş grubunda %2'ye, 75 ve üstü yaş grubunda ise %3.4'e çıktığı, TKP olgularının %22-42'sinin hastaneye yatırıldığı ve %5-10'unun yoğun bakım tedavisine gereksinimi olduğu bildirilmektedir (20). Mortalite hızı ayaktan tedavi edilenlerde %1-5 iken, hastaneye yatış endikasyonu saptanan olgularda %12'ye, yoğun bakım ünitesinde yatırılma endikasyonu taşıyan olgularda ise %40'a ulaşmaktadır (1).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın 2004 yılı istatistikleri incelendiğinde, bir yıllık dönemde hastanede gerçekleşen ölümlerin %1.8'inin pnömonilere bağlı olduğu ve yine tüm pnömonilerin %1.5 kadarının fatal seyrettiği görülmektedir (3).

2.3. Patogenez

Pnömoni, solunum sisteminin savunma mekanizmalarında bir bozukluk olması ve/veya akciğerlere bu sistemin baş edemeyeceği kadar çok veya virülan mikroorganizmaların gelmesiyle ortaya çıkmaktadır. Enfeksiyon ajanları alt solunum yollarına, üst solunum yolları florasının aspirasyonu, enfekte aerosollerin inhalasyonu, hematogen ve daha az sıklıkla da komşuluk yoluyla ulaşmaktadır (21).

Potansiyel patojenlerin aspirasyonla alt solunum yollarına ulaşmasında ilk basamak, solunum yollarının potansiyel patojen ile kolonizasyonudur. Kolonizasyon ve bunu takip eden enfeksiyon sürecinde bakterinin önce solunum yolu epiteline tutunması ve sıkı olarak yapışması (adezyon), sonra da tutunduğu bölgedeki doğal veya özgül savunma elemanlarından kurtulması gereklidir. Bütün bu basamakların gerçekleşmesi, mikroorganizmanın uygun virülans faktörlerini taşıması ile mümkündür. Solunum sistemi patojenlerinin çoğu, konak savunmasını bozacak ve kolonizasyonu kolaylaştıracak adezyon molekülleri, pilus, ekzotoksinler ve salgısal IgA'yı parçalayan proteazlar taşımaktadır. Bunun yanı sıra konağın bağışıklık yanıtlarında veya mekanik defans faktörlerinde bulunan bir defekt, mikroorganizmanın kolonizasyonunu ve akciğerlere ulaşmasını kolaylaştırmaktadır. Teorik olarak, çapı 2 mikrometre'den küçük partiküller ve bunların içerdiği mikroorganizmalar terminal hava yolları ve alveollere ulaşabilirler. Burada her biri etkin birer opsonin olan sürfaktan proteinleri, fibronektin, kompleman komponentleri ve IgG'nin de yardımıyla alveoler makrofajlar tarafından fagosite edilerek ortadan kaldırılmaktadır. Ayrıca alveol sıvısı içindeki doğrudan mikrobisidal etki gösteren lizozim, serbest yağ asitleri, defensinler, katyonik peptidler ve demir bağlayan proteinler de gaz değişim yüzeylerine ulaşan mikroorganizmaların temizlenmesine katkıda bulunmaktadır. Alveoler makrofajlar günlük hayatta karşılaşılan mikroorganizmaların çoğunu öldürebilme kapasitesindedir. Ancak mikroorganizma sayısı alveoler makrofajların kapasitesini aşacak kadar çoksa ya da mikroorganizma bahsedilemeyecek kadar virülan ise (örneğin *P. aeruginosa*), makrofajlar ve hasarlanan epitel hücrelerinden IL-8 ve proinflamatuvar sitokinler salınır. Bu sitokinler de nötrofillerin ve monositlerin akciğerlere gelmesini sağlarlar. Böylelikle, sitokinler ve mikroorganizma ürünlerinin katkısı ile yerel yangı reaksiyonu ve bu yangının boyutuna göre de hastalık bulguları ortaya çıkmaktadır (22).

Tablo 2.1. Akciğerin savunma mekanizmaları (23).

Lokalizasyon	Konak savunma mekanizması
Nazofarenks	- Burun kılları - Üst hava yolları anatomisi - IgA sekresyonu
Oroferenks	- Orofarengeal sekresyon - Epitel hücre değişimi - Kompleman ürünleri
Trakea,bronş	- Öksürük - Epiglottik refleks - Keskin açılı bronş hava yolu - Mukosilyer yapı - İmmunglobülinler (IgG, IgM, IgA) - Havayolu sekresyonları (lizozim, laktoferrin sekretuar lökosit proteinaz inhibitörü)
Terminal hava yolları, alveol	- Alveoler yüzey sıvısı (sürfaktan, fibronektin, immunglobülin, complemant, serbest yağ asidi, demir bağlayan proteinler) - Sitokinler (TNF, IL-1, IL-8) - Alveoler makrofajlar - Polimorfonükleer lökositler - Hücrel immünite

2.4. Etiyoloji

İleri tanı olanaklarına karşın TKP olgularının %50'den fazlasında spesifik etken saptanamamaktadır (5). Yapılan çalışmaların çoğunda en sık etkenin *S. pneumoniae* olduğu gösterilmiştir. Bu etkeni, *H.influenzae*, *Legionella* türleri, *M.pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *S. aureus*, *Moraxella catarrhalis* ve Gram-negatif basiller izlemektedir. TKP olgularının yaklaşık olarak %50-80'i ayaktan tedavi edilen olgulardır. Bu olguların %9-36'sında sorumlu etkenin *S. pneumoniae* olduğu bilinmektedir (24). *H. influenzae* ise tüm TKP olgularının %3-15'inden sorumludur. Gram yayma ile saptanma güçlükleri ve balgamdan izolasyonunun zor olması, enfeksiyon ile kolonizasyonun ayrımının kolay yapılamaması nedeniyle bu etkenin gerçek sıklığını saptamak güçtür. TKP'li olguların %2-5'inden sorumlu olan ajan *S. aureus*'tur (25). Grip sonrasında ve yaşlı hastalarda sıklığı artmaktadır (24). Gram-negatif bakteriler ise TKP'ye yol açan etkenlerin %7-18'ini oluşturmaktadırlar. *K. pneumoniae* enterik gram-negatif basiller içinde en çok TKP'ye yol açan ajandır. Tüm TKP olgularının %1-5'inden sorumludur. *M. catarrhalis* TKP etkenleri arasında

nispeten daha nadir saptanan etkidir (25). Bazı çalışmalarda TKP'deki sıklığının %2'den az olduğu bildirilmiştir (26).

M. pneumoniae, *C. pneumoniae* ve *L. pneumophila* atipik pnömoniye yol açan en önemli patojenlerdir. Daha az olarak *Chlamydia psittaci*, *Coxiella burnetti* ve çeşitli solunumsal virüsler atipik pnömoni etyolojisinde yer alırlar (27). *M. pneumoniae* atipik pnömoninin en sık etkenidir. Tüm yaş gruplarında ayaktan tedavi edilen olguların %17-37'sinden, yoğun bakım desteğine ihtiyaç duyulan olguların ise yaklaşık %11'inden sorumludur (15,27,28). *C. pneumoniae* TKP'lerin yaklaşık olarak %6-20'sinden sorumludur. *Legionella spp.*'nin, salgın durumlarında ve ülkelerin özelliklerine göre değişmekle beraber TKP'deki sıklığı, %1-27 oranında değişmektedir (29). *Legionella spp.* ayrıca yoğun bakım desteği gereken olgularda pnömokoktan sonra ikinci sıklıkla görülen etkidir (15,25).

Solunum virüsleri, tüm yaş gruplarında ayaktan tedavi edilen, bir başka deyişle hafif seyirli pnömonilerin %8-14'ünden sorumludur. *İnfluenza A ve B*, *parainfluenza*, *adenovirüs* ve *respiratuar sinsisyum virüsü (RSV)* en sık görülen viral etkenlerdir (30).

Yaşlı hasta grubunda spesifik etken, ileri tanı yöntemlerine rağmen ancak %20-40 oranında saptanabilmektedir (31,32). Bu durum, hastaların sıklıkla önceden antibiyotik kullanmış olmaları ve prodüktif öksürüğün bulunmaması nedeniyle tanı için balgam materyalinin incelenememesine bağlıdır. Bunlarda genel olarak genç popülasyondakilere benzer mikroorganizmalar TKP'ye neden olmaktadır. Bu bağlamda, *S. pneumoniae* %20-60 oranında en sık, *H. influenzae* %7-11 oranında ikinci sıklıkta görülen etkidir (32,33).

Hastalığın şiddeti ve eşlik eden hastalık veya durumların oluşturduğu risk faktörlerinin bilinmesi, mikrobiyolojik veriler sonuçlanana kadar olası etkenin tespitinde yol gösterici olup uygun ampirik antibiyotik tedavisinde önem taşımaktadır. Bu nedenle dünyada çeşitli kuruluşlar tarafından belirlenmiş tanı ve tedavi rehberleri oluşturulmuştur. Bu rehberlerde çeşitli parametrelere bakılarak hastaneye yatış kriterleri, hastalığın ağırlığına göre hastalığı sınıflandırma ve bu sınıflamaya göre olası etkenler, ampirik antibiyotik tedavileri önerilmiştir. Tablo 2.2 ve 2.3'de TKP'de spesifik patojenlerle ilişkili risk faktörleri ve hastalığın şiddeti ve olası etkenler verilmiştir (34).

Tablo 2.2. Risk faktörleri ve olası etkenler (34).

Klinik durum	Olası etken
Alkolizm	<i>S.pneumoniae</i> , oral anaeroplara, <i>K.pneumoniae</i> , Acinetobakter türleri ve <i>M.tuberculosis</i>
KOAH – sigara içiciliği	<i>H.influenzae</i> , <i>P.aeruginosa</i> , <i>Legionella</i> türleri, <i>S.pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , ve <i>C.pneumoniae</i>
Bakım evinde kalma	<i>S. pneumoniae</i> , gram-negative basiller, <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , anaeroplara ve <i>C.pneumoniae</i>
Kötü ağız hijyeni	Anaeroplara
Son iki haftada otelde konaklama veya gemi ile seyahat öyküsü	Legionella türleri
Yarasa veya kuş pisliği ile kontamine olmuş toprakla temas	<i>Histoplasma capsulatum</i>
Kuşlarla temas	<i>Chlamydia psittaci</i> (Kumes hayvanları: avian influenza)
Akciğer absesi	TK-MRSA, oral anaeroplara, endemik fungal pnömoni, <i>M.tuberculosis</i> , atipik Mikobakteriler
Çiftlik hayvanları ile temas	<i>Coxiella burnetii</i> (Q fever)
Tavşan teması	<i>Francisella tularensis</i>
HIV enfeksiyonu (erken dönem)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> ve <i>M.tuberculosis</i>
HIV enfeksiyonu (geç dönem)	Üsttekilere ek olarak <i>P. Jirovecii</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>aspergillus</i> , atipik mikobakteriler (özellikle <i>M.kansasi</i>), <i>H.influenzae</i> , <i>P.aeruginosa</i>
Güneybatı ABD seyahat	Coccidioides türleri
Güneydoğu veya doğu asya seyahati	<i>Burkholderia pseudomallei</i> , avian influenza, SARS
İki haftadan uzun süren boğmaca tarzı öksürük ve sonrasında kusma	<i>B.pertussis</i>
Toplumda influenza varlığı	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>H. İnfluenzae</i>
Aspirasyon şüphesi	G(-) enterik patojenler, Oral anaeroplara
Yapısal akciğer hastalıkları (bronşektazi, kistik fibrozis,)	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Burkholderia (Pseudomonas) cepacia</i> , ve <i>S. aureus</i> , anaeroplara
IV ilaç alışkanlığı	<i>S. aureus</i> , <i>M. tuberculosis</i> ve <i>S. Pneumoniae</i>
Hava yolu obstrüksiyonu	Anaeroplara, <i>S.pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> ve <i>S.Aureus</i>
Biyoterörizmle ilişkili	<i>B.Anthraxis</i> , <i>Y.pestis</i> , <i>F.tularensis</i>

Tablo 2.3. Hastalığın şiddeti ve olası etkenler (34).

Hastalığın şiddeti veya tedavi şekli	Olası etken
Ayaktan tedavi edilebilir hasta	<i>S.pneumoniae, M.pneumoniae, H.influenzae, C.pneumoniae, Respiratuar virüsler (Influenza A ve B, adenovirüs, respiratuar sinsitial virüs, parainfluenza)</i>
Hastanede takibi gereken hasta	<i>S.pneumoniae, M.pneumoniae, C.pneumoniae, H.influenzae, Legionella türleri, Aspirasyon, Respiratuar virüsler</i>
Yoğun bakımda takibi gereken Hasta	<i>S.pneumoniae, S.aureus, Legionella türleri, Gram-negatif basil, H.influenzae</i>

2.5. Tanı

Uyumlu semptomlar ve fizik muayene bulgularının varlığında eğer mümkünse çekilen akciğer grafilerinde infiltratların gözlenmesi tanı için yeterlidir (1). Pnömoni tanısı alan hastaya yapılacak diğer tetkikler etkeni ve hastalığın ağırlık derecesini belirlemeye yönelik işlemlerdir.

2.5.1. Klinik Değerlendirme

Klinik değerlendirmede hastanın hikayesi, semptomların değerlendirilmesi ve ek hastalıkları son derece önemlidir.

Hikayede, pnömonideki klinik semptomların varlığı, pnömoni gelişimine yatkınlık sağlayabilecek konak savunmasındaki defektler, özellikli patojenlere olası maruziyet araştırılmalıdır (35). Kesin kural olmamakla birlikte, belirli risk faktörüne sahip olan hastalarda bazı etkenler daha sık görülür. Bu risk faktörleri ve olası etkenler tablo 2.3’de gösterilmektedir (34).

Hastalarda görülen en sık semptom öksürüktür. Ateş, iştahsızlık, titreme de diğer sık semptomlardır. Ateş yaşlılarda, ek hastalığı olanlarda, immünsupresiflerde görülmeyebilir. Nonspesifik baş ağrısı %10-30 oranında bulunabilir. Bulantı, kusma, miyalji, artralji, diyare görülebilir. Pnömonili hastaların %40’ında plöretik tipte göğüs ağrısı vardır. Vücut ısısının yükselme derecesi ile orantılı olarak her bir °C için kalp atım hızının 20/dk artması beklenir. Rölatif bradikardi gözleniyorsa viral

enfeksiyon, klamidya enfeksiyonu, tularemi veya legionella enfeksiyonu düşünölmelidir. Solunum sayısında artış, siyanoz, yardımcı solunum kaslarının solunuma katılması görölebilir (35). Fronköl, nadir olarak stafilokok pnömonisine sekonder olarak gelişebilir. Herpes labialis, pnömokok pnömonili hastaların %40'ında görölebilir. Büllöz miringitis, mikoplazma pnömonisinin önemli bir bulgusu olmasına rağmen sık değildir. Legionella, mikoplazma pnömonilerinde diyare gibi gastrointestinal bulgular görölebilir. Pis kokulu balgam olması anaerobik pnömoniyi düşöndürebilir.

Yaşlı popölyasyonda klinik bulgular, genç olgulara göre yavaş başlangıçlı ve siliktir (36). Olguların yaklaşık yarısında pnömoninin klasik bulguları olan öksürük, ateş ve dispne görölmeyebilir. Buna karşın fiziksel aktivitede yavaşlama, güçsüzlük, mental durgunluk ve karın ağrısı klinik tabloya eşlik edebilir (13).

2.5.2. Fizik Muayene

İnspeksiyonda solunum sayısında ve derinliğinde artma veya plöretik ağrı nedeniyle yüzeysel solunum, ağır olgularda ortopne, siyanoz, venöz dolgunluk, interkostal ve substernal retraksiyonlar görölebilir. Palpasyonda pnömoninin bulunduğu lobta göğüs ekspansiyonunun azaldığı ve lokal fremitusun arttığı saptanır. Perküsyonda ise, pnömoninin tuttuğı alan üzerinde matite alınır. Oskültasyonda, tutulan alan üzerinde solunum sesleri kulağı daha yakından ve daha net olarak gelir (tuber sufl, bronşiyal solunum sesi) ve inspiyum sonunda raller duyulabilir. Bronkofoni ve egofoni gibi sesler, tuber sufl ile eşdeğer anlamda birer konsolidasyon bulgusudur. Ancak, plevral efüzyon eşlik ediyorsa, buna ait bulgular, pnömonik konsolidasyon bulgularını maskeleyebilir. Atipik pnömonilerde konsolidasyona sekonder muayene bulguları (matite, tuber sufl, lokal fremitus artışı) beklenmemelidir (37).

2.5.3. Rutin Laboratuvar Testler

Tam kan sayımı, serum elektrolitleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin pnömoni tanısındaki katkıları sınırlıdır. Ancak, hastalığın prognozunu tayinde, hastaneye yatış kararı verilmesinde, tedavi seçiminde ve antibiyotik dozunun belirlenmesinde yararlıdır (1).

TKP olgularının tanısında hangi laboratuvar tetkiklerinin yapılması gerektiği konusunda Toraks Derneği Rehberinin önerisi Tablo2.4 de görülmektedir.

Tablo 2.4. TKP tanısında önerilen laboratuvar incelemeleri (1).

	Birinci Basamak	Poliklinik / Acil Servis	Yatan Hasta
Akciğer grafisi	±	+	+
Kan sayımı	±	+	+
Biyokimya incelemesi	±	+	+
Balgamın Gram boyaması	±	+	+
Balgam kültürü	-	-	+
Kan kültürü	-	-	+
Seroloji	-	-	±
İdrarda pnömokok antijeni	-	-	±
İdrarda Legionella antijeni	-	-	±
Torasentez	-	-	+*
Oksijen saturasyonu ölçümü	±	+	+

*Parapnömonik sıvının komplike olduğu düşünüldüğünde

2.5.4. Akciğer Grafisi

Semptom ve fizik muayene bulguları ile pnömoni düşünülen hastada, mümkünse akciğer radyogramı çekilmelidir. Klinik kuşku durumunda, arka-ön akciğer radyogramı pnömoniyi desteklemiyorsa, kalp ve diyafragma arkası alanları değerlendirmek amacıyla sol yan grafi de istenmelidir (1). Göğüs radyografisi, klinik olarak pnömoni düşünülen hastada, tanıyı desteklemede, pnömoniyi taklit eden patolojilerden ayırt edilmesini sağlamada, plevral efüzyon, atelektazi, pnömatosel ve apse gibi pnömoni komplikasyonlarını ve hastalığın şiddetini belirlemede yardımcıdır (38).

Lober tutulum, bronkopnömoni, yamalı infiltrasyon, interstisyel tutulum şeklinde tanımlanan radyolojik görünüm tiplerinin etiyoloji ile ilişkisi spesifik

değildir. Radyolojik görünümünden hareketle kesin etyolojik tanıya varmak mümkün değildir. Örneğin erişkinlerde genellikle lobar ve segmenter görüntü veren pnömokoksik pnömoni, çocuk ve yaşlılarda bronkopnömonik infiltrasyona neden olabilmektedir (13).

Hasta takibinde çekilecek akciğer grafilerinin sıklığı, hastanın klinik durumuna ve komplikasyonların varlığına göre değişiklikler göstermektedir. Örneğin pnömokoksik pnömonide antibiyotik tedavisine yanıt alınmışsa tedavi sonunda bir kontrol filmi çekilmesi yeterliyken, klinik durumu düzelmeyen, hatta kötüye giden ya da tümör gibi eşlik eden bir başka patolojiden kuşkulanan hastalarda birden fazla grafi kontrolü gerekebileceği gibi, toraks bilgisayarlı tomografisine (BT) de gerekebilir (13).

Radyolojiyi değerlendirirken radyolojik bulguların klinik bulgulardan daha geç çıkabileceği ve daha geç kaybolabileceği akılda tutulmalıdır. Pnömonili bir hastada akciğer grafisinin, pnömoninin ilk 24 saatinde, dehidratasyon durumunda ve ciddi nötropeni varlığında normal görünümde olabileceği unutulmamalıdır (1)

2.5.5. İnvaziv Tanı Yöntemleri

TKP olgularında bronkoskopi, bronkoalveoler lavaj (BAL), korunmuş fırça örnekleme ve perkutan akciğer biyopsisi gibi invazif girişimler rutin olarak önerilmez. Ancak immündefresif, yoğun bakım desteğine gereksinimi olan, konvensiyonel antibiyoterapiye yanıt vermeyen, klinik ve radyografik olarak kötüleşen olgulara yapılmalıdır (39).

2.6. Klinik Yaklaşım

Tüm invaziv işlemler ve gelişmiş laboratuvar desteğine karşın, TKP olgularının yaklaşık yarısında etken saptanamamaktadır (5). Üstelik bu mümkün olsa bile zaman gerektirmektedir. Bu durum hiç olmazsa, başlangıçta ampirik antibiyotik tedavisini zorunlu hale getirmektedir (1). Ampirik tedavi yaklaşımında bazı kriterler esas alınarak olgular gruplandırılmakta ve bu gruplara etkili antimikrobik ajan seçimi yapılmaktadır. Bu gruplama aynı zamanda, hastanın tedavisinin ayaktan mı, kliniğe yatırılarak mı yoksa yoğun bakım ünitesinde mi yapılması gerektiği konusunda belirleyici olmaktadır. Her ne kadar hastaneye yatış kararı, hekimin klinik

olarak vereceği bir karar olsa da, bu kararı verirken birçok rehberin önerdiği gibi CURB-65 ve PSI indekslerinin kullanılması önerilmektedir(1).

CURB-65 (Tablo 2.5), mortalite riski yüksek hastaları ayırd etmek için tanımlanmış bir puanlama sistemi olup, birinci basamakta bile kolaylıkla uygulanabilir. CURB-65 skoru ile 30 günlük mortalite oranları tablo 2.6'da yer almaktadır. Serum üre düzeyinin bakılmadığı durumlarda, idrar miktarının azalması dikkate alınabilir veya üre ölçümünün dahil edilmediği CRB-65 indeksi kullanılabilir (40).

Tablo 2.5. CURB-65 skorlaması (40).

1. Konfüzyon
2. Üre >42,8mg/dl, (BUN ölçülüyorsa >20mg/dl)
3. Solunum sayısı ≥ 30 /dk
4. Kan basıncı (Sistolik <90mmHg veya Diyastolik ≤ 60 mmHg)
5. Yaş ≥ 65

*Her bir ölçütün varlığı 1 puan olarak hesaplanır

Tablo 2.6. CURB-65 skorlaması ve mortalite ilişkisi (40).

CURB-65 puanı	30 günlük mortalite
0	%0,7
1	%2,1
2	%9,2
3	%14,5
4	%40
5	%57

PSI daha çok düşük mortalite riskli hastaları tespit edip, gereksiz hastane yatışlarını önlemeyi amaçlayan bir skorlama sistemidir (41). Pnömoni ciddiyet indeksi kriterleri Tablo 2.7'de görülmektedir.

Tablo 2.7. Pnömoni ciddiyet indeksi (PSI: Pneumonia Severity Index) (42).

Kriterler	Puan	Kriterler	Puan
Yaş		Laboratuvar bulguları	
Erkek	Yıl	BUN \geq 30mg/dl	20
Kadın	Yıl-10	Na<130mmol/L	20
		Glukoz \geq 250mg/dl	10
		Hct <%30	10
Huzur evinde kalmak	10	Akciğer Radyogramı	
		Plevral efüzyon	10
Komorbidite		Oksijenizasyon	
Tümör varlığı	30	Arter pH<7.35	30
KC hastalığı	20	PaO ₂ <60mmHg	10
KKY	10	SaO ₂ <%90	10
KVH-SVH	10		
Böbrek hastalığı	10		
Vital bulgular			
Mental bozukluk	20		
SS \geq 30/dk	20		
Sistolik TA<90 mmhg	20		
Isı<35 °C veya \geq 40 °C	15		
Kalp hızı \geq 125/dk	10		

Tablo 2.8. PSI'de risk skoruna göre sınıflama (42).

Risk sınıfı	Skor	Mortalite
I	<50 yaş altı, eşlik eden hastalığı olmayan, fizik muayene bulguları olmayan	%0.1
II	<70 puan	%0.6
III	71-90 puan	%0.9
IV	91-130 puan	%9.3
V	>130 puan	%27

Tablo 2.9. Pnömoni tedavisinde dikkate alınması gereken değişici faktörler (1).

• 65 yaş ve üzeri
• Eşlik eden hastalık <ul style="list-style-type: none"> ○ KOAH ○ Bronşektazi ○ Kistik fibroz ○ Diyabet ○ Böbrek hastalığı ○ Konjestif kalp yetmezliği ○ Karaciğer hastalığı ○ Malignite ○ Nörolojik hastalık
• Bir yıl içinde pnömoni tanısı ile yatış
• Aspirasyon şüphesi
• Splenektomi
• Alkolizm
• Malnütrisyon
• Bakımevinde yaşama
• Kortikosteroid kullanımı(prednizolon $\geq 10\text{mg/gün}$, 3 ay süreyle)
• İmmünsüpresif tedavi
• İnfluenza sonrası gelişen pnömoni

Tablo 2.10. Yoğun Bakım Ünitesine Yatırılma Ölçütleri (34).

Major
<ul style="list-style-type: none"> • İnvaziv mekanik ventilasyon gereği • Vazopressör gerektiren septik şok
Minor
<ul style="list-style-type: none"> • Solunum sayısı $\geq 30/\text{dak}$ • $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$ • Akciğer radyogramında multilober infiltratlar • Konfüzyon/dezoryantasyon • Üremi($\text{BUN} \geq 20\text{mg/dL}$) • Lökopeni (lökosit $< 4000/\text{mm}^2$) • Trombositopeni (Trombosit $< 100\ 000/\text{mm}^3$) • Hipotermi ($< 36\ ^\circ\text{C}$) • Yoğun sıvı yüklemesi gerektiren hipotansiyon

TTD erişkinlerde TKP Tanı Tedavi Uzlaşısı raporuna göre CURB-65 skorunda 0-1, PSI de risk sınıfı I-II-III olan olgular ayaktan takip tedavi edilebilir Grup I hastalar olarak tanımlanmaktadır. Grup I hastalar da değişici faktörlerin yokluğunda Grup IA, varlığında Grup IB olarak sınıflandırılmaktadır. CURB-65 skoru ≥ 2 veya PSI risk sınıfı IV ve V olan hastalar ise tedavisi hastanede yapılması gereken Grup II olarak sınıflandırılmaktadır. Hastaneye yatırılan olgulardan da Tablo 2.10 daki yoğun bakım ünitesine yatırılma ölçütlerinden 1 major veya en az 3 minör kriteri taşıyanlar TKP tanılı hastalar Grup III olarak sınıflandırılmıştır. Bu grupta pseudomonas enfeksiyonu için risk faktörü taşımayan hastalar Grup IIIA, pseudomonas enfeksiyonu için risk faktörüne sahip olan hastalar Grup IIIB olarak sınıflandırılmıştır (1).

TTD erişkinlerde TKP Tanı Tedavi Uzlaşısı raporuna göre sınıflanan TKP olgularında sorumlu etkenler, mortalite riski ve buna bağlı olarak ampirik tedavi yaklaşımı farklıdır. Bu üç grup ve alt gruplarında yer alan hastalarda pnömoniden sorumlu etkenlerin dağılımı Tablo 2.11’de gösterilmiştir. Bu gruplamaya göre grup IA hastalarda en sık görülen etkenler *S. Pneumoniae*, *M. Pneumoniae*, *C. Pneumoniae*, *H.influenzae* ve virüslerken grup IB hastalarda bu etkenlere enterik gram negatifler eklenmektedir. Grup IIA hastalarda Grup IB etkenlerine ilave olarak anaeroblar, *Legionella spp*, *S.aureus*’da olası etkenler arasına girmektedir. Grup IIIB’yi grup IIIA’dan ayıran etken ise *Pseudomonas aureginosa*dır.

2.7. Tedavi

Pnömonide mortaliteyi azaltmadaki en önemli faktör tedaviye erken başlamaktır. Hastaneye yatırılan hastalarda ilk sekiz saat içinde uygun antibiyotik tedavisine başlamanın mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (15). Bu durumda TKP’de ampirik tedavi başlanmasını zorunlu hale getirmiştir. Ampirik tedavi seçiminde ilgili gruplar için TTD tarafından (Tablo 2.12) önerilen ampirik tedavi rejimi başlanmalıdır. Bu öneriler her grup için sık rastlanan sorumlu bakterileri kapsayan, etkin, en dar spektrumlu ve ekonomik ilaçlar esas alınmıştır. Daha geniş spektrumlu ilaçların kullanılması hem maliyetin artmasına hem de antibiyotik direncinin artmasına neden olacaktır. Öneriler sadece başlangıç tedavisi için olduğundan etiyolojik tanı kesinleştiğinde tedavi rejimi etkene göre düzenlenmelidir.

Tablo 2.11. TKP’de Etkenlerin Gruplara Göre Dağılımı (1)

Grup I Ayakta Tedavi Hastaneye yatış ölçütleri yok CURB-65<2 (PSI I-III) a)Değiştici faktör yok b)Değiştici faktör var	Grup II Klinikte tedavi Yoğun bakıma yatış ölçütü yok CURB-65≥2 (PSI IV-V)	Grup III Yoğun bakım biriminde tedavi Yoğun bakım birimine yatırılma ölçütleri var a) Pseudomonas riski yok b) Pseudomonas riski var
Grup IA <i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> (Tek başına yada karma enfeksiyon*şeklinde) <i>H.influenzae</i> Virüsler Diğerleri	Grup II <i>S. pneumoniae</i> <i>H.influenzae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> Karma enfeksiyon* Enterik Gram Negatifler Anaeroblar Virüsler <i>Legionella spp</i> Diğerleri <i>S.aureus</i>	Grup III A <i>S. pneumoniae</i> <i>Legionella spp</i> <i>H.influenzae</i> Enterik Gram Negatifler <i>S.aureus</i> <i>M. pneumoniae</i> Virüsler Diğerleri
Grup IB S. pnömonia M.pnömonia C. pnömonia Karma enfeksiyon <i>H.influenzae</i> Enterik Gram Negatifler Virüsler Diğerleri		Grup III B Pseudomonas + Grup IIIA’daki patojenler

*Karma enfeksiyon(bakteri+bakteri/atipik patojen)

Tablo 2.12. Toplum Kökenli Pnömonide Ampirik Tedavi (1)

Grup I Ayakta Tedavi Hastaneye yatış ölçütleri yok CURB-65<2 (PSI I-III) a) Değişici faktör yok b) Değişici faktör var	Grup II Klinikte tedavi Yoğun bakıma yatış ölçütü yok CURB-65≥2 (PSI IV-V)	Grup III Yoğun bakım biriminde tedavi Yoğun bakım birimine yatırılma ölçütleri var a) pseudomonas riski yok § b) pseudomonas riski var
Ayakta Tedavi*	Klinikte Tedavi	Yoğun Bakım Biriminde Tedavi[©]
Grup IA Amoksisilin # veya Makrolid	Grup II 3.kuşak anti-Pseudomonas olmayan sefalosporin veya beta-laktamaz inhibitörlü aminopenisilin + Makrolid veya tek başına yeni florokinolon	Grup III A 3.kuşak anti-pseudomonas olmayan sefalosporin veya beta laktamaz inhibitörlü aminopenisilin + Makrolid veya yeni florokinolon
Grup IB 2-3 kuşak oral sefalosporin veya Amoksisilin+klavulanat ± Makrolid veya doksisisiklin [®]		Grup III B Anti-pseudomonas beta-laktam + Siprofloksasin veya aminoglikozid + Makrolid [¥]

* Üç günlük antibiyotik tedavisine karşın ateşin düşmemesi halinde, hastaneye sevk edilmelidir.

3 gr /gün dozunda

§ Pseudomonas riski tablo ,hastaneye yatış ölçütleri 2.5 ve 2.7'de, yoğun bakıma yatırılma ölçütleri tablo 2.10'da gösterilmiştir.

¥ Florokinolon kullanılan hastalarda makrolide gerek yoktur.

© Yoğun bakım biriminde tüm ilaçlarparenteral uygulanmalı.

® Makrolid veya doksisisiklin ilavesi düşünülen olgularda tek başına yeni florokinolon kullanılabilir.

2.7.1 Tedavi Süresi

Antimikrobik tedavi süresi, hastalığın başlangıçtaki şiddetine etyolojik etkene, bakteriyeminin ya da eşlik eden bir hastalığın olup olmamasına ve konağın bireysel yanıtına göre değişebilir. Genellikle ateşin düşmesini takiben en az 5 -7 gün olmalıdır. Çabuk yanıt veren pnömokok pnömonisi için genellikle 7-10 gün yeterli olur. Tedavi süresinin kısaltılması, düşük maliyet ve iyi hasta uyumu sağladığı gibi direnç gelişimini de sınırlandırabilir (43,44). *M. pneumoniae* ve *C. pneumoniae* pnömonileri için 10-14 günlük tedavi önerilir (31). Legionella pnömonisinde ve etkeni belli olmayan ağır pnömonilerde süre 14-21 gün olmalıdır (45).

2.7.2 Parenteral Tedaviden Oral Tedaviye Geçiş

Gerek tedavi maliyetini azaltmak, gerekse hastayı hızlı taburcu edebilmek amacıyla mümkün olduğunca kısa sürede parenteral tedaviden oral tedaviye geçilmelidir. Oral tedaviye geçiş için; hastanın 24 saat veya daha fazla süre hastanın ateşinin olması, takipne ve taşikardisinin (nabız sayısı<100) kaybolması, hipotansiyon ve hipoksemisinin düzelmesi, lökositözünün düzelmesi ve CRP düzeyinde asgari %50 düşmenin gözlenmesi gereklidir. Aynı zamanda hastanın oral alım ve gastrointestinal absorpsiyon sorunu olmaması gereklidir. Bunların yanında, bakteriyemik pnömonilerde ve Stafilokok, Legionella veya Gram negatif enterik basil infeksiyonlarında orale geçiş için acele edilmemelidir(46).

2.7.3 Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi

Toplum kökenli pnömoni hastalarının çoğunda, tedavi başladıktan sonra ilk 48-72 saat içerisinde düzelmeye saptanır. Ateş, tedaviye başladıktan 2-3 gün içinde azalmalıdır. Bu nedenle klinik olarak kötüleşme söz konusu değilse ilk 72 saatte başlangıç tedavisi değiştirilmemelidir. Fizik muayene bulguları ve laboratuvar parametreleri 3-7 günde normale dönmekte, akciğer filmindeki infiltratlar etyolojik etkene ya da konağa göre değişmekle birlikte daha yavaş düzelmektedir. Sağlıklı genç hastalarda radyolojik düzelmeye ortalama 4 haftada olmasına karşılık, multilober pnömoni, bakteriyemi ya da eşlik eden yapısal akciğer hastalığı olan hastalarda ve yaşlılarda bu süre uzayabilir (47,48). Ayaktan tedavi edilen TKP'li hastalara ilişkin sağlıklı bir rakam olmamakla birlikte, hastaneye yatırılan hastaların %6-15'inde başlangıç tedavisine yanıt alınamamaktadır. Antimikrobik tedaviye rağmen ateşi

tedavinin 2-4 gün içerisinde düşmeyen hastalar tedaviye yanıtız olarak kabul edilebilir. TKP'de antibiyotiklere yanıtızlık söz konusu olduğunda ileri tanı testlerinin yapılması ve tedavi rejiminin kapsamının genişletilmesi ya da değiştirilmesi düşünölmelidir. Tedaviye yanıtızlıktan sorumlu olabilecek başlıca etkenler; multilober tutulum, eşlik den hastalığın ya da immünsüpresyon gibi konak defektlerinin varlığı, uygunsuz antibiyotik kullanımı ya da antibiyotik dozajının yetersiz olması, antibiyotik direnci, tanının yanlış olması, komplikasyon gelişmesi olarak sayılabilir (34,49).

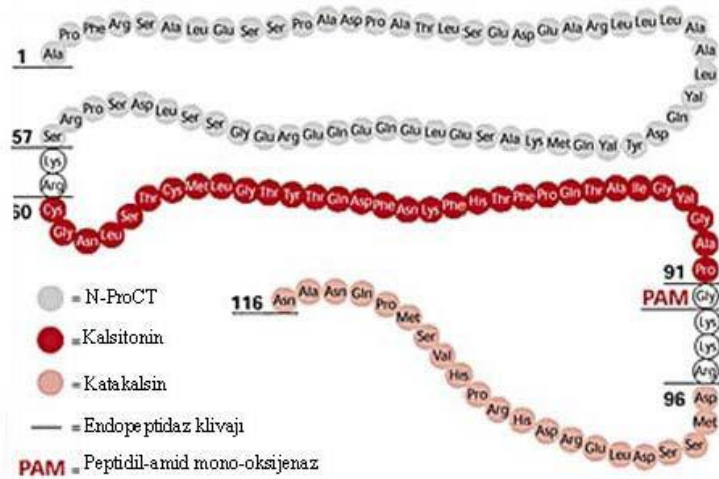
2.8. TKP Tanısında Kullanılan Biyolojik Belirteçler

TKP'de erken etiyojik tanı, uygun antibiyotik seçimine olanak sağlaması açısından, tedavinin planlanmasında oldukça önemlidir. Ancak bireysel semptom ve bulgular, etiyojik ajanın saptanmasında çoğunlukla spesifik olmayabilmektedir. Bununla birlikte sorumlu patojenin saptanmasına yönelik yapılan yoğun tanısai testlere bile olguların ancak yarısında etken bulunabilmektedir. Aynı zamanda etiyojik tanı, hemen sonuç alınması mümkün olmayan laboratuvar çalışmalarını da gerektirmektedir. Dolayısıyla, antimikrobiyal ilaçların başlangıç seçiminde klinisyenlere, ancak etiyojinin erken göstergeleri yol gösterebilmektedir (5,50).

Ağır sistemik enfeksiyonların en sık kaynağı alt solunum yolu enfeksiyonlarıdır (ASYE). Klinik pratikteki ortak problem sepsise benzer şekilde solunum yolu enfeksiyonlarında bakteriyel ve viral enfeksiyonların bulgu ve semptomlarının üst üste binmesidir. Tıbbi hikaye, fizik muayene, laboratuvar ve akciğer grafisi sonrasında genelde klinisyen önemli tanısai belirsizlikte kalır. Tanıya ve tedaviye yönelik bu ikilemde antibiyotik tedavisi gereken bakteriyel solunum yolu enfeksiyonları ile diğer respiratuvar hastalıkların ayırıcı tanısında daha güvenilir bir test son derece yardımcı olacaktır. Bu sebepten ötürü son yıllarda solunum yolu enfeksiyonlarında klinik tanı, prognostik değerlendirme ve tedavi yönetimini geliştirmek için kullanılan PCT, kopeptin gibi yeni biyolojik belirteçler araştırılmaktadır (51).

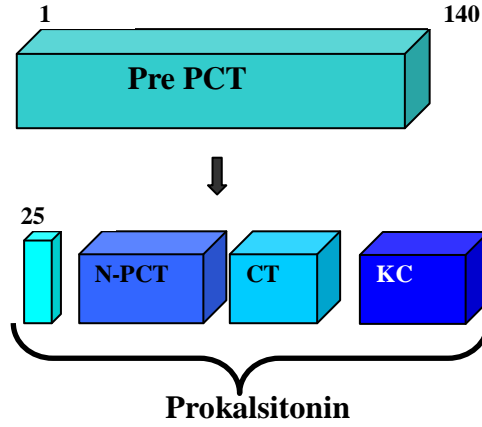
Kullanılan enfeksiyon belirteçlerine son yıllarda eklenen PCT, değişik bakteriyolojik enfeksiyonlarda ve sepsiste kanda yüksek konsantrasyonda bulunması yanı sıra kolay metodolojisinin getirdiği avantajlarla tanısai ve prognostik bir parametre olarak giderek önem ve taraftar kazanmaktadır.

PCT tiroid C hücreleri tarafından salgılanan 116 amino asitten oluşan kalsitoninin prehormonu olan bir peptittir (Şekil 2.1). Kalsitoninin ile aynı peptid dizisine sahiptir, ancak PCT'nin herhangi bir hormonal aktivitesinin olup olmadığı bilinmemektedir (52). PCT ve kalsitonin sentezi preprokalsitonin adı verilen 141 aminoasit içeren peptidin transkripsiyonu ile başlamaktadır. Preprokalsitoninden oluşan prokalsitonin endoplazmik retikulumda ileri proteoliz ile kalsitonine ayrışır (Şekil 2.2 ve 2.3). Endotoksin ve sitokinlerin etkisi altında bu proteolitik basamak inhibe olur ve PCT dolaşıma salınır. Normalde ise tüm PCT kandaki diğer proteinler gibi proteoliz ile parçalanır ve kan dolaşımına salınmaz. Bu nedenle sağlıklı erişkinlerde PCT düzeyi 0.1 ng/ml'nin altındadır (53,54). Enfeksiyonlar esnasında artmış olan PCT seviyesi ile birlikte kalsitonin seviyesinde veya aktivitesinde herhangi artış olmamakta, ayrıca kalsiyum seviyeleri ile PCT artışı arasında da herhangi bir ilişki bulunmamaktadır (55).



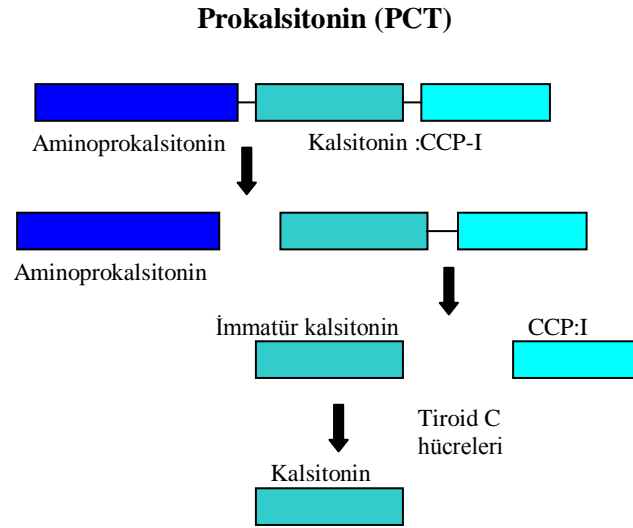
Şekil 2.1. Prokalsitonin molekülünün yapısı(56)

Bakteriyel enfeksiyonlarda artmış olarak üretilen PCT'nin kaynağının tiroid bezinin C hücreleri olmadığı düşünülmektedir. Tiroidektomi uygulanan hastalarda yüksek PCT seviyelerinin saptanması da bu görüşün doğruluğunu kanıtlamaktadır. İnflamatuvar nedenli PCT'nin akciğer, karaciğer, bağırsaklar ve pankreasta bulunan nöroendokrin hücrelerden salındığı düşünülmektedir (53, 57).



Pre-PCT= Preprokalsitonin, N-PCT=N Terminal Bölge, CT=Kalsitonin, KC= Kalsin

Şekil 2.2. Prokalsitonini oluşturan yapılar(58)



Şekil 2.3. İnsan kalsitonin hormon prekürsörlerinin şematik görüntüsü (59)

İlk kez 1993 yılında Assicot ve arkadaşları ciddi bakteriyel enfeksiyonu olan çocuklarda, serum PCT düzeylerinin çok yükseldiğini ve antibakteriyel tedavi ile hızlı bir şekilde düştüğünü saptamışlardır. Bunu izleyen pek çok araştırmada, PCT düzeylerinin ağır sepsis, septik şok gibi durumlarda çok fazla yükseldiği doğrulanmıştır. Ayrıca bakteriyel endotoksinler ve proinflamatuvar sitokinlerle ve travma veya kardiyojenik şok gibi olaylar sonucunda da PCT üretiminin uyarıldığı klinik ve deneysel araştırmalarla kanıtlanmıştır (60). Buna karşın viral enfeksiyonlar, alerjik reaksiyonlar, otoimmün hastalıklar, neoplastik hastalıklar, hafif cerrahi

işlemler gibi bakteriyel olmayan sistemik inflamasyonlarda ve lokal bakteriyel enfeksiyonlarda PCT artışının anlamlı olmadığı bulunmuştur (53).

Ağır bakteriyel enfeksiyonlarda yüksek konsantrasyonlarda bulunan PCT'nin immün savunmada fonksiyonel anlamı olduğu düşünülmektedir. Meisner ve ark. in vitro insan lenfositleri üzerinde yaptıkları çalışmada, PCT'nin lenfositlerde araşidonik asit ürünü olan prostoglandin ve tromboksan yapımını engellediklerini gözlemlemişlerdir. Bu engellemenin nonsteroid antiinflamatuvar analjezikler veya aspirinin etkisine benzediği, yani siklooksijenaz aktivitesinin inhibisyonu sonucu meydana geldiği sanılmaktadır. Eikozanoid sentezinin inhibisyonu belli bir PCT konsantrasyonunda oluşmakta, bu konsantrasyona ağır bakteriyel enfeksiyonlarda ve sepsiste rahatlıkla ulaşılabilen hatta aşılmaktadır. Böylece PCT bu hastalıklarda prostoglandin ve tromboksan sentezini inhibe ederek immün modülatör etki gösterebilmektedir (61).

PCT'nin neden bakteriyel enfeksiyonlarda artıp viral enfeksiyonlarda artmadığının araştırıldığı bir çalışmada hücreler bir tarafta IL1 beta ile diğer tarafta IL1 beta ve interferon (IFN) gama ile inkübe edilmiş sonuçta her iki sitokinle birlikte inkübe edilen hücrelerin PCT sentezleyemediği görülmüştür. Bunun sebebi virüsler tarafından enfekte edilen hücrelerin IFN gama salgılaması ve bu sitokinin PCT sentezi üzerine direkt etkisinin olmasıdır. Bu bulgular PCT'nin bakteriyel enfeksiyonları viral enfeksiyonlardan ayırmada kusursuz bir araç olduğu gerçeğini açıklamayı sağlamıştır (62).

1998'de Nylen ve ark. deneysel olarak sepsis oluşturulmuş sıçanlarda yüksek PCT seviyelerinde mortalitenin %43'den %93'e çıktığını göstermişler. Aynı grupta Anti PCT antikorları ile tedavi sonrasında mortalite %62'den %6'ya düştüğünü görmüşlerdir (63).

PCT septik süreçte önemli bir biyolojik rol oynamaktadır. PCT; vücut ısısı, CRP, lökosit sayısı gibi diğer inflamatuvar yanıt parametrelerine göre, sepsis ve ciddi enfeksiyonlarda daha erken ve daha iyi bir belirteç olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca PCT, bu hasta grubunda prognoz ve tedaviye yanıtın izleminde de kullanılabilir. Çalışmalarda PCT değişimlerinin tedavinin etkinliğini değerlendirmede kullanılabileceği gösterilmiştir (53).

Yapılan çalışmalarda viral enfeksiyonlar ve inflamatuvar hastalıklarda PCT artışının önemsiz olduğu (nadiren 1 ng/ml'yi aşabileceği) buna karşın bakteriyel kökenli ciddi sistemik enfeksiyonlarda PCT serum konsantrasyonunun 20 ng/ml'den 200 ng/ml'ye kadar ulaşabileceği ve serum düzeylerindeki artışın hastalığın şiddeti ile uyumlu gibi gözlemlendiği bildirilmektedir (60,62).

PCT'nin sistemik lupus eritematozis (SLE), antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ile ilişkili vaskülitler gibi otoimmün hastalıkların akut alevlenmelerinde CRP ve IL-6 gibi diğer inflamasyon göstergelerinden farklı olarak etkilenmediği gösterilmiştir. Dolayısıyla bu hastalıklarda enfeksiyon gelişmesi halinde CRP veya IL-6 enfeksiyon tanısında yardımcı olamazken, PCT enfeksiyon tanısı açısından önemli bir gösterge olarak kullanılabilir (60). Sepsisle ilişkili akut respiratuar distres sendromu (ARDS) gelişen hastalarda ARDS başlangıcından sonraki 72 saat içinde PCT serum düzeylerinin diğer ARDS hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksek saptandığı bildirilmektedir (60). Yetişkinlerde PCT, septik şok ile kardiyojenik şokun ayırımında CRP, IL-6 ve TNF'den daha iyi bir belirleyici olarak bildirilmektedir (64).

Sağlıklı bireylerde PCT'nin plazma konsantrasyonları pikogram kadar düşük düzeydedir ve mevcut PCT ölçüm yöntemlerinin belirleyebileceği düzeylerin altındadır (<0,05 ng/ml) (53). Endotoksin enjeksiyonu sonrası prokalsitonin konsantrasyonu (<10 pg/mL) 4 saatte saptanabilir düzeye gelir, 6. saatte pik yapar, 8 ve 24. saatte (4 ng/mL) ise plato fazını sürdürür (65). Plazma PCT düzeylerinin 25-30 saatlik yarılanma ömrü vardır (66).

Bakteriyel enfeksiyonlarda artmasının yanı sıra, serum PCT seviyeleri, sistemik inflamasyonların şiddetini izlemekte de kullanılmaktadır. Dolayısıyla hastaların tanı ve tedavilerinin planlanmasında hekimlere yol gösterici olmaktadır. Christ ve ark. TKP'si olan hastalarda yaptıkları çalışmada prokalsitonin takibi ile tedavi süresinin 12 günden 5 güne düştüğünü ve antibiyotik kullanım süresinin % 65 kısaldığını göstermişlerdir (67). Bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda antibakteriyel tedavinin başlanmasından sonra geçen 24 saat içinde prokalsitonin düzeyinde %30'dan fazla düşme olması uygun antibiyotiğin başlanmış olduğunu ve enfeksiyonun kontrol altına alınmış olduğunu göstermektedir. Prokalsitonin

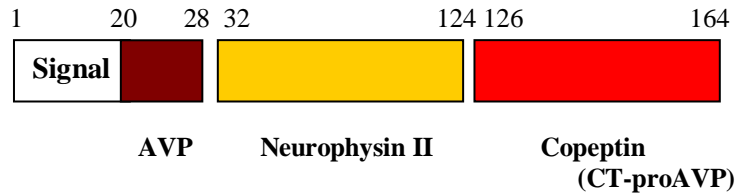
değerinde yükselme olması ise antibiyotik değişikliğine gidilmesini öngörmektedir (68).

PCT TKP tanısını destekler ve bir mortalite ve komplikasyon belirleyicisidir. TKP semptom ve bulguları olanlarda PCT ve CRP teşhisin doğruluğunu artırmakta kullanılmaktadır (63).

Bir diğer akut faz reaktanı olan kopeptinin yapılan çalışmalarda TKP ciddiyeti hakkında bilgi verebileceği ve pnömoni ciddiyeti ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir (12).

İnsan vücudu herhangi bir stres faktörü ile karşılaştığında hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) aks stimüle olarak adrenal stres hormonu olan kortizolün plazma konsantrasyonlarında artış meydana gelmektedir. Arginin vazopressin peptit (AVP) en önemli hipotalamik stres hormonlarından birisidir ve birçok stres faktörü tarafından uyarılmaktadır (69).

Antidiüretik hormon (ADH) olarak da bilinen AVP plazma osmolalitesindeki değişikliklere veya arteriyel hipovolemiye cevaben hipotalamustan salınan bir peptittir ve ozmotik hemostazı kontrol etmektedir. AVP osmotik, kardiovasküler dengesizliklerde ve sepsisin neden olduğu strese yanıt olarak salınarak erken tanı ve tedaviye rehber olabilir. Ancak, vazopressin seviyelerinin dolaşımdaki ölçümü zordur. Çünkü serumda 5-15 dakika yarılanma ömrü vardır ve çoğu trombositlere bağlı olarak bulunmaktadır. AVP ve kopeptin 164 aminoasit içeren aynı prekürsör peptid olan preprovazopressinden oluşurlar. Bu peptid AVP, nörofizin 2, sinyal peptidi ve kopeptini içerir. Sonuç olarak kopeptin pro-AVP (CT proAVP)' nin C terminal parçasıdır. Kopeptin ilk defa Holwerda tarafından 1972' de tanımlanan lösinden zengin kor segmentine sahip glikozillenmiş 39 aminoasitlik uzun bir peptittir. AVP' nin aksine kopeptin oda sıcaklığında serum veya plazmada çok stabil bir moleküldür ve seviyesinin ölçülmesi kolaydır (69).



Şekil 2.4. Kopeptin molekülü öncülü preprovasopressin molekülü (69)

Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda kopeptinin serum değerleri 1,7-11,25pmol/L arasında değişmektedir. Hipotonik salin infüzyonu kopeptin konsantrasyonunda 2-3 kat azalmaya neden olurken, sağlıklı insanlarda 28 saat su kısıtlaması kopeptin konsantrasyonunda iki kat artışa yol açar. ASYE’de gaz değişimindeki bozulma AVP sisteminde değişikliğine neden olur. ASYE esnasında mevcut olan endotoksinle ve akut faz sitokinleri (IL-1 β , IL-6,TNF-alfa) AVP salınmasını uyarır. ASYE’li hastalarda AVP ile birlikte salınan kopeptin sağlıklı bireylere göre önemli ölçüde yüksektir (70). Kopeptin ile yapılan çalışmalarda dolaşan kopeptin seviyeleri ile pnömoninin klinik şiddeti, CURB-65 ve PSI skorları ile korele olduğu aynı zamanda, pnömoniye bağlı ölen hastaların başlangıç plazma kopeptin seviyeleri, hayatta kalanlara göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Bu nedenle kopeptinin ASYE’lerden özellikle TKP’de risk sınıflamasında araç olabileceği düşünülmektedir (12,71).

Kopeptin seviyeleri ASYE şiddeti ile ilişkili inflamatuvar sitokin tepkisini, hemodinamik ve osmoregülatör bozuklukların varlığının yanı sıra, bireysel stres cevabı da gösterebilir. ASYE'ye de bu kötü sonuçların öngörülmesinde prognostik faktörlerin bilinmesi yatış ve uygun tedavi başlanması açısından yardımcı olabilir (71).

Uzun yıllardır kullanılan enfeksiyon belirteçlerinden biri de CRP’dir. CRP, kalsiyum iyonlarının varlığında *S.pneumoniae*’nin somatik C-polisakkaridi ile presipitasyon veren bir akut faz serum proteindir. İlk defa 1930 yılında Tillet ve Francis, hasta serumlarında *S. pneumoniae*’nin tipe özgül olmayan bir antijeni ile presipitasyon veren bir protein bulmuşlar ve buna C-reaktif protein adını vermişlerdir (72,73). CRP karaciğerde sentezlenen bir proteindir (74). Sağlıklı bireylerin serumunda çok az miktarda bulunur (<1mg/dl) ve değeri gün içerisinde değişiklik göstermez (75). Akut enfeksiyonlar, romatolojik hastalıklar, maligniteler ve akut miyokard enfarktüsü gibi doku hasarı olan birçok durumda diğer pozitif akut faz reaktanları gibi CRP’nin de düzeyi artmaktadır. CRP düzeyi inflamasyonun başlamasından 4-6 saat sonra yükselmeye başlar ve 24-48 saat sonra en yüksek değerine ulaşır (76). CRP düzeyi inflamasyon ve doku hasarı devam ettiği sürece yüksek kalır, yarı ömrü 4-7 saat arasında değiştiğinden inflamasyon sonlandığında ancak 3-7 gün içerisinde normale değerine dönmektedir (75,77).

CRP klinikte genellikle aynı bulguları gösteren viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımını yapmak, ağır bakteriyel enfeksiyonların antibiyotik tedavisine yanıtlarını değerlendirmek ve gelişen komplikasyonların belirlenmesinde faydalıdır. Tek bir değer değil, klinik bulgularla beraber seri CRP ölçümleri hastalığın gidişi hakkında daha çok bilgi vermektedir (74,77). Serum CRP konsantrasyonunun belirlenmesi hızlı, basit ve ucuz bir işlem olup, ağır enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların takibinde ardışık CRP ölçümleri rutin klinik uygulama haline gelmiştir (78). TKP saptanan yaşlı hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada CRP düzeylerinin hastalığın şiddeti ile ilişkili olabileceği saptanmıştır (79).

Genel olarak invaziv akut bakteriyel enfeksiyonlarda CRP düzeyi yüksek saptanırken, viral enfeksiyonlarda daha düşük bulunmaktadır (76,77,79). Fakat bu kesin bir kural değildir. Adenovirüs, sitomegalovirüs, influenza, kabakulak, kızamık ve diğer virüslere bağlı enfeksiyonlarda da CRP düzeyi yüksek olarak saptanabilmektedir (77). Ayrıca CRP düzeyinin düşük olması bakteriyel enfeksiyon olasılığını ortadan kaldırmaz. Hastalığın başlangıcından itibaren ilk 12 saat içerisinde CRP değeri negatif bulunabilir. Bu yüzden klinik olarak bakteriyel enfeksiyondan şüpheleniliyorsa seri CRP ölçümleri kullanılmalıdır (81). Genel olarak bakteriyel enfeksiyonlarda CRP düzeyindeki yükselme doku hasarı ile paralellik gösterirken, enfeksiyonun etiolojisini göstermemektedir (77). CRP bakteriyel enfeksiyonu saptamada ESH ve kan beyaz küre sayısından daha değerlidir (74,81,82).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı polikliniğine veya acil servise 01/05/2011-01/05/2014 tarihleri arasında başvuran ve TKP tanısı alan hastalar çalışma kapsamına alındı. Çalışma için gerekli 28 Nisan 2011 gğnü ve 21 sayılı Etik Kurul Kararı (2011/118) alındıktan sonra çalışmaya başlandı.

Çalışmaya, klinik ve laboratuvar bulgularıyla TKP tanısı konan erişkin (yaş>18) ardışık hastalar dahil edildi. Akciğer grafisinde yeni gelişen pulmoner infiltrasyon ile birlikte akut alt solunum yolu infeksiyonunu düşündüren en az iki semptom varlığında pnömoni tanısı konuldu. Son 14 gün içinde hastanede yatanlar, gebeler, immunsupresyon öyküsü olanlar (90 gün içinde immunsupresif ilaç kullanımı, solid organ nakli olanlar, 14 günden fazla günde 10 mg'dan fazla prednizolon kullananlar) ve akciğer tüberkülozu tanısı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma ile ilgili bilgilendirilen hastalardan aydınlatılmış onam formu alındı. Başlangıçta çalışmaya alınan 79 hastanın birinde pulmoner hemoraji, beşinde PTE tespit edilmesi nedeni ile takipten çıkarıldı. Kalan 73 hastanın 9'unun kopeptin için ayrılan serumları çalışılırken cihaz arızası olması nedeni ile kopeptin değerleri elde edilemediğinden çalışmadan çıkarıldı. Çalışmamıza 64 TKP'li hasta alındı.

Hasta ve/veya yakını ile görüşülerek öykü alındı, fizik muayene ve laboratuvar incelemeleri yapıldı. Hasta izlem formu; hastanın adı soyadı, yaşı, cinsiyeti, hastane protokol numarası, yatış tarihi, telefon numarası, vital bulguları, öykü ve fizik muayene, özgeçmiş özellikleri, eşlik eden hastalık, risk faktörleri, sigara içim öyküsü, önceden antibiyotik kullanım öyküsü, radyolojik bulgular, yatışının birinci, üçüncü, yedinci günlerde alınan kan örneklerinde elde edilen laboratuvar değerleri, arter kan gazı değerleri, gönderilen kan, balgam ve/veya BAL örneklerinin gram boyama ve kültür sonuçları, tedavi ve tedavi sırasında oluşan komplikasyonlar, tedavi değişiklikleri ve prognoz bilgilerini içermektedir.

Çalışmaya alınan hastaların yatışlarında CURB-65 ve PSI skoru hesaplanarak kaydedildi. TTD Solunum Sistemi İnfeksiyonları Çalışma Grubu tarafından 2009 yılında hazırlanmış rehberine göre hastalar gruplandırıldı. Yatışının birinci, üçüncü ve yedinci günlerinde hemogram, CRP, PCT, ESR, genel biyokimya parametreleri ve akciğer grafi bulguları değerlendirildi. Kopeptin değeri çalışılması için pnömoni

tanısı konulduktan sonra birinci ve üçüncü günde alınan kan örnekleri 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve -80C° de çalışacağı güne kadar saklandı.

Tam kan sayımı hematoloji laboratuvarında *Beckman Coulter LH 750 ve Beckman Coulter Slide Marker* cihazı ile standart olarak hazırlanmış EDTA'lı tüpe 2 cc kan alınarak merkez laboratuvarında çalışıldı.

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ölçümü standart sitratlı sedimentasyon tüplerine 1,8 cc kan alınarak *Vacuplus ES 120* cihazında merkez hematoloji labratuvarında çalışıldı. CRP ölçümü için tüm hastalardan gelişinde, üçüncü ve yedinci günlerde nefolometrik yöntemle Simens BN 2 cihazı ile çalışıldı. Biyokimya (Glukoz, BUN, kreatinin, Na, K, Cl, AST, ALT, LDH, GGT, Bilirübin) hekim tarafından standart biyokimya tüplerine 5 cc kan alınarak Beckman Coulter synchron LX 20 marka cihazda çalışıldı. Arter kan gazı periferik arterden, betadinli steril spanç ile bölgesel temizliğin ardında heparinle yıkanmış enjektörle alınarak en kısa sürede merkez biyokimya laboratuvarına ulaştırılarak çalışıldı. TKP tanısı olarak yatış yapılan hastaların yatışında alınan arter kan gazında PO₂ değerinin 80mmHg altında olması hipoksemi olarak tanımlandı.

Prokalsitonin hastaların başvurusunda, üçüncü ve yedinci gün kontrolünde standart biyokimya tüplerine 5'er cc kan alınarak *Brahms Kryptor* cihazında *Brahms Kryptor* kiti (*Brahms Diagnostica, Berlin, Germany*) kullanılarak, immünoassay yöntemiyle non radyatif enerji transferine dayalı bir yöntem olan *Time Resolved Amplified Cryptate Emission (TRACE)* teknolojisi kullanılarak ölçüldü.

Kopeptin için tüm hastaların gelişinde ve üçüncü gün kontrolünde standart biyokimya tüplerine 5'er cc kan alınarak santüfuj edildi. Plazma bölümü -80 derecede saklandı. Saklanan örnekler çalışılmasından 1 gün önce oda ısısına çıkarılıp çözülmesi sağlandı. Serum kopeptin düzeyleri *Brahms Kryptor* cihazında *Brahms Kryptor kiti (Brahms Diagnostica, Berlin, Germany)* kullanılarak, immünoassay yöntemiyle non radyatif enerji transferine dayalı bir yöntem olan *Time Resolved Amplified Cryptate Emission (TRACE)* teknolojisi kullanılarak ölçüldü.

Hastalar, pnömoni tanısı konulduktan sonraki 30 gün boyunca takip edildi. Hastane yatış süresi ve 30 günlük mortalitesi kaydedildi. Taburcu olan hastaların mortalitesi hastane yeni başvurularının takibi ve 30. gün telefonla ulaşılarak

öğrenildi. 30 gün boyunca yaşayan ya da bu süre içinde hastaneden taburcu olanlar ‘‘Yaşayanlar’’, 30 gün içinde yaşamını yitiren hastalar ise ‘‘Ölenler’’ olarak gruplandırıldı.

TTD Solunum Sistemi İnfeksiyonları Çalışma Grubu tarafından 2009 yılında hazırlanmış rehberine göre antibiyoterapi tedavileri düzenlenen hastalar yatışın 3. günü klinik radyolojik bulguları ile değerlendirilerek tedaviye yanıt var veya yok olarak gruplandırıldı. Tedaviye yanıt 3 gün ampirik antibiyoterapi sonrası solunum sayısı <24/dk, kalp hızı <100/dk, sistolik kan basıncı \geq 90mmHg, ateş \leq 37.8C°, yemek yiyebilme, O₂sat% > %90, mental durumun bazal düzeyine dönmesi, radyolojik progresyon olmaması olarak kabul edildi.

3.1. İstatistik

İstatistiksel analiz için SPSS 21 istatistik programı kullanıldı. Sürekli veriler Ortalama \pm Standart Sapma olarak verildi. Kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk’s testinden yararlanıldı. Normal dağılım gösteren grupların karşılaştırılmasında, grup sayısı iki olan durumlar için bağımsız örnek t testi analizi, grup sayısı üç ve üzerinde olan durumlar için Tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen grupların karşılaştırılmasında, grup sayısı iki olan durumlar için Mann-Whitney U testi, grup sayısı üç ve üzerinde olan durumlar için Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. Tekrarlı ölçümler için iki yönlü ANOVA (Tek Faktör Tekrarlı) testi kullanıldı. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde Pearson Ki-Kare ve Pearson Kesin (Exact) Ki-Kare analizleri kullanıldı. Risk faktörlerin belirlenmesinde Lojistik Regresyon analizi kullanıldı. Bağımsız belirteçler için uygun kesim noktasının belirlenebilmesi ve duyarlılık ile özgüllük değerlerin hesaplanması için ROC (Receiver-Operating Characteristics) analizleri kullanıldı. Analizlerin uygulanmasında IBM SPSS Statistics 21.0, MecCalc 13.2.2 ve Sigma Stat 3.5 programlarından yararlanıldı. İstatistiksel önemlilik için $p < 0.05$ değeri kriter kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmamıza alınan 64 TKP tanılı hastanın 47 (%73,4)'si erkek, 17 (%26,6)'si kadındı. Hastaların yaş ortalaması $65,19 \pm 15,88$ yıl (19-85)'di. Yaş aralığına göre hasta dağılımı; 20 yaş altında 2 (%3,1), 20-29 yaş aralığında 2 (%3,1), 30-39 yaş aralığında 2 (%3,1), 40-49 yaş aralığında 3 (%5,2), 50-59 yaş aralığında 8 (%12,5), 60-69 yaş aralığında 18 (%28,2), 70-79 yaş aralığında 22 (%31,1), 80-89 yaş aralığında 8 (%12,5) hasta olarak dağılmaktaydı. TTD Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları Çalışma grubunun hazırladığı rehber göre yapılan grupta Grup IA'da 5 (%7,8), Grup IB'de 13 (%20,3), Grup II'de 19 (%29,7), Grup IIIA 'da 18 (%28,1), Grup IIIB'de 9 (%14,1) hasta bulunmaktaydı. Kırk sekiz hastada pnömoniye eşlik eden hastalık mevcuttu. Hastaların 19'unda KOAH, 4'ünde astım, 10'unda DM, 19'unda hipertansiyon, 4'ünde böbrek hastalığı, 13'ünde nörolojik hastalık, 4'ünde malignite, 16'sında aterosklerotik kalp hastalığı pnömoniye eşlik eden hastalıklar olarak gözlemlendi. 64 hastanın 7(%10,9)'si önceden geçirilmiş pnömoni öyküsü tarifliyordu. Hastaların 42 (%65,6)'sinde sigara kullanım öyküsü mevcuttu. Çalışmaya alınan 64 hastanın 63 (%98,4)'ü öyküde solunum sistemine ait semptom tariflemekdeydi. Öksürük (%60,9), nefes darlığı (%53,1), ateş (%50) en sık gözlenen semptomlardı ve semptom süresi ortalama $5,19 \pm 4,87$ gün olarak saptandı. Hastaların 2 (%3,23)'si ayaktan, 62 (%96,77)'si hastanede yatırılarak tedavi edildi. Hastanede kalış süreleri ortalama $11,91 \pm 9,35$ gün olarak saptandı. Toplam 20 (%31,3) hastanın takibinde komplikasyon gelişti. Komplikasyonlar; 20 (%31,3) hastada solunum yetmezliği, 1(%1,6) hastada GIS kanama, 1(%1,6) hastada plevral sıvı, 1(%1,6) hastada renal yetmezlikdi . 30 günlük izlemde 64 TKP tanılı hastanın 12 (%18,8)'si mortal seyretti. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1'de görülmektedir.

TKP tanısı alarak yatış yapılan hastaların yatışında alınan arter kan gazında PO_2 değerinin 80mmHg altında olması hipoksemi olarak tanımlandı. TKP tanısı alan 58 (%90,6) hastanın AKG'da hipoksemi mevcuttu. PO_2 ortalaması $54,07 \pm 15,50$, O_2 sat % ortalaması % $85,37 \pm 8,95$ olarak bulundu. Hastalarda hipoksemi varlığı ile mortalite arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,584$). Ancak pnömoni ciddiyet indeksi olan PSI'in değerlendirilme kriterlerinden olan PO_2 ve O_2 sat % ile PSI arasındaki negatif korelasyon istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.019$, $p=0.007$).

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri.

Demografik özellikler	n (%)
Yaş ortalaması yıl±SD(min-max)	65,19±15,88 (19-85)
Erkek	47 (%73,4)
Kadın	17 (% 26,6)
Eşlik eden hastalık	48 (%75)
KOAHA	19(%29,7)
Astım	4 (%6,3)
Diabet	10(%15,6)
Hipertansiyon	19(%29,7)
Böbrek hastalığı	4(%6,3)
Nörolojik hastalık	13(%20,3)
Malignite	4(%6,3)
Kardiovasküler hastalık	16 (%25)
Geçirilmiş pnömoni	7(%10,9)
PSI	
1	6(%9,4)
2	4(%6,3)
3	6(%9,6)
4	22(%34,4)
5	26(%40,6)
CURB-65	
0	9 (%14,1)
1	10(%15,6)
2	24(%37,5)
3	16 (%25)
4	3(%4,7)
5	2(%3,1)
30 günlük mortalite	12 (%18,8)
Komplikasyon	23(%36,1)
Solunum yetmezliği	20(%31,3)
GIS kanama	1(%1,6)
Plevral efüzyon	1(%1,6)
Renal yetmezlik	1(%1,6)

Radyolojik bulgular değerlendirildiğinde tek taraf akciğer tutulumu 45 (%70,3), bilateral akciğer tutulumu 19 (%27,9) hastada gözlemlendi. Tüm hastaların 39

(%60,9)'unda lobar , 23 (%35,9) 'ünde multilober ve 2 (%3,1)'sinde interstisyel tutulum saptandı. Otuz günlük takipte ölen 12 hastanın 8'sinde radyolojik olarak multilober tutulum mevcuttu. Multilober tutulum ile 30 günlük mortalite arasında istatistiksel olarak önemli düzeyde anlamlı ilişki saptandı (p=0.023).

Tablo 4.2. Radyolojik bulgular ile mortalite ilişkisi.

Mortalite	Radyolojik tutulum		p	Radyolojik bulgular			p
	Tek taraflı n(%)	Bilateral n(%)		Lobar n(%)	Multilober n(%)	İnterstisyel n(%)	
Yaşayan	40(%69,3)	12(%17,6)	0.123	35(%54,6)	15(%23,4)	2(%3,1)	0.023
Ölen	5(%13,2)	7(%10,3)		4(%6,4)	8 (%12,5)	0(%0)	

Hastanede kalış süresi $11,91 \pm 9,35$ gün olarak saptandı. Pnömoni ciddiyet skorlarından PSI ve CURB-65 ile hastanede kalış süresi arasındaki pozitif korelasyon istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$, $p = 0.001$). Benzer şekilde pozitif korelasyon hastaların yatışında bakılan PCT ve kopeptin değerleri ile de mevcuttu ($p = 0.029$, $p = 0.007$). PO_2 ve O_2 sat düzeyi ile hastanede kalış süresi arasındaki negatif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p = 0.036$, $p = 0.021$).

Hastalar pnömoni ciddiyetini belirlemek için kullanılan PSI skoru ile gruplandırıldığında gruplara göre hastaların demografik özellikleri Tablo 4.3'de görülmektedir. PSI skora kriterleri arasında yer alan yaş ve eşlik eden ek hastalıklar ile PSI grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu. İleri yaşta ve pnömoniyeye eşlik eden hastalık mevcudiyetinde PSI skorlarının arttığı görüldü. Ancak PSI grupları ile eşlik eden ek hastalıklar ayrı ayrı değerlendirildiğinde PSI grupları arasında anlamlı fark saptanmamasının vaka sayısının azlığına bağlı olduğu düşünüldü. PSI grupları arasında yaşayan ve ölen hastalar açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmamakla birlikte, ölen grubunda yer alan 12 hastanın 3'ü grup IV ve 9'u grup V'de yer aldığı görüldü ($p = 0.078$). PSI grupları ile semptom süresi,

sigara öyküsü, radyolojik bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.3. PSI gruplarına göre hastaların demografik özellikleri.

	PSI Grupları					p
	Grup 1 n=6	Grup 2 n=4	Grup 3 n=6	Grup 4 n=22	Grup 5 n=26	
Yaş (med- yıl) (min-max)	23 (19-36,5)	60,5 (52,25-70,25)	62,5 (58,75-72)	69,5 (64,75-79,25)	73 (66,5-78)	p<0.001
Cins						
Kadın	3	0	2	6	6	p= 0.533
Erkek	3	4	4	16	20	
Ko-morbite						
KOAHA	2	1	5	16	24	p=0.004
KVH	0	1	3	7	8	p=0.461
Diabet	1	0	2	3	10	p=0.228
Böbrek Hast.	0	1	1	3	5	p=0.859
Malignite	0	0	0	1	3	p=0.636
Malignite	0	1	3	0	0	p=0.573
Sigara öyküsü						
Var	4	3	4	14	17	p>0.05
Yok	2	1	2	8	9	
Semptom süresi med(gün) (min-max)	3 (1-5)	3,5 (1,5-8,5)	6,5 (4,5-11,25)	4 (2-7)	3 (2-7)	p=0.305
Radyoloji						
Tek	5	4	4	17	15	p=0.329
Bilateral	1	0	2	5	11	
Radyolojik bulgular						
Lobal	5	4	2	15	13	p=0.143
Multilobal	1	0	3	6	13	
İnterstisyel	0	0	1	1	0	
Prognoz						
Ölen	0	0	0	3	9	p=0.078
Yaşayan	6	4	6	19	17	

TKP’de prognostik belirleyicilerinden olan PSI ile hastalar gruplandırıldığında, hastaların laboratuvar özellikleri Tablo 4.4 görülmektedir. Çalışmaya alınan hastalar PSI skorlarına göre gruplandırıldığında gruplar arasında kopeptin, PCT, CRP, lökosit sayısı değerleri ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. PSI grupları arasında kopeptin değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamakla birlikte en düşük kopeptin değeri grup 1’de en yüksek ortalama ise en yüksek PSI skorlarına sahip grup 5’de mevcuttu ($p=0.517$).

Tablo 4.4. PSI gruplarına göre hastaların laboratuvar özellikleri

	PSI Grupları					P
	Grup 1 n=6	Grup 2 n=4	Grup 3 n=6	Grup 4 n=22	Grup 5 n=26	
PCT(mg/L) X+SD	3,511 ±4,215	6,431 ±12,559	1,469 ±1,864	10,899 ±20,042	9,464 ±13,381	p=0.808
CRP(mg/dl) X+SD	14,013 ±9,243	17,75 ±5,613	14,237 ±8,493	17,432 ±10,155	15,440 ±12,139	p=0.612
Kopeptin (pmol/L) X+SD	3,695 ±3,655	15,269 ±7,964	9,298 ±7,338	44,134 ±61,839	81,561 ±101,675	p=0.517
Lökosit sayısı(mm ³) X+SD	10800 ±5519,782	12517,5 ±4132,46	10811,666 ±3843,126	13685,909 ±6205,342	13264,615 ±9945,552	p=0.647

Pnömoni ciddiyetini belirlemek için kullanılan CURB-65 skoru ile hastalar gruplandırıldığında gruplara göre hastaların demografik özellikleri Tablo 4.5’de görülmektedir. CURB-65 skoruna göre gruplanan hastaların 30 günlük takipdeki mortalitesi değerlendirildiğinde CURB-65 skoru artıkça mortalite görülen hasta sayısında artış olduğu saptandı. Bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.003$). 30 günlük takipte ölen grupta yer alan 12 hastanın 10’unun CURB-65 skoru 3 ve üzerindegken yaşayan grupta yer alan 52 hastanın 11’inde CURB-65 skoru 3 ve üzerinde olarak bulundu.

Tablo 4.5. CURB-65 skorlarına göre hastaların demografik özellikleri.

	CURB-65 Skorları						p
	Skor 0 n=9	Skor 1 n=10	Skor 2 n=24	Skor 3 n=16	Skor 4 n=3	Skor 5 n=2	
Yaş(med) (min-max)	59 (37-61)	65,5 (57,5-70,5)	70,5 (61,2-76)	74,5 (67,2-81,2)	77 (67-77)	77 (67-77)	p=0.002
Cins							p=0.093
Kadın	3	1	8	3	0	2	
Erkek	6	9	16	13	3	0	
Ko-morbite	4	9	16	15	2	2	p=0.065
KOAH	2	4	6	6	0	1	p=0.709
KVH	1	4	5	5	1	0	p=0.649
Diabet	2	2	1	4	0	1	p=0.264
Böb.Hast	0	0	1	3	0	0	p=0.322
Malignite	0	1	3	0	0	0	p=0.573
Sigara öyküsü							
Var	6	8	13	12	3	0	p=0.135
Yok	3	2	11	4	0	2	
Semptom süresi(med) (min-max)	4 (3-8,5)	6 (2-7,75)	3 (1,25-7)	3 (2-6,5)	4 (1-4)	16,5 (3-16,5)	p=0.796
Radyoloji							p=0.007
Tek	9	6	20	9	1	0	
Bilateral	0	4	4	7	2	2	
Radyolojik bulgular							p=0.105
Lober	8	4	19	7	1	0	
Multilober	1	5	4	9	2	2	
İnterstisyel	0	1	1	0	0	0	
Prognoz							p=0.003
Ölen	0	0	2	8	1	1	
Yaşayan	9	10	22	8	2	1	

Çalışmaya alınan hastalar CURB-65 skoru ile gruplandırıldığında gruplara göre hastaların laboratuvar özellikleri Tablo 4.6'de görülmektedir. CURB-65 skorlarına göre gruplanan hastaların kopeptin, PCT, CRP, lökosit sayısı değerlerinin

dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. İstatistiksel olarak anlamlı olmasada en düşük PCT ve kopeptin değeri ortalaması CURB-65 skoru 0 olan hasta grubunda saptandı.

Tablo 4.6. CURB-65 skorlarına göre hastaların laboratuvar özellikleri.

	CURB-65 Skorları						p
	Skor 0 n=9	Skor 1 n=10	Skor 2 n=24	Skor 3 n=16	Skor 4 n=3	Skor 5 n=2	
PCT(mg/L) X+SD	0,791 ±1,326	8,033 ±21,021	7,535 ±12,047	11,906 ±16,503	16,304 ±23,595	16,875 ±22,550	p=0.697
CRP(mg/dl) X+SD	13,448 ±8,948	15,061 ±6,399	15,953 ±9,680	19,648 ±11,437	10,125 ±16,179	13,09 ±13,308	p=0.266
Kopeptin (pmol/L) X+SD	10,071 ±9,185	39,474 ±88,515	29,186 ±37,461	96,293 ±119,102	111,47 ±32,135	84,81 ±36,755	p=0.506
Lökosit sayısı(mm ³) X+SD	10405,6 ±5336,5	14297 ±6554,3	12471,3 ±5037,4	13975,6 ±10370,8	8563,3 ±8342,86	20240 ±23532,5	p=0.206

Çalışmamıza alınan 64 hastanın TTD rehberinde belirlenen kriterlere göre gruplandırıldığındaki demografik özellikleri Tablo 4.7’de görülmektedir. Hastaların gruplara göre yaş dağılımları arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu (p=0.023). Grup IA, IB’de 60 yaşın altındayken, grup II, IIIA, IIIB de ortanca yaş 60 yaşın üzerindedi. Kadın ve erkeklerin gruplar arasındaki dağılımında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Pnömoniye eşlik eden ek hastalıkların gruplara göre dağılımında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu (p=0.013). Grup IA’da ek hastalığı olan 1, olmayan hasta sayısı 4 iken, Grup IIIB ‘deki tüm hastaların ek hastalığı vardı. Gruplar arasında sigara içme öyküsü ve semptom süresi arasında farklılık saptanmadı. Radyolojik tutulum Grup IA, IB, II’de daha çok tek taraflı akciğer tutulumu iken, Grup IIIA, IIIB’de bilateral akciğer tutulumu olan hasta sayısı daha fazlaydı (p=0.012). Buna benzer olarak radyolojik olarak lobar pnömoni Grup IA,

IB, II hastalarda sıklıkla görülürken, Grup IIIA, IIIB'de multilober tutulumu olan hastalar daha sık gözlemlendi (p=0.011) . Otuz günlük takipte ölen 12 hastanın 11'i Grup IIIA, IIIB'de yer alıyordu (p=0.002). Gruplar arasında 30 günlük mortalite açısından istatistiksel anlamlı fark mevcuttu. Ölen grupta yer alan 12 hastanın 1'i grup II de 6'sı grup IIIA'da, 5'i grup IIIB de yer alıyordu.

Tablo 4.7. Hastaların TTD rehberine göre gruplandırıldığındaki demografik özellikleri.

	Gruplar					p
	Grup IA n=5	GrupIB n=13	Grup II n=19	Grup IIIA n=18	Grup IIIB n=9	
Yaş(yıl) med(min-max)	58(43-62)	47(60- 69,5)	68(73-76)	65(75,5- 82)	61,5(67-73)	p=0.023
Cins						p=0.310
Kadın	0	5	7	3	2	
Erkek	5	8	12	15	7	
Ek hastalık						p=0.013
Var	1	11	15	12	9	
Yok	4	2	4	6	0	
Sigara						p=0.569
Var	4	8	10	14	6	
Yok	1	5	9	4	3	
Semptom süre med(min-max)	7(4-10)	4(2-6,5)	4(3-7)	3(1,75-6,25)	3(1-5,5)	p=0.414
Radyoloji						p= 0.012
Tek	4	10	18	8	5	
Bilateral	1	3	1	10	4	
Radyolojik bulgular						p= 0.011
Lober	4	7	17	8	3	
Multilober	0	6	2	9	6	
İnterstisyel	1	0	0	1	0	
Prognoz						p=0.002
Ölen	0	0	1	6	5	
Yaşayan	5	13	18	12	4	

Hastaların TTD rehberine göre gruplandırıldığındaki laboratuvar özellikleri Tablo 4.8.'de görülmektedir. Gruplar arasında CRP, PCT ve lökosit sayısı açısından farklılık saptanmamakla birlikte en yüksek lökosit sayısı, PCT, CRP değeri grup IIIB'de yer almaktaydı. Hastaneye kabulün 1. günü bakılan kopeptin değeri grup IA'da en düşük, grup IIIB'deki hastalarda en yüksek olarak saptandı. Gruplar arasında kopeptin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0,029$).

Tablo 4.8. Hastaların TTD rehberine göre gruplandırıldığındaki laboratuvar özellikleri.

	Gruplar					p
	Grup IA n=5	GrupIB n=13	Grup II n=19	Grup IIIA n=18	Grup IIIB n=9	
CRP (mg/dl) X+SD	18,99 ±5,926	12,792 ±7,180	14,899 ±9,900	16,251 ±11,572	20,954 ±11,203	p=0.270
PCT(mg/L) X+SD	1,198 ±1,399	6,308 ±18,508	6,070 ±11,520	12,223 ±14,489	13,122 ±19,828	p=0.691
Kopeptin (pmol/L) X+SD	10,794 ±8,93	33,039 ±77,937	33,321 ±40,998	75,757 ±72,377	83,372 ±142,464	p=0.029
Lökosit sayısı(mm ³)	9736 ±1917,154	13574,615 ±7232,05	12461,053 ±5493,205	11563,778 ±4502,430	17286,667 ±15142,18	p=0.785

Yaşa göre gruplandırılan hastaların 22'si 65 yaş altı, 42'si 65 yaş ve üzeri grupta yer aldı. Otuz günlük takipte 64 hastadan 12'si öldü. Kaybedilen hastaların tümü hastanede yatırılarak izlenen hastalardı. Altmış beş yaş ve üstü ile 65 yaş altı hastalar arasında 30 günlük takipte mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0.005$). Ölen hastaların tümü 65 yaş ve üzeri grupta yer aldı. Yaşa göre yaşayan ve ölen hastaların dağılımı Tablo 4.9.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Yaşa göre yaşayan ve ölen hastaların dağılımı.

	Yaş		Toplam	p
	65 yaş altı	65 yaş üstü		
Yaşayan	22(%34,4)	30(%46,9)	52(%81,3)	p=0.005
Ölen	0(%0)	12(%18,7)	12(%18,7)	
Total	22(%34,4)	42(%65,6)	64(%100)	

Otuz günlük takipte ölen 12 TKP'li hastadan 11'i yoğun bakım yatış kriterlerini taşıyordu. Yoğun bakım yatış kriteri açısından ölen ve yaşayan hasta grupları arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ($p<0.001$). Otuz günlük takipte ölen 12 hastadan 11'nin benzer şekilde mekanik ventilasyon ihtiyacı mevcuttu. Yaşayan ve ölen gruplar arasında mekanik ventilasyon ihtiyacı açısından ileri düzeyde istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p<0.001$).

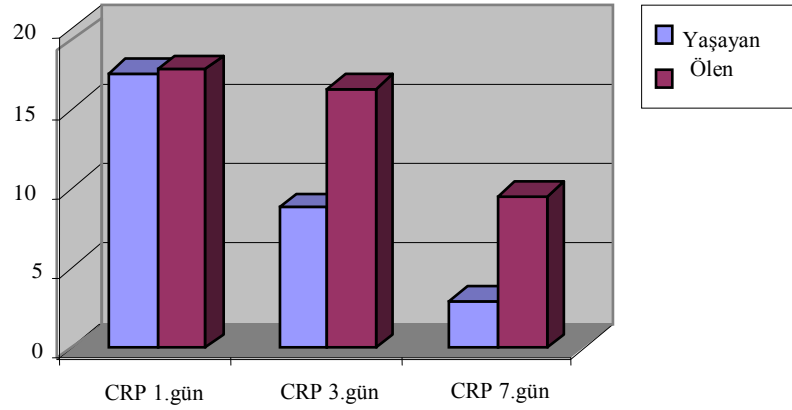
Altmış dört hastanın 48'inde TKP'ye ek hastalık eşlik etmekteydi. 30 günlük takipte ölen hastaların tümünün ek hastalığı mevcuttu. Mortalite ile ek hastalık varlığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.028$). Ancak ek hastalıklar; KOAH, astım, DM, hipertansiyon, renal hastalık, nörolojik hastalık, malignite, aterosklerotik kalp hastalığı ile mortalite arasında teker teker değerlendirmede istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamıza alınan 64 TKP tanılı hastanın 30 günlük takibinde yaşayan ve ölen grup olarak ayrıldığında aralarındaki klinik ve laboratuvar özellikler Tablo 4.10'de görülmektedir. Toplum kökenli pnömoni tanısıyla çalışmaya alınan 64 hastanın 30 günlük takibinde 12 hasta ölen, 52 hasta yaşayan grupta yer aldı. Yaşayan hasta grubunda ortalama yaş 67 yıl iken ölen hasta grubunda 78,5 yıl olarak saptandı. Ölen ve yaşayan hasta grupları arasındaki yaş farklılığı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$). Ölen ve yaşayan hasta grupları arasında semptom süresi ve hastanede kalış sürelerinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Yine aynı gruplar arasında hastaneye yatışta bakılan PO₂, O₂sat% değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Ölen hasta grubunun yatışında hesaplanan CURB-65 ortalama değeri 3 iken yaşayan hasta grubunun 2 olarak saptandı ($p<0.001$). Benzer şekilde PSI skoru ortalama değeri ölen grupta 5 iken yaşayan

grupta 4 olarak saptandı (p= 0.005). Yaşayan ve ölen hasta grubunda 1, 3 ve 7. gün bakılan PCT, CRP, lökosit sayısı, kopeptin değerleri Tablo 4.10'da görülmektedir.

Tablo 4.10. Yaşayan ve ölen hastaların laboratuvar ve klinik özellikleri.

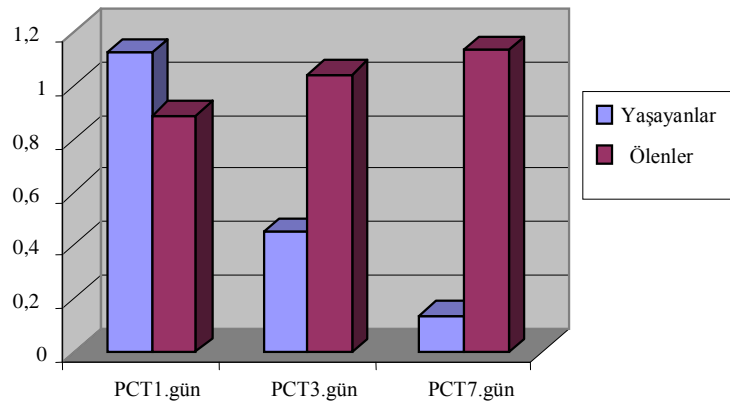
	Mortalite				
	Yaşayanlar		Ölen		p
	n	Ortanca (%25- %75)	n	Ortanca (%25- %75)	
Yaş(yıl)	52	67 (58,5 -73)	12	78,5 (72,5-82)	p=<0.001
Semptom süresi(gün)	52	3 (2-7)	12	4 (1,5-12,5)	p=0.554
Hast. kal. Süresi(gün)	52	10 gün (7-13)	12	9,5 gün (7-15,5)	p= 0.842
PCT(mg/L) 1.gün	52	1,123 (0,235-7,649)	12	0,889 (0,397-11,092)	p= 0.777
PCT(mg/L) 3.gün	52	0,452 (0,122-2,861)	12	1,044 (0,321-9,552)	p= 0.141
PCT(mg/L) 7.gün	49	0,139 (0,0845-0,344)	9	1,136 (0,272-3,377)	p= 0.002
CRP (mg/dl)1.gün	52	17,2 (7,08-21,15)	12	17,5 (10,75-21,95)	p= 0.624
CRP(mg/dl) 3.gün	52	8,747 (5,992-0,831)	12	16,252 (8,528-2,462)	p= <0.001
CRP(mg/dl) 7.gün	52	2,92 (1,345-6,21)	9	9,540 (7,442-17,1)	p= <0.001
Kopeptin(pmol/L) 1.gün	52	13,935 (5,798-35,55)	12	87,635 (39,715-181,3)	p= <0.001
Kopeptin(pmol/L) 3.gün	46	7,706 (3,77-19,17)	11	47,59 (32,237-77,23)	p=<0,001
PO2(mmHg)	51	52,2 (44,85-59,975)	12	46,85 (44,4-54,7)	p= 0.468
O2sat%	51	87,7 (84,025-91,225)	12	85,65 (78,05-87,25)	p= 0.270
CURB-65	52	2 (1-2)	12	3 (3-3)	p=<0.001
PSI	52	4 (3-5)	12	5 (4,5-5)	p= 0.005
Lökosit sayısı 1.gün(mm ³)	52	11250 (8195-16050)	12	11350 (8400-17280)	p= 0.648
Lökosit sayısı 3.gün(mm ³)	52	8235 (6595-12350)	12	16450 (10215-24500)	p= 0.003
Lökosit sayısı 7.gün(mm ³)	52	8110 (5850-10450)	12	15900 (9417,5-21062)	p= 0.004



Şekil 4.1. Yaşayan ve ölen hastalaradaki ardışık CRP değerleri.

Ardışık ölçülen CRP değerlerinden yaşayan ve ölen hasta grupları arasında 1.gün değerleri benzer iken 3. ve 7. gün PCT değerleri ölen grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Ölen ve yaşayan hasta grubundaki 3. ve 7. günlerde ölçülen CRP düzeyi farklılığı Şekil 4.1’de şematik olarak görülmektedir.

TKP tanısı ile çalışmaya alınan hastalar tedaviye klinik radyolojik yanıt alınan ve alınmayan olarak iki gruba ayrıldığında tedaviye yanıt alınan grubun 3.gün ve 7.gün bakılan CRP değerlerinde anlamlı bir düşüş izlenirken ($p=0,003$, $p=0,003$), tedaviye klinik radyolojik yanıt alınmayan hasta grubunda bu düşüş saptanmadı.

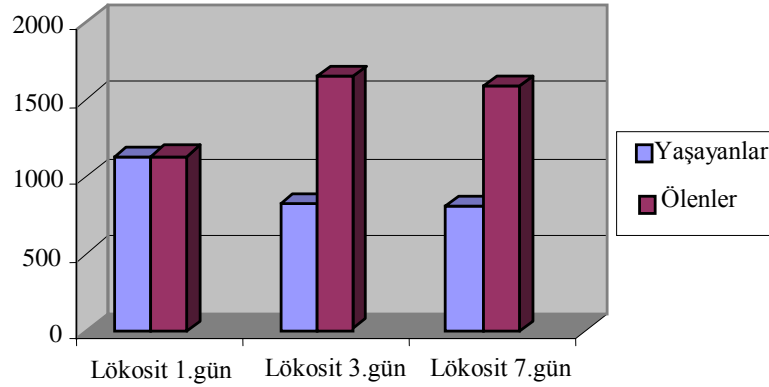


Şekil 4.2. Ardışık PCT ölçümlerinin yaşayan ve ölen hastalaradaki değerleri

Ardışık ölçülen PCT değerlerinde ölen ve yaşayan hasta grubunda 1. ve 3. gün ölçülen değerler arasında anlamlı düzeyde farklılık saptanmazken, 7. gün PCT

değerlerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,002$).

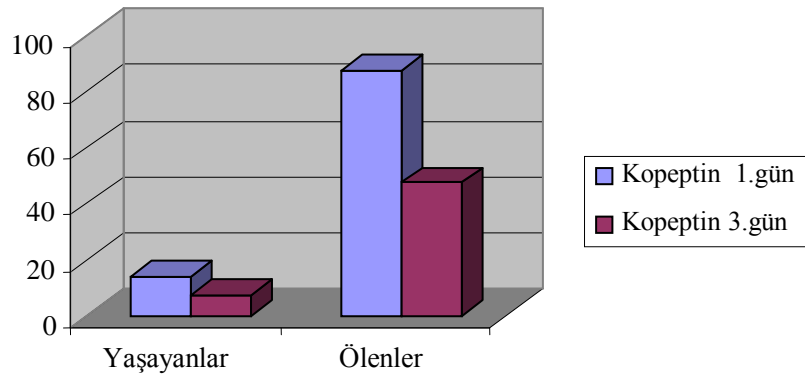
Hastalar tedaviye yanıt verme durumuna göre iki gruba ayrıldığında 1. ve 3.gün PCT değerlerinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmazken, 7. gün PCT değeri tedaviye yanıt alınan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olarak saptandı ($p=0,005$).



Şekil 4.3. Ardışık lökosit sayısı ölçümlerinin yaşayan ve ölen hastalardaki değerleri

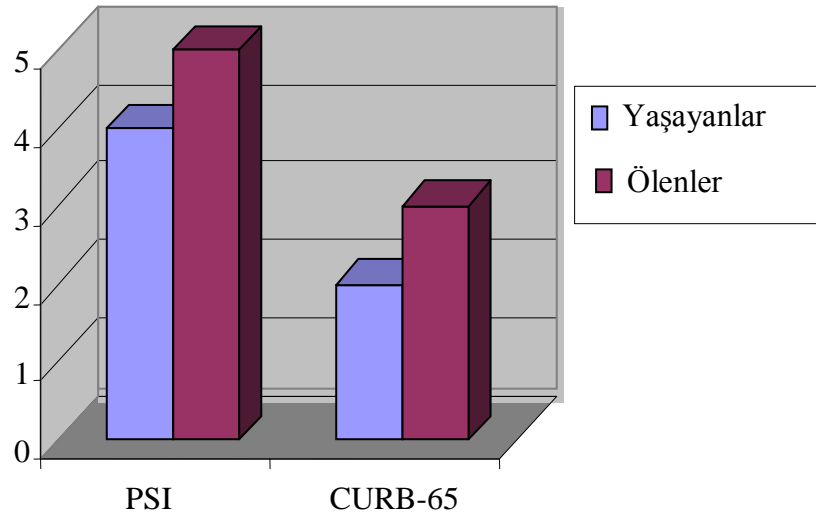
Ardışık olarak 3. ve 7. günlerde bakılan lökosit sayıları ölen hasta grubunda yaşayan hastalaragöre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p= 0.003$, $p=0.004$). Ölen ve yaşayan hasta grubunda 3. ve 7. günde ölçülen lökosit sayısı değerlerinin iki grup arasındaki farklılığı Şekil 4.3’de şematik olarak görülmektedir.

Hastaların tedaviye yanıt durumu ile lökosit sayısı değerleri karşılaştırıldığında lökosit sayısının 3. ve 7. günlerde tedaviye yanıtız grupta, tedaviye yanıt veren gruba göre yüksek olduğu gözlemlendi ($p=0.001$, $p=0.003$).



Şekil 4.4. Ardışık kopeptin ölçümlerinin yaşayan ve ölen hasta grubundaki değerleri

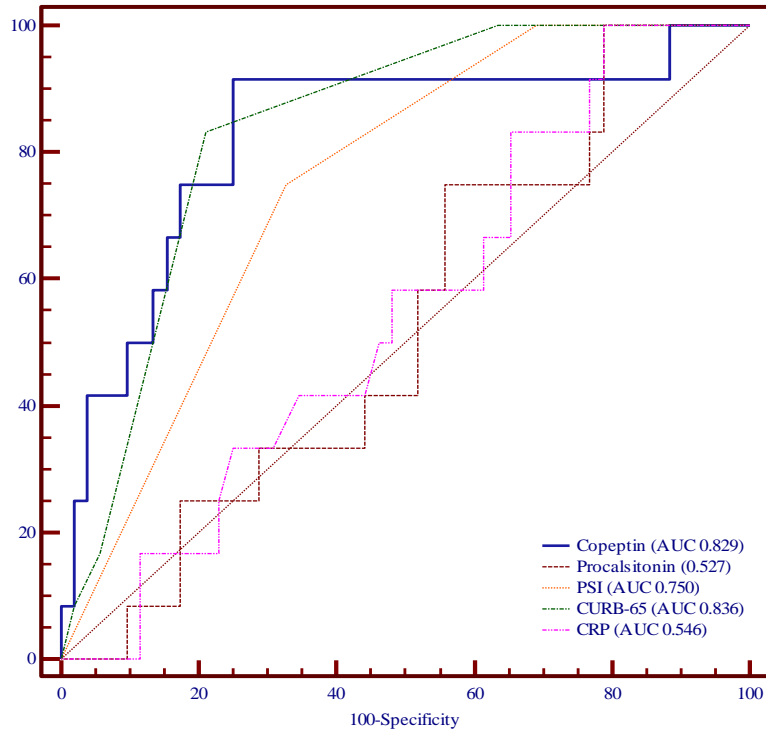
Çalışmaya alınan TKP'li hastalardan 30 günlük takip sürecinde ölen grupta 1. ve 3.gün kopeptin düzeyleri yaşayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı ($p<0.001$, $p<0.001$). Benzer olarak 3. gün tedaviye yanıt veren ve vermeyen hasta grupları karşılaştırıldığında kopeptin 1. ve 3.gün değerlerinin tedaviye yanıt vermeyen grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi ($p= 0.01$, $p<0.001$).



Şekil 4.5. Yaşayan ve ölen TKP hasta gruplarının PSI ve CURB-65 skorları.

TKP tanılı 64 hastanın yatışında bakılan CURB-65 ve PSI skorlarının yaşayan ve ölen gruptaki düzeyi Şekil 4.5'de görülmektedir. CURB-65 ve PSI skor değerleri incelendiğinde ölen ve yaşayan grup arasındaki istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0.001$, $p= 0.005$)(Bkz. Tablo 4.7). Benzer bir ilişki tedaviye yanıt veren ve vermeyen hasta grupları arasında da görüldü. Tedaviye yanıt veren grupta CURB-65 ortanca değeri 2 iken tedaviye yanıt vermeyen grupta 3 olarak saptandı, PSI ortanca değeri tedaviye yanıt veren grupta 4 iken yanıt vermeyen grupta 5 olarak saptandı ($p=0.013$, $p=0,011$).

Toplum kökenli pnömonide 30 günlük mortalite tahmininde biyolojik belirteçler ve pnömoni ciddiyet skorları için yapılan ROC analizi eğrisi Şekil 4.6.'da görülmektedir



Şekil 4.6. 30 günlük mortalite tahminde kopeptin, PCT, PSI, CURB-65,CRP düzeylerini karşılaştıran ROC eğrisi.

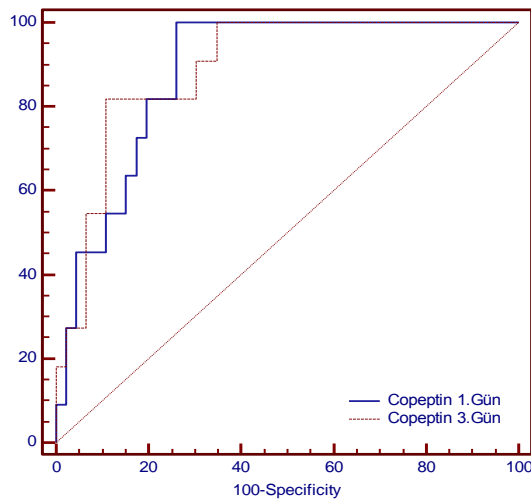
Tablo 4.11. TKP hastalarının mortalite tahmini için yapılan ROC analizinden elde edilen sınır değerleri ile özgüllük ve duyarlılıkları

	Sınır değeri	AUC	OR	%95CI	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
CURB-65	>2	0,836	18,636	3,552-97,784	78,85	78,85
PSI	>4	0,750	6,176	1,479-25,793	75	67,31
Kopeptin (pmol/L)	>33,28	0,829	33	3,878-280,814	91,67	75,00
Prokalsitonin (mg/L)	>0,114	0,527	1,269	1,101-1,459	100	21,15
CRP (mg/dl)	>3,68	0,546	1,269	1,101-1,459	100	21,15

Hastaların yatışında bakılan kopeptinin sınır değerlerine bakılarak prognozu göstermesi açısından duyarlılık ve özgüllüğü hesaplandı. Tablo 4.11’de 30 günlük mortaliteye göre kopeptin değerlerinin ROC eğrilerinden elde edilen sınır değerleri

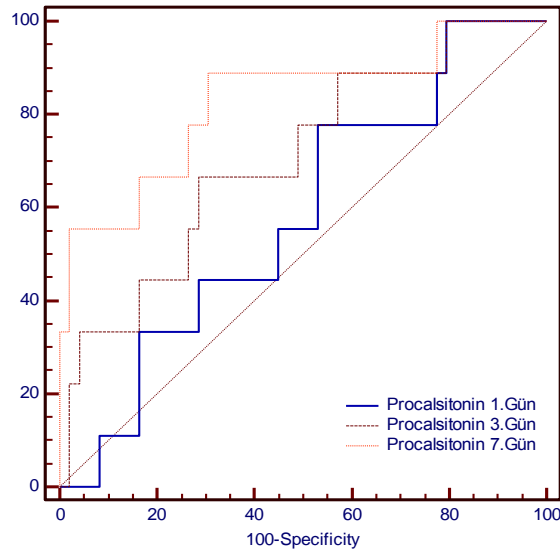
ile mortalite riski, duyarlılık ve özgüllüğü görülmektedir. Birinci gün kopeptin değeri 33,28 pmol/L üzerinde olduğunda mortalite için duyarlılığı %91,67, özgüllüğü %75 olarak saptandı. Tablo 4.11 görülen parametreler arasında kopeptin Odds Ratio (OR) 33 olarak kötü prognozun en güçlü göstergesidir. CURB-65 için sınır değeri 2'nin üzerinde duyarlılığı ve özgüllüğü %78,85'di. PSI skoru sınır değeri 4'ün üzeri alındığında AUC 0,750, duyarlılık %75, özgüllük % 67,31, PCT sınır değeri 0,114 üzeri alındığında duyarlılık %100, özgüllük % 21,15, CRP sınırdeğeri 3,68 üzeri alındığında duyarlılık %100, özgüllük % 21,15 olarak saptandı.

Hastaların yatışlarında hesaplanan PSI, CURB-65 skorları, kopeptin, CRP, PCT değerlerinin mortalite tahminindeki özgüllük duyarlılıkları hesaplamak için kombinasyonları analiz edildi. Yapılan analizde PCT sınır değeri 0,224 üzeri kopeptin 7,16 üzeri alındığında mortalite tahmininde AUC 0,823, duyarlılık %90 özgüllük %66,67 olarak bulundu. Yalnız kopeptin ile yapılan mortalite tahmini ile benzer sonuçlar elde edildi. Kopeptinin CURB-65 ve PSI skorları ile birlikte mortalite tahmini analizi yapıldığında özgüllük ve duyarlılıkta ek fayda sağlamadığı görüldü. Kopeptin sınır değeri 6,95 pmol/L, prokalsitonin 0,4137 mg/L ve PSI skoru 4'ün üzerinde olduğu durumda mortalite tahmininde AUC 0,790, duyarlılık %90 özgüllük %69,23 olarak bulundu. Kopeptinin mortalite tahmini için yapılan ROC analizinde AUC 0,829'du. Yalnız kopeptinin mortalite tahmini PSI, CURB-65, CRP, PCT ile birlikte değerlendirildiği durumlardan daha iyi olarak saptandı.

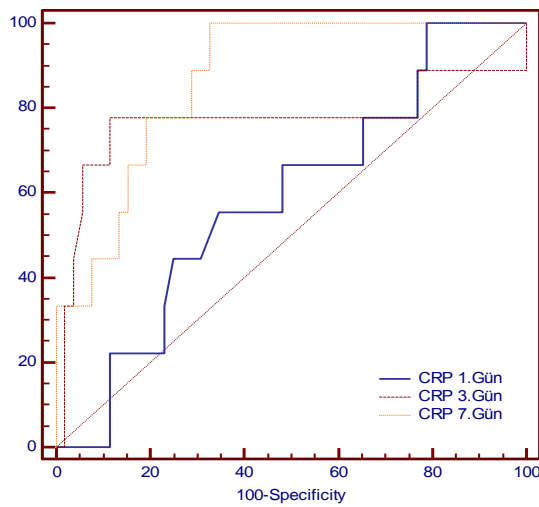


Şekil 4.7. 30 günlük mortalite tahmininde kopeptin 1. ve 3. gün düzeylerini karşılaştıran ROC eğrisi.

64 TKP tanılı hastanın 1. ve 3. gün bakılan kopeptin düzeyleri ile 30 günlük mortalite tahmini için yapılan ROC analizi Şekil 4.7 'de görülmektedir. Kopeptin 1.gün değerlerinin mortalite tahmininde AUC değeri 0,883 (95% CI 0,771-0,953), 3.gün bakılan kopeptin düzeyin mortalite tahmini için yapılan ROC analizinde AUC 0,891 (95% CI 0,781-0,958)'di. Birinci ve 3. gün değerleri arasında mortalite tahmini açısından anlamlı farklılık saptanmadı.



Şekil 4.8. 30 günlük mortalite tahmininde 1, 3 ve 7.gün PCT değerlerini karşılaştıran ROC eğrisi.



Şekil 4.9. 30 günlük mortalite tahmininde CRP 1, 3 ve 7.gün değerlerini karşılaştıran ROC eğrisi.

Altmış dört TKP tanılı hastanın 1., 3. ve 7.gün PCT düzeyleri ile 30 günlük mortalite tahmini için yapılan ROC analizi şekil 4.8 'de görülmektedir. PCT 1.gün değerlerinin mortalite tahmininde AUC değeri 0,580 (95% CI 0,444-0,709), 3.gün PCT düzeyin mortalite tahmini için yapılan ROC analizinde AUC 0,705 (95% CI 0,571-0,818), 7.gün PCT değerinin mortalite tahmini için yapılan ROC analizinde AUC 0,828 (95% CI 0,706-0,914) olarak bulundu. CURB-65 ile birlikte PCT bakıldığında AUC 0,531, PSI ile birlikte PCT bakıldığında AUC 0,687, üçü birlikte bakıldığında AUC 0,503 olarak saptandı.

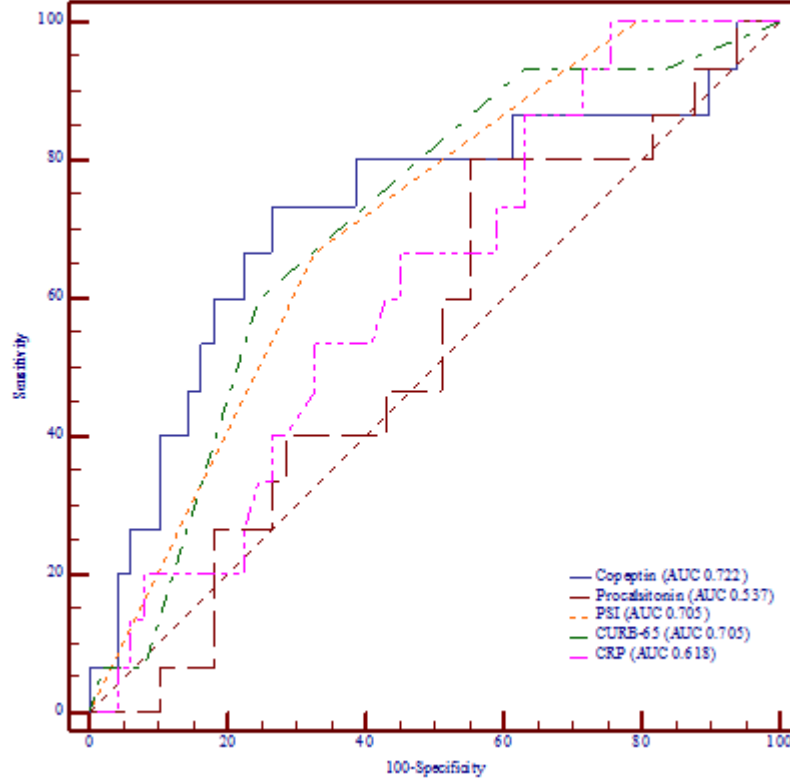
Altmış dört TKP tanılı hastanın 1., 3. ve 7.gün CRP değerleri ile 30 günlük mortalite tahmini için ROC analizi yapıldı (Bkz.Şekil 4.9). CRP 1.gün değerlerinin mortalite tahmininde AUC değeri 0,587 (95% CI 0,453-0,711), 3.gün CRP değerinin mortalite tahmini için yapılan ROC analizinde AUC 0,768 (95% CI 0,642 to 0,867), 7.gün CRP değerinin mortalite tahmini için yapılan ROC analizinde AUC 0,870 (95% CI 0,759-0,942) olarak saptandı. 30 günlük mortalite tahmininde CRP'nin 1. ve 7.gün değerleri karşılaştırıldığında mortalite tahmini açısından önemli düzeyde istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.003$). CURB-65 ile CRP birlikte değerlendirildiğinde AUC 0,523 ,PSI ile CRP birlikte değerlendirildiğinde AUC 0,541, üçü birlikte değerlendirildiğinde AUC 0,508 olarak saptandı.

Çalışmamıza alınan 64 TKP tanılı hastanın yatışının 3. günü yapılan klinik radyolojik değerlendirmesinde 15'i tedaviye yanıt yok, 49'u tedaviye yanıt var olarak gruplandırıldı. Hastaların hastaneye yatışın 1. gününde bakılan kopeptin, PCT, CRP, PSI, CURB-65 değerleri ile 3 gün tedaviye yanıt vermeme durumunun tahmininde kullanılan ROC analizinin şematik görünümü Şekil 4.10'da görülmektedir. ROC analizine göre kopeptinin tedavi yanıtı tahmininde AUC 0,722, PCT'nin AUC 0,537, PSI'nin AUC 0,705, CURB-65'in AUC 0,705, CRP'nin AUC 0,618 olarak saptandı.

Çalışmamızda tedaviye klinik radyolojik yanıt alınamayan ve alınan hasta grupları arasında CURB-65 skoru ve PSI skoru açısından istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu. Tedaviye yanıtız hasta grubunda, tedaviye yanıt veren gruba göre tanı anında hesaplanan CURB-65, PSI skorları yüksek olarak saptandı.

Ardışık CRP ölçümlerinde tedaviye yanıtız grupta CRP değeri bakılan tüm günlerde yüksekti. Ancak istatistiksel anlamlı farklılık 3. ve 7. gün bakılan CRP

değerleri arasında mevcuttur. CRP değerlerine benzer şekilde lökosit sayısı ölçümlerinde de her iki grup arasında lökosit sayısı bakılan tüm günlerde tedaviye yanıtız grupta yüksekti. Ancak iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık 3. ve 7. gün lökosit sayılarının mevcuttu.



Şekil 4.10. Tedaviye yanıt ile kopeptin, PCT , PSI, CURB-65, CRP düzeyleri arasındaki ilişkiyi karşılaştıran ROC eğrisi

Ardışık PCT ölçüm değerleri tedaviye yanıt alınan ve alınmayan gruplar arasında karşılaştırıldığında 1. ve 3. gün PCT değerleri arasında farklılık gözlenmedi. Yedinci gün bakılan PCT değerlerinde ise tedaviye yanıtız grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

Tedaviye yanıtız hasta grubunda 1.gün bakılan kopeptin değeri 58,820 pg/dl iken 1. gün tedaviye yanıt alınan grupta 13,960 pg/dl'di. Benzer bir ilişki kopeptin 3.gün değerlerinde de mevcuttu. Tedaviye yanıt alınan grupta 3.gün kopeptin değeri 8,832 pg/dl iken tedaviye yanıtız grupta 36,230 pg/dl olarak saptandı. Ardışık kopeptin ölçüm değerleri ile tedaviye yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttu ($p = 0.010$, $p < 0.001$).

5. TARTIŞMA

Toplum kökenli pnömoni tüm dünyada hekim başvurularının, tedavi giderlerinin iş-okul günü kayıplarının önemli bir kısmından sorumludur. Günümüzde antibiyotiklerin yaygın kullanılmasına ve etkin bağışıklanma politikalarına bağlı olarak enfeksiyon hastalıklarından ölümler giderek azalmakta iken, TKP halen yüksek mortalite ve morbidite nedenidir.

Toplum kökenli pnömonide hastalık şiddeti ve klinik sonucunun tahmini, sağlık kaynakları yönetiminde ve tedavi seçeneklerinin yeterli tahsisi için ön koşullardır. Bu, hastane veya yoğun bakıma kabul, erken taburculuk ve antimikrobiyal tedavi değerlendirilmesi ile ilgili kararları kapsamaktadır. Gereksiz hastane yatış oranlarını azaltmak için, meslek kuruluşları TKP'li hastaların mortalite riski tahminine dayalı sınıflandırmada tahmin kuralları (CURB-65, PSI) geliştirilmiştir. CURB-65 ve PSI skorlama sistemi TKP'li hastalarda riski belirlemede sadece orta duyarlılık ve özgüllükte olması nedeniyle, risk skorlarının prognostik performansını artırmak için ek risk faktörleri ve prognostik belirteçlerin gerektiği düşüncesini oluşturmuştur (7).

Bizde çalışmamızda biyolojik belirteçlerin kullanımının TKP'li hastaların prognozunu ve tedaviye yanıtını izlemedeki önemini araştırmayı amaçladık.

Erişkin nüfusta TKP insidansı yaşla doğru orantılı olarak artmaktadır. Pnömoni, İngiltere ve Avrupa ülkelerinde 65 yaş ve üzerinde mortalitenin önemli bir nedenidir. İngilterede 2010 yılında 65 yaş ve üzeri popülasyonda %17, 85 yaş ve üzerinde %2 iken, 2035 yılında 65 yaş ve üzeri popülasyonda %23'e, 85 yaş ve üzerinin ise %5 yükseleceği öngörülmektedir. Eşlik eden komorbiteleri ve immun fonksiyonlardaki bozulmanın yaşlı popülasyonda enfeksiyon gelişimine zemin hazırladığı ve TKP gelişen yaşlı hastalarda altta yatan komorbid durumun ağırlaşmasının da ciddi sonuçlara neden olduğu düşünülmektedir (83).

Bizim çalışmamıza alınan 64 TKP tanılı hastanın 42'si 65 ve üzeri yaşta idi. 30 günlük takip sonrası ölen 12 hastanın tümü 65 yaş ve üzeri grupta yer alıyordu. 65 yaş ve üzerindeki grupta 37 hastada pnömoniye eşlik eden ek hastalık mevcutu. Bizde çalışmamızda literatürle uyumlu olarak 65 yaş üzeri hastalarda pnömoninin daha sık görüldüğü ve ek hastalıkların sıklıkla eşlik ettiği bu grupta mortalite oranının da yüksek olduğu sonucuna vardık.

Raman ve arkadaşlarının çalışmasında 48'i erkek (%70,6), 20'si kadın (%29,4) 68 TKP tanılı hasta mevcuttu. TKP'li erkek hastaların daha fazla olmasının nedenlerinden birisinin, muhtemelen sigara içme oranının erkeklerde fazla olması olarak düşünmüşlerdi (84).

Bizim çalışmamızda erkek hastalar tüm hastaların %73,4'ünü oluşturuyordu. Kırk yedi erkek hastanın 40'ında sigara içme öyküsü mevcuttu. Sigara içme oranı %63,2 idi. Çalışmamızda Raman ve arkadaşlarının çalışmasındakine benzer olarak erkek hastalar fazlaydı ve erkeklerde sigara içme oranı da aynı şekilde yüksek saptandı.

Yapılan çalışmalarda radyolojik olarak birden fazla lob tutulumunun olması ve plevral efüzyonun varlığı hastalarda prognozun belirlenmesinde önemli olduğu ve mortalite ile ilişkili olarak bulunmuştur (85,86). TKP'lerde radyolojik olarak en sık tek lob tutulumu görülmektedir. Tek lob tutulumu %82 ile 89 arasında, bilateral tutulum ise % 18 - 23 arasında rapor edilmektedir (87,88) Ancak ileri yaşta ve yoğun bakım tedavisi gerektiren TKP'lerde ise tek lob tutulumu %60-70, bilateral tutulum ise %30-37 arasında rapor edilmektedir (85,86,89).

Bizim çalışmamızda hastaların radyolojik bulguları incelendiğinde lobar tutulum 41 (%60,3) hastada, multilober tutulum 24 (%35,3) hastada ve interstisyel tutulum 3 (%4,4) hastada saptandı. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak en sık radyolojik tutulum lobar tutulum olarak gözlemlendi. Multilober tutulum ile mortalite arasındaki istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttu ($p=0.023$).

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan bir çalışmada, ayaktan veya yatarak izlenen 93 TKP hastasının %44,1'inde bir ya da birden fazla ek hastalık mevcuttu ve bu hastalıklar %23.7 KOAH, %17.2 diyabet, %15.1 kalp yetmezliği, %5.4 böbrek yetmezliği ve %4.3 astım şeklinde sıralanmaktaydı (90). İnönü Üniversitesi'nde yapılan bir başka çalışmada ise, göğüs hastalıkları kliniğine başvuran 148 TKP olgusunun 45'inde ek hastalıklar saptanmış ve KOAH 22 hasta, KKY 10 hasta, DM 5 hasta, bronşektazi 4 hasta ve diğerleri 4 hasta şeklinde sıralanmıştır (91).

Bizim çalışmamızda da 64 hastanın 48'de TKP'ye ek hastalık eşlik etmekteydi. 30 günlük takipte ölen hastaların hepsinin ek hastalığı mevcuttu. En sık pnömöniye eşlik eden ek hastalıklar KOAH (19 hasta) ve hipertansiyondu (19 hasta).

TKP tanısına eşlik eden ek hastalık varlığı 30 günlük takipte mortalite için önemli bir risk faktörü olarak saptandı.

Bircan ve ark. 103 TKP tanılı hastada yaptıkları çalışmada TTD Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları Çalışma grubunun hazırladığı rehber gereğince sınıflanan pnömoninin şiddeti arttıkça CRP düzeyi, lökosit sayısı ve ESH değerlerinin buna paralel olarak arttığını göstermişler. Gruplar arasında CRP düzeyi, lökosit sayısı ve ESH değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamışlardır. Hastaneye yatış gerektiren grup 3 ve 4 olgularda ayakta tedavi uygulanacak gruba göre CRP düzeyi, lökosit sayısı ve ESH değerleri istatistiksel olarak daha yüksek olarak bulunmuşlardır. İnflamasyonun kuvvetli bir göstergesi olan CRP düzeyinin pnömoninin şiddeti ile ilişkili olduğu ve yüksek düzeylerinin hastaneye yatış kararında yararlı olabileceğini düşünmüşlerdir (92).

Kolsuz ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 100 TKP tanılı hastadan mortal seyredenlerde CRP düzeyleri belirgin yükseklik gösterdiği ve CRP değerinin yüksekliği ile mortalitenin ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada hastalığın şiddetine paralel olarak lökosit sayısı ve CRP düzeyleri en düşük grup 1 TKP'lilerde saptanırken, en yüksek grup 4 TKP'lilerde saptamışlardır. ESR'de ise hastalık şiddeti ile bir paralellik saptamamışlardır (93).

James ve Chalmers 570 TKP tanılı hastada yaptıkları çalışmada kabulde ölçülen CRP değeri ile mortalite arasındaki ilişki açısından değerlendirmişlerdir. CRP<100 mg/L olduğu durumda 30 günlük mortalite riskini azalttığını, 100mg/L üzerindeki değerlerde ise mortalite riskinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığını saptamışlardır. Seri CRP ölçümlerinde hastaneye kabulde bakılana göre 4. gün bakılan CRP değerinde %50 veya daha fazla azalma olması durumunda, mortalite riskini %50'den az azalma olan gruba göre daha düşük olarak saptamışlardır (94).

Bizim çalışmamızda 30 günlük takipte yaşayan ve ölen hasta gruplarında hastaneye kabulde ölçülen CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.624$). Ancak 3. ve 7. gün bakılan CRP değerleri 30 günlük takipte ölen hasta grubunda yaşayan gruba göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.001$, $p<0.001$). Hastaneye kabulde ölçülen lökosit sayısında ölen ve yaşayan hasta grubu arasında anlamlı fark izlenmezken 3. ve 7. gün ölçülen lökosit sayılarında iki grup arasında

istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu. Ölen hasta grubunda 3. ve 7. gün lökosit sayıları yaşayan gruba göre yüksek saptandı. ESH düzeyide gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi.

Chalmers ve arkadaşlarının çalışması ile benzer olarak bizim çalışmamızda da ardışık CRP ölçümlerinde, CRP seviyelerinin hastaneye kabulün 1. gününe göre 3. ve 7 günlerde ölçülen değerlerinde azalma olmasının düşük mortalite ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda Kolsuz ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olarak hastaneye kabulde ölçülen en düşük CRP değeri ve lökosit sayısı grup IA'dayken en yüksek CRP değeri ve lökosit sayısı ise grup IIIB'de saptanmıştır. Bu sonuçlara göre literatürdekine benzer şekilde bizim çalışmamızda da ardışık CRP ölçümünün mortalite tahmininde, tek sefer bakılan CRP değerinden daha fazla yarar sağladığı sonucuna ulaşılmıştır.

Bizim çalışmamızda, Bircan ve arkadaşlarının çalışmasında saptanan TTD Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları Çalışma grubunun hazırladığı rehberine göre sınıflanan pnömoninin şiddeti arttıkça lökosit sayısı, CRP, ESH değerlerinde buna paralel olarak artış saptanmadı. Ardışık CRP, lökosit sayısı ölçümlerinin mortalite ile ilişkisi mevcutken, bu değerlerde pnömoni ciddiyet skorları CURB-65, PSI ve TTD Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları Çalışma grubunun hazırladığı rehberine göre sınıflanan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasının, gruplarda yer alan hasta sayısının az olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Menendez ve arkadaşlarının 453 TKP tanıli hastada yaptıkları çalışmada, inflamatuvar belirteçlerin, 30 günlük mortalite tahmininde sağladığı bilgi ve prognostik değerlendirme ölçeklerinin doğruluğunu artırıp artırmadığını araştırmışlardır. Toplum kökenli pnömoni tanıli 453 hastadan 30 günlük takipte ölen 36 hastada PCT ve CRP değerlerinin önemli ölçüde yüksek düzeyde olduğunu bulmuşlardır. 30 günlük mortalite tahmininde CRP için AUC 0.68, PCT için AUC 0.66 olarak saptamışlardır. CRP sınır değeri 25 mg/dl olarak alındığında özgüllük %77, duyarlılık % 78 olarak bulmuşlardır. CURB-65 ile CRP değerlerinin 30 günlük mortalite açısından birlikte değerlendirildiğinde AUC'nin 0.82'den 0.85'e, PSI ile CRP birlikte değerlendirildiğinde AUC'nin 0.80'den 0.85'e arttığını, PCT ile ise böyle bir artış olmadığını saptamışlardır (95).

Bizim çalışmamızda 30 günlük mortalite tahmininde CRP için AUC 0,587, CURB-65 ile birlikte değerlendirildiğinde AUC 0,523 , PSI ile birlikte değerlendirildiğinde AUC 0,541, üçü birlikte değerlendirildiğinde AUC 0,508 olarak bulundu. 30 günlük mortalite tahmininde PCT için yapılan ROC analizinde AUC değeri 0,580, CURB-65 ile birlikte PCT bakıldığında AUC 0,531, PSI ile birlikte PCT bakıldığında AUC 0,687, üçü birlikte değerlendirildiğinde AUC 0,503 olarak saptandı. Sadece hastaneye kabulde bakılan PCT değeri ile PSI'nin birlikte değerlendirilmesinin mortalitenin belirlenmesinde tek başına değerlendirilmesinden daha faydalı olduğu görüldü.

Tamura ve arkadaşları yaptıkları çalışmada PCT, enfeksiyon stimülasyonu sonrası serumlarda hızla görüldüğünü ve daha sonra iki gün içinde azaldığını, 3. günü kapsayan dönemin ise seri PCT değişikliklerini değerlendirmek için en iyi zaman noktası olduğunu saptamışlar. Bu bilgiye dayalı olarak 120 TKP'li hastada yaptıkları prospektif çalışmada başlangıçta ve 3. gün bakılan PCT değerlerinin 30 günlük mortalite ve pnömoni ciddiyet skorları ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Seri PCT ölçümlerinin pnömonide 30 günlük mortalite tahmininde etkin olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Pnömoni ciddiyet skorları yüksek olsa bile PCT düşüklüğü olumlu prognozu gösterdiğini göstermişlerdir (96).

Schuetz ve arkadaşları TKP'li 925 hastada yaptıkları çalışmada hastaların yatışında ve 3., 5. ve 7. günlerinde PCT değerini ölçmüşler ve 30 gün mortalite açısından takip etmişlerdir. Yaşayan hastalara (0,44ml/L) göre ölenlerde (0,83mg/L) hastaneye kabulde bakılan PCT değerinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır (p=0,02). İlk gün PCT düzeyi mortalite tahmini için analiz edildiğinde AUC 0,60 orta derecede prognostik bilgi sağladığını bulmuşlardır. Mortalite tahmininde PSI ve CURB-65'e göre PCT'nin prognostik değerinin önemli ölçüde daha düşük olduğunu saptamışlardır (AUC 0.79, AUC 0,72). Lojistik regresyon modelinde her iki risk skorunun ile PCT birlikte değerlendirildiğinde, her iki skorda mortalite tahmininde artış saptamamışlardır. Seri PCT ölçümlerinde ölen hasta grubunda, yaşayanlara göre her günde anlamlı artış gözlemişler. Yatışta, 3., 5., 7. gün bakılan PCT değerleri karşılaştırıldığında ölen hasta grubunda 3.gün PCT değerinde diğer günlere göre az biraz daha fazla artış, yaşayan grupta ise 3.günde diğer günlere göre az biraz daha fazla azalma olduğunu saptamışlardır. Yaşayan ve ölen hastaların PCT değerleri ile

yapılan ROC analizinde sırasıyla 3., 5. ve 7.gün AUC'leri 0.61, 0.68, 0.73 olarak bulmuşlardır. Yatışta ölçülen PCT değerinin 30 günlük mortaliteyi tahmin etmede orta derecede prognostik değeri varken ardışık ölçülen PCT değerlerinin daha iyi bir prognostik performans gösterdiğini saptamışlardır (7).

Müller ve arkadaşlarının 545 TKP tanılı hastada yaptıkları çalışmada PSI ile değerlendirilen pnömoni ciddiyetinin artışı ile ilişkili olarak PCT düzeyinin arttığını göstermişlerdir (97).

Bizim çalışmamızda 1. ve 3. gün PCT değerlerinde ölen ve yaşayan hasta grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık görülmedi. Ancak 7. gün PCT değerleri ölen grupta, yaşayan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,002$). Schuetz ve arkadaşlarının çalışmasında sözü edilen ardışık PCT ölçümlerinde 3. gün PCT değerinin mortalite ile ilişkisinin diğer günlere göre daha iyi olması bizim çalışmamızda gözlenmedi. Çalışmamızda mortalite tahmini için PCT düzeyi ile yapılan ROC analizinde, mortalitenin en iyi göstergesi 7. gün PCT değerinin yüksekliği olarak bulundu (AUC 0,828). TKP tanılı hastalar PSI, CURB-65 skorları ve TTD Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları Çalışma grubunun hazırladığı rehberlere göre gruplandırıldığında, gruplar arasında hastaneye kabulde bakılan PCT değerleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Bunun nedeni olarak PSI IV-V, CURB-65 skoru 4-5, TTD Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları Çalışma grubunun hazırladığı rehberlere göre grup IIIA, IIIB'de yer alan hasta sayısının azlığı olarak düşünüldü.

Son yıllarda kopeptinin TKP'de mortalite tahmininde kullanılabileceği ortaya konmuştur. Krüger ve arkadaşlarının 370 TKP tanılı hastada yaptıkları çalışmada tanı öncesinde antibiyotik tedavisi almayan grupta kopeptinin artan seviyesi ile pnömoni ciddiyeti arasında anlamlı ilişki olduğunu bulmuşlardır (98).

Müller ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, ASYE olan 545 hastada ve 50 sağlıklı kontrol grubunda plazma kopeptin seviyesi ölçülmüş, ASYE tanılı hastalarda kontrol grubuna göre ortalama kopeptin seviyesinin belirgin olarak artmış (25.3 pmol/L, ye karşı 5,0 pmol/L) olduğunu saptamışlardır ($p<0.001$) (99). Toplum kökenli pnömoni tanısı alan olgularda kopeptin seviyelerinin daha da yüksek (30,5 pmol/L) olduğunu göstermişlerdir. Pnömoni ağırlığını gösteren PSI skoru ile kopeptin seviyeleri arasında doğrusal ilişki olduğu bulmuşlardır. Bu çalışmada pnömoniye bağlı ölen hastaların yatış esnasındaki plazma kopeptin seviyelerini, hayatta kalanlara

(70. 0 pmol /L ye karşı 24. 3 pmol/L, $p<0.001$) göre yüksek olarak saptamışlardır ($p<0,05$) (71). Krüger ve arkadaşlarının yaptıkları çok merkezli bir çalışmada da ardışık olarak alınan TKP'li 589 hastada benzer sonuçlar bildirilmiştir. 28 gün içinde ölen hastalarda, hayatta kalanlara göre ortalama kopeptin seviyeleri belirgin olarak (44,2 pmol/L. ye karşı, 12,4 pmol/L, $p<0.001$) yüksek olarak bulmuşlardır (99). Masia ve arkadaşları ise yaptıkları üçüncü bir bağımsız çalışma ile bu sonuçlara benzer sonuçlar elde etmişlerdir (100). Müller ve arkadaşları, Krüger ve arkadaşları ve Masia ve arkadaşları tarafından yapılan bu çalışmalarda, dolaşımdaki kopeptin seviyelerinin PSI ve CURB65 ile pnömoninin klinik ciddiyeti değerlendirildiğinde aralarında anlamlı ilişki olduğunu gösterilmişlerdir. Serum kopeptin düzeyinin, ASYE'de özellikle de pnömoni risk sınıflamasında bir inflamasyon belirteci olarak kullanılabileceği sonucuna varmışlardır (71, 99,100).

Kolditz ve arkadaşları 51 TKP tanılı hastada yaptıkları prospektif çalışmada kopeptinin önemli ölçüde olumsuz kısa vadeli sonuçları tahmin etmede hastalarda yükselmiş tek biyolojik belirteç olduğu göstermişlerdir. Hastalarda yapılan ROC analizine göre, kopeptin 7 gün içinde YB kabul ya da ölüm tahmininde sınır değer 35 pmol/Lolarak alındığında, AUC 0.81, duyarlılık % 78, özgüllük % 79 olarak saptamışlardır. İlk 7 gün içinde YB kabul veya ölüm tahmini için PSI skoru AUC 0.75 iken, PSI skoru ve kopeptin birlikte değerlendirildiğinde AUC 0.83'e yükseldiğini, CURB-65'in ilk 7 gün YB kabul veya ölüm tahmini için AUC 0,57 iken kopeptinle birlikte değerlendirildiğinde AUC 0,78'e yükseldiğini saptamışlardır. İlk 7 gün YB kabul veya ölüm tahmini için tek kopeptinin AUC değerinin, CURB-65 ve PSI skoru ile birlikte değerlendirildiğinden daha iyi olduğunu saptanmışlardır (101).

Müller ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mortalite tahmini için kopeptin 53 pmol/L olarak alındığında özgüllük % 80, duyarlılık % 58 iken, kopeptin değerini 20 pmol/L aldıklarında ise özgüllük % 88 , duyarlılık % 42, sınır değerini 85 pmol/L olarak aldıklarında özgüllük %90 duyarlılık %40 olarak saptamışlardır. Sağkalım tahmininde kopeptinin (AUC 0,68), PCT'e (AUC 0,57) göre anlamlı olarak daha iyi bir belirteç olduğunu bulmuşlardır. (71).

Bizim çalışmamızda da yatışın 1. günü bakılan kopeptin düzeyi 30 günlük takipte ölen grupta (87,635 pmol/L'ye karşı 13,935 pmol/L) yaşayan gruba göre

anlamli olarak yuaksekti ($p < 0,001$). Takipte 3. gun bakilan kopeptin duzeylerinin de 1. gun ile benzer olarak olen hasta grubunda yasayanlara (47,59 pmol/L'ye karshi 7,706 pmol/L) gore anlamli derecede yuukse olarak saptandi. Birinci gun kopeptin sinir degeri 33,28 pmol/L alindiğında mortalite için duyarlılığı %91,67, özgülüğü %75 olarak bulundu. Kopeptin 1.gun degerlerinin mortalite tahmininde AUC degeri 0,883 (95% CI 0,771-0,953), 3.gun kopeptin duzeyinin mortalite tahmini için yapılan ROC analizinde AUC 0,891 (95% CI 0,781-0,958)'di. Mortalite tahmini için değerlendirilen PSI, CURB-65 skoru, PCT, CRP ve kopeptin değerlerinin ROC analizinde kötü prognozun en güçlü göstergesi kopeptin olarak saptandı. Kopeptinin PSI, CURB-65 skoru değerleri ile birlikte değerlendirildiği analizde mortalite tahmininde kopeptinin tek başına değerlendirildiğinden daha iyi sonuçlar elde edilemedi. Bizim ęalıřmamızda en düşük kopeptin duzeyi CURB-65 skoru 0 olan gruptaydı ve CURB-65 skoru arttıķa kopeptin duzeyi artmaktaydı. Ancak CURB-65 skorları ile kopeptin değerleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamli saptanmadı. Benzer şekilde kopeptin duzeyi ile PSI grupları arasında istatistiksel anlamli farklılık bulunmamakla birlikte en düşük kopeptin duzeyi PSI skoruna göre grubu 1'de, en yuukse kopeptin duzeyi ise PSI skoruna göre grup 5'de mevcuttu ($p=0,517$).

Pnömoni, yaşlılar arasında ölüme yol açan en yaygın hastalıklardan biridir. Gençlere göre yaşlılarda prognozu tahmin etme ve tedavi etme daha zordur. Yaşlılarda pnömoni tanısında gecikme ve tedavi sonrası klinik sonucu etkileyen eş zamanlı hastalık gelişme riski yuksektir. TKP tanı ve tedavisinde pnömoni ciddiyetine dayalı bir yaklaşımdır. Yaygın olarak kullanılan pnömoni ciddiyet skorları PSI ve CURB-65'dir. Bu iki skorldama sisteminde de yaş önemli bir parametre olarak kullanılır. Bu skorldama sistemleri düşük mortalite riskini ölçtüğü kadar yuukse mortalite riski olan hastaları değerlendirmek için etkili değerildir. PSI ve CURB-65 skorldama sistemine ek olarak erken enfeksiyonu ve pnömoni ciddiyetini tahmin etmek için biyolojik belirteçler geliştirilmiştir. Bunlar arasında PCT yararlı bir gösterge olarak bildirilmiştir. Ji Hye Kim ve arkadaşlarını 155 TKP tanılı hastada yaptıkları ęalıřmada yaşlı hastalarda TKP şiddeti ve ölüm riski değerlendirmesinde bir tarama aracı olarak PCT etkinliğini değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Hastaları 65 yaş ve üstü ve 65 yaş altı olarak grupladıklarında PSI, CURB 65 ve PCT

değerlerinde iki grup arasında anlamlı farklılık saptamışlardır. Tüm yaş gruplarında CURB-65 ve PSI skoruyla PCT arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Mortalite açısından tüm yaş grupları değerlendirildiğinde PSI IV-V, CURB-65 ≥ 2 , PCT 2 ng/ml üzerinde mortalite riskinin 8,33 kat artığı saptamışlardır (11).

Tedavi başarısızlığı TKP yönetiminde büyük bir endişe konusudur. Tedavi başarısızlığı yüksek morbidite ve mortalite oranları ile ilişkilidir. Tedavi başarısızlığının saptanması ve yönetimi dikkatli klinik değerlendirme gerektirir. Bazı biyolojik serum belirteçlerinin kötüleşmesi, kötü prognoz riski daha yüksek olan hastaları belirlemek için yararlı olabilir.

Bruns ve arkadaşları 289 TKP tanılı hastada yaptıkları çalışmada hastaneye kabulde ve yatışın 3. ve 7. gününde bakılan CRP değerlerinin ağır TKP hastalarının tedavisinin takibinde ardışık CRP ölçümlerinin klinik anlamını belirlemek için incelemişlerdir. Uygun olmayan ampirik antibiyotik tedavisi alan hastalarda CRP seviyelerinin normale dönüşünü, tek değişkenli analizde daha yavaş olarak saptamışlar. Çok değişkenli analizde, 3.gün CRP seviyelerinde $< \%60$ düşüş ve 7. gün seviyelerinde $< \%90$ düşüş olması, uygun olmayan antibiyotik ile ampirik tedavi alma riskinin daha yüksek olması ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. CRP seviyelerinin ilk hafta içinde normale dönüşünde gecikme olan hastalarda mortalite riskinin daha yüksek olma eğiliminde olduğunu, ayrıca ilk 3 gün içinde CRP seviyelerinin normale dönüşünde gecikme olan hastalarda erken veya geç tedavi başarısızlığı gelişme riskinin hafifçe daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada ağır TKP için verilen antibiyotik tedavisinin takibinde ardışık CRP ölçümlerinin faydalı olduğunu göstermişlerdir (102).

Smith ve arkadaşları TKP tanısı ile hastaneye yatırılan 28 hastada yaptıkları prospektif bir çalışmada, klinik sonuçlar ile CRP seri değişikliklerini karşılaştırmışlardır. Sürekli yüksek veya yükselen CRP düzeylerinin tedavi başarısızlığı veya komplikasyon gelişimini düşündürmekte olduğunu bulmuşlardır (104).

Coelho ve arkadaşları 53 TKP'li hastada klinik bir belirteç olarak CRP izlemine değerlendirdikleri çalışmada, tedavinin 3. günde, başlangıç değerinin % 50 üzerinde bir CRP konsantrasyonu kötü sonuçlar ile ilişkili olduğunu saptamışlardır.

CRP’de hızlı bir düşüş görülmesi iyi prognoz göstergesi iken, sürekli yüksek CRP değerinin de artmış mortalite ile ilişkili olduğunu bulunmuşlardır (103).

Menendez ve arkadaşlarının 453 TKP tanılı hastada yaptığı çalışmada tanıdan 72 saat sonra klinik düzelme durumuna göre PCT ve CRP seviyesinin karşılaştırıldığı çalışmada, klinik olarak dengesiz hasta grubunda 1. ve 3. gün bakılan PCT ve CRP seviyesinin önemli düzeyde yüksek olarak saptamışlar. Prokalsitonin ve CRP, 1. ve 3. gün değerlerinin yüksekliğinin tedavi yanıtı ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (95).

Bizim çalışmamızda tedaviye yanıt alınan hasta grubunun 3. ve 7.gün bakılan CRP değerlerinde anlamlı bir düşüş izlenirken, tedaviye klinik radyolojik yanıt alınmayan hasta grubunda bu düşüş saptanmadı. Çalışmamızda ardışık CRP ölçümlerinin tedaviye yanıtın takibinde bize yol gösterici olabileceği sonucuna varıldı.

CRP seviyelerinin normal aralığa geri dönmesi, antibiyotik kullanım süresinin yeterli olduğunu, antibiyotiklerin daha erken zamanda kesilebileceğini veya oral antibiyotiklere geçilebileceğini gösteriyor olabileceği düşünüldü. Bu tür CRP’ye dayalı bir strateji oluşturulması antibiyotik kullanımının, maliyetlerin, toksisitenin, hastanede kalış süresinin ve direnç geliştirme riskinin azaltılmasına yardımcı olabileceği düşünüldü. Ancak bu görüşün daha geniş kapsamlı çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç vardır.

Hastalar tedaviye yanıt verme durumuna göre iki gruba ayrıldığında hastaneye kabul ve 3.gün PCT değerlerinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmazken, 7. gün PCT değeri tedaviye yanıt alınan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptandı. Bu bulgunun önceki çalışmalarla benzer olarak ardışık PCT takibinin tedaviye yanıt durumu hakkında bilgi vereceği görüşünü destekler nitelikteydi.

Müler ve arkadaşlarının çalışmasında tedavi başarısızlığını tahmin etmek için kopeptin değeri ROC analizinde AUC 0,67 olarak saptamışlardır (71).

Kolditz ve arkadaşlarının çalışmasında 72 saat sonra kalıcı klinik dengesizliği tahmin etmek için kopeptin sınır değer 25 pmol/L alındığında, AUC 0.74, duyarlılık %60, özgüllük % 81 olarak bulunmuşlardır. Yüksek kopeptin düzeylerinin klinik

dengesizliğin yanında yüksek PSI, CURB- 65, uzun hastanede kalış ve ileri yaş ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (101).

Bizim çalışmamızda tedaviye yanıtız hasta grubunda 1.gün bakılan kopeptin değeri 58,820 pg/dl iken 1. gün tedaviye yanıt alınan grupta 13,960 pg/dl'di. Benzer bir ilişki kopeptin 3.gün değerlerinde de mevcuttu. 3. gün tedaviye yanıt alınan grupta kopeptin değeri 8,832 pg/dl iken tedaviye yanıtız grupta 36,230 pg/dl olarak saptandı. Ardışık kopeptin ölçüm değerleri ile tedaviye yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttu ($p = 0.010$, $p < 0.001$). Üçüncü gün klinik radyolojik tedavi başarısızlığını tahmin etmek için kopeptin değeri ile yapılan analizinde AUC 0,722 olarak bulundu. Çalışmamızdan elde edilen bulgulara dayanarak kopeptinin TKP'de tedaviye yanıtın takibinde önemli bir biyolojik belirteç olduğu sonucuna varıldı. Günümüzde rutin kullanıma henüz girmemiş bir biyolojik belirteç olan kopeptin için daha geniş hasta popülasyonlarında yapılacak yeni çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç olduğu mevcut bulgular ışığında düşünöldü.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmada TKP'li hastalarda son yıllarda kullanılan biyolojik belirteçlerden PCT, kopeptinin ve CRP, lökosit sayısının kullanımının TKP'li hastaların prognozunu ve tedaviye yanıtını izlemedeki önemini araştırmak amacıyla yapıldı.

Bu amaçla TKP tanılı hastalarda ardışık ölçülen kopeptin, PCT, CRP, lökosit sayısı değerlerinin, CURB-65, PSI skorları, TTD Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları Çalışma grubunun hazırladığı rehberine göre gruplar, 30 günlük mortalite ve tedaviye yanıt ile ilişkisini değerlendirmek için veriler karşılaştırıldı:

1) TKP tanılı hastalar PSI, CURB-65 skorları ve TTD pnömoni çalışma grubunun sınıflamasına göre gruplandırıldığında, PCT, CRP, lökosit sayıları açısından gruplara arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Bunun nedeni olarak gruplarda yer alan hasta sayısının azlığı olarak düşünüldü. TTD Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları Çalışma grubunun hazırladığı rehberine göre gruplanan hastalarda ise pnömoni şiddeti artıkaçça kopeptin değeride buna paralel olarak arttığı saptandı.

2) Çalışmamızda 30 günlük takip sonrası ölen 12 hastanın tümü 65 yaş ve üzeri grupta yer alıyordu. 65 yaş ve üzerindeki grupta 37 hastada pnömoniye eşlik eden ek hastalık mevcutu. Mevcut bulgularla 65 yaş üzeri hastalarda pnömoninin daha sık görüldüğü ve ek hastalıkların sıklıkla eşlik ettiği bu grupta mortalite oranında yüksek olduğu sonucuna varılmıştır.

2) Hastaneye kabulde ölçülen CRP ve lökosit sayısı ile mortalite arasında ilişki saptanmazken ardışık ölçülen 3. ve 7. gün değerlerinde yaşayan ve ölen hasta grubu arasında anlamlı farklılık mevcuttu. TKP takibinde tek sefer ölçülen CRP ve lökosit sayısı değerlerinin yerine ardışık ölçülen değerlerin hastalığın prognozu hakkında daha fazla bilgi sağladığı gösterildi. Ardışık PCT ölçümlerinde ise ölen ve yaşayan hasta grupları arasındaki anlamlı fark sadece 7. günde görüldü. CRP ve lökosit sayısında olduğu gibi PCT'in de TKP takibinde tek ölçüm yerine ardışık ölçümlerin daha faydalı olduğu sonucu varıldı.

3) CURB-65 ve PSI yaygın kullanılan klinik karar vermede yararlı göstergeler olan pnömoni ciddiyet skorlarıdır. Ancak bu skorlar düşük riskli hastaları belirlemedeki kadar yüksek riskli hastaları belirlemede etkili bulunmamışlardır. Pnömoni ciddiyet skorları ile birlikte biyolojik belirteçlerin kullanılması yüksek riskli hastaların belirlenmesinde faydalı olduğu görüşü mevcuttur. Çalışmamızda TKP tanılı

hastalarda mortalite tahmininde CRP ile birlikte pnömoni ciddiyet skorlarının birlikte değerlendirilmesinin ek fayda sağlamadığı sonucuna varıldı. İstisna olarak PCT değeri ile PSI nin birlikte değerlendirilmesi mortalitenin belirlenmesinde tek başlarına değerlendirilmesinden daha faydalı görülmekteydi. Kopeptin de CRP ile benzer olarak PSI, CURB-65 skorları ve CRP, PCT değerleri ile birlikte mortalite tahminindeki değlendirmesinde kopeptinin tek başına kullanımından daha iyi sonuçlar elde edilmedi.

4) Çalışmamızda da yatışın 1. günü bakılan kopeptin düzeyi 30 günlük takipte ölen grupta (87,635 pmol/L'ye karşı 13,935 pmol/L) yaşayan gruba göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,001$). Takipte 3. gün bakılan kopeptin düzeylerinin de 1. gün ile benzer olarak ölen hastalarda yaşayanlara (47,59 pmol/L'ye karşı 7,706 pmol/L) göre anlamlı derecede yüksek olarak saptandı. Mortalite ile ardışık bakılan kopeptin değerleri arasında ilişki mevcuttu. Mortalite tahmini için değerlendirilen PSI, CURB-65, PCT, CRP ve kopeptin değerlerinin ROC analizinde kötü prognozun en güçlü göstergesi kopeptin olarak bulundu.

5) Tedavi başarısızlığı TKP yönetiminde büyük bir endişe konusudur. Tedavi başarısızlığı TKP'de yüksek morbidite ve mortalite oranları ile ilişkilidir. Çalışmamızda ardışık olarak ölçülen CRP, PCT, kopeptin değerlerin TKP'de 3.gün tedaviye yanıt hakkında klinisyenlere önemli düzeyde yol gösterici olacağı sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızın sonucunda yeni biyolojik belirteçlerden kopeptinin prognoz ve tedaviye yanıt takibinde faydalı olduğu, biyolojik belirteçlerin ardışık takibinin, tek ölçüm değerlerine göre tedaviye yanıtı ve mortalite tahmini hakkında daha faydalı bilgiler sağladığı görüşüne sahip olunmuştur.

Sonuç olarak geniş kapsamlı hasta gruplarında, yeni çalışmalara ihtiyaç olmakla birlikte, mevcut bilgiler tedavi başarısızlığı ve kötü prognoz riskinin erken tanımlanmasını sağlamak için klinisyenlerin ek araçlar olarak biyolojik belirteçleri kullanması teşvik edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Türk Toraks Derneği Solunum Sistemi İnfeksiyonları Çalışma Grubu Pnömoni Tanı ve Tedavi Rehberi 2009.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü, Başkent Üniversitesi Ulusal Hastalık Yüku ve Maliyeti Etkinlik Projesi, 2004.
3. Türkiye İstatistik Kurumu, Sağlık İstatistikleri (<http://www.tuik.gov.tr>).
4. Ruiz M, Ewing S, Torres A, et al. Severe community-acquired pneumonia: risk factors and follow-up epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med.*1999;160:923-939.
5. Bates JH, Campbell GD, Barron AL, et al. Microbial etiology of acute pneumonia in hospitalized patients. *Chest* 1992; 101:1005-12.
6. Ruokonen E, Ilkka L, Niskanen M, et al. Procalcitonin and neopterin as indicators of infection in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol scand* 2002;46: 398-404.
7. Schuetz P, Suter-Widmer I, Chaudri A, M. Christ-Crain, W. Zimmerli and B.Mueller Prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia *ERJ* 2011; 37: 384-392.
8. Yenen Ş, Çalangu S, Eraksoy H ve ark. İnfeksiyon hastalıklarında akut faz reaktanları. *İnfeksiyon hastalıkları, Alemdar Ofset*, 1990; 21–42.
9. Brunkhorst FM, Al-Nawas B, Krummenauer F, et al. Procalcitonin, C-reactive protein and APACHE II score for risk evaluation in patients with severe pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8:93-100.
10. Kasamatsu Y. Usefulness of a semi-quantitative procalcitonin test and the A-DROP Japanese prognostic scale for predicting mortality among adults hospitalized with community-acquired pneumonia. *Respirology* 2012; 17, Issue 2, p. 330–336.
11. Kim JH. Usefulness of Plasma Procalcitonin to Predict Severity in Elderly Patients with Community-Acquired Pneumonia. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2013; 74: 207–214.

12. Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, et al. Kopeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends Endocrinol Metabolism* 2008;19(2):43-9.
13. Acar A, Öncül O, Toplum Kökenli Pnömoniler. *Klinik Dergisi* 2007, Cilt 20, Sayı:1, s:3-16
14. File TM. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 2003; 362: 1991-2001.
15. Michael S, Niederman Co-chair M.D, Lionel A. et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1730-54.
16. Brown PD, Lerner SA. Community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 347-82.
17. File TM Jr, Garau J, Blasi F, et al. Guidelines for empiric antimicrobial prescribing in community-acquired pneumonia. *Chest* 2004; 125: 1888-901.
18. Hacievliyagil SS, Mutlu LC, Gülbaş G. ve ark. Göğüs hastalıkları servisine yatan hastaların hastane yatış maliyetlerinin karşılaştırılması. *Toraks Derg* 2006;7:11-6.
19. Gutierrez F, Masia M, Mirete C, et al. The influence of age and gender on the population-based incidence of community-acquired pneumonia caused by different microbial pathogens. *J Infect* 2006; 53: 166-74.
20. British Thoracic Society. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001; 56 (Suppl IV): iv1-64.
21. Küçükusta AR. Toplum kökenli pnömoniler. İç: Erk M. editör, Göğüs Hastalıkları. İstanbul: Çantay Kitapevi 2001;281-309.
22. Ekim N., Uçan Sabri E., Gülay Z. İnfeksiyon Patogenezi. *Solunum Sistemi İnfeksiyonları*. Toraks Kitapları 2001. Sayı 3; 11-48.
23. Donowitz GR, Mandell GL, Bennett JE, et al. Acute pneumoniae. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. New York: Churchill Livingstone, 2005; 819-45.
24. Marrie TJ. Epidemiology of mild pneumonia. *Semin Respir Infect* 1998; 13: 3-7.

25. Donowitz GR, Mandell GL, Bennett JE, et al. Acute pneumoniae. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 717-43.
26. Mcfarlane J. An overview of community-acquired pneumonia with lessons learned from the British Thoracic Society Study. *Semin Respir Infect* 1994; 9:153-65.
27. Cunha BA. Ambulatory community-acquired pneumonia: the predominance of atypical pathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 579-83.
28. Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, et al. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 383-421.
29. Cosentini R, Tarsia P, Blasi F, et al. Community acquired pneumonia: role of atypical organisms. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001; 56: 527-34
30. Günlügör U, Akkurt İ, Bakıcı MZ, et al. Sivas'ta toplum kökenli pnömonilerde bakteriyel etyoloji. *Akciğer Arş* 2001; 4: 143-8
31. Küçükardalı Y, Öncül O, Nalbant S, et al. Yaşlı popülasyonda toplum kökenli pnömoni olguları *Geriatry* 2001; 4: 59-62
32. Lieberman D. Community-acquired pneumonia in the elderly: a practical guide to treatment. *Drugs Aging* 2000; 17: 93-105
33. Reçelme R, Tores A, El-Ebiary M, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: a multivariate analysis of risk and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1450-5
34. 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 Inf Dis* 2007; 44:(Suppl 2)S27-72.
35. Donowitz GR, Mandell GL, Bennett JE et al. Acute pneumonia. Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone, 1995:619-637.

36. Kömürcüoğlu B, B y k şirin M,  ıkkırık oğlu B, ve ark. 60 yaş ve üzeri yaşlarda toplum kökenli pnömonilerin genel  zellikleri. *Solunum Derg* 2000; 2: 80-4
37. Özlu T. *Solunum Sistemi ve Hastalıkları Kitabı. İçerik: Toplum Kökenli Pnömoniler Tanı, Tedavi ve Korunma.*  zlu T.(ed.)
38. Toraks Derneği Solunum Sistemi İnfeksiyonları alışma Grubu. Erişkinlerde toplum kökenli pnömoni tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Derg* 2002
39. Cunha BA. Pneumonia, Community-Acquired. 2004: www.emedicine.com
40. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study, *Thorax* 2003;58: 377-82.
41. Aujesky D, Auble TE, Yealy DM, et al. Prospective comparison of three validated predict rules for prognosis in community acquired pneumonia. *Am J Med* 2005; 118: 384-92.
42. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336:243-50.
43. Scolera NM, File TM Jr. How long should we treat community-acquired pneumoniae ? *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20:177-181.
44. Opmeer BC, EL Moussaoui. Costs associated with shorter duration of antibiotic therapy in hospitalized patients with mild-to-moderate severe community-acquired pneumoniae. *J Antimicrob Chemother* 2007;60(5):1131-1136
45. Amsden GW. Treatment of Legionnaires disease. *Drugs* 2005;65(5):605-614
46. Mcfarlane J, Lim WS. Management of community-acquired pneumonia. In: Torres A, Ewig S, Mandell L, Woodhead M, eds. *Respiratory Infections*, London, Hodder Arnold Ltd, 2006:353-70.
47. Metlay JP, Atlas SJ, Borowsky LH, et al. Time course of symptom resolution in patients with community-acquired pneumonia. *Respir Med* 1998;92:1137-1142.
48. Herold CJ, Sailer JG. Community-acquired pneumoniae and nasocomial pneumoniae. *Eur Radiol* 2004;14:2-20.

49. Tan JJ. Nonresponses and treatment failures with conventional empiric regimens in patients with community-acquired pneumoniae. *Infect Dis Clinical North Am* 2004;18(4):883-897.
50. Hedlund J, Hansson LO. Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels in Community-Acquired Pneumonia: Correlation with Etiology and Prognosis. *Infection* 2000; 28: 68-73,
51. Christ-Crain M. and Muller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J* 2007; 30
52. Chan YL, Tseng CP, Tsay PK, et al. Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study. *Crit Care* 2004; 8(1): 12-20.
53. Meisner M. Procalcitonin: a new innovative infection parameter. In: Meisner M, ed. *Biochemistry*. Stuttgart: Brahms Diagnostica; 2000: 15
54. Oczenski W, Fitzgerald RD, Schwarz S. Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period. *Eur J Anaesthesiol* 1998; 15: 202-9
55. Carlstedt F, Lind L. Hypocalcemic Syndromes. *Critical Care Clinics* 2001; 17:1.
56. By Kristopher A. et al Procalcitonin Clinical Utility in Diagnosing Sepsis *Clinical Laboratory News* July 2009.
57. Ortatatlı M, Özgüven V, Şengül A. Sepsis ve ağır enfeksiyonların tanı ve takibinde yeni bir belirteç: Prokalsitonin. *Flora* 1999; 4: 151-155.
58. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 483-93.
59. Müller B, Becker KL. Procalcitonin: How a hormone became a marker and mediator of sepsis. *Swiss Med Wkly* 2001; 131: 595-602.
60. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515–518.

61. Meisner M, Tschaikowsky K, Spiessl CH, et al. Procalcitonin—A marker or modulator of the acute immune response. *Intens Care Med* 1996; 22 (Suppl 1): 14.
62. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:679-688.
63. Nylen ES, Whang KT, Strider RH Jr, et al. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med* 1998; 26:1001-1006
64. Gendrel D, Raymond J, Coste J, et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 8:875-881.
65. Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79(6): 1605-8.
66. Carol ED, Thomson APJ, et al. Procalcitonin as a marker of sepsis; *IntJ Antimicrob Agents*. 2002 ;20:1-9.
67. Christ-Crain M, Hitoglou S, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial; *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 ;174(1):84-93.
68. Hatzistilianou M. Diagnostic and prognostic role of procalcitonin in infections; *Scientific World Journal*. 2010;10:1941-6.
69. Mira Katana B, Mirjam Christ-Crain. The stress hormone kopeptin: a new prognostic biomarker in acute illness *Medical intelligence* September 2010.
70. Dobsa L, Edozien KC. Kopeptin and its potential role in diagnosis and prognosis of various diseases. *Biochemia medica* 2013;23:172-9.
71. B. Müller, N. Morgenthaler, D. Stolz, et al. Circulating levels of kopeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections. *European Journal of Clinical Investigation* 2007 Volume 37, Issue 2, pages 145–152.
72. Larsson S. C-reactive protein levels after elective orthopaedic surgery. *Clin Orthop Rel Res* 1992; 275: 237-42.

73. Scherer MA, Neumaier M. C-reactive protein in patients who had operative fracture treatment. *Clin Orthop Rel Res* 2001; 393: 287-93.96.
74. Husain TM, Kim DH. C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in orthopaedics. *The University of Pennsylvania Orth J* 2002; 15: 13-6.
75. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, et al. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001; 47:426-30.
76. Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunology Today* 1994 Feb; 15:81-8.
77. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 735-47.
78. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med* 1999; 17: 1019-1025.
79. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunology Today* 1994; 15:74-80.
80. Kono T, Otsuka M, et al. Negative C-reactive protein in children with bacterial infection. *Pediatr Int* 1999; 41: 496-9.
81. Valmari P. White blood cell count, erythrocyte sedimentation rate and serum C reactive protein in meningitis: Magnitude of the response related to bacterial species. *Infection* 1984;12: 328-30.
82. Thomas NG. Erythrocyte sedimentation rate, plasma viscosity and C-reactive protein in clinical practice. *British Journal of Hospital Medicine* 1997; 521-3.
83. Millet et al. Incidence of Community-Acquired Lower Respiratory Tract Infections and Pneumonia among Older Adults in the United Kingdom: A Population-Based Study . *PLOS One*. 2013.
84. Raman A, Swinburre AJ, Fedullo AJ. et al. Pneumococcal adherence to the buccal epithelial cells of cigarette smokers. *Chest* 1983;83,23-27.

85. Riquelme R, Torres A, El-ebiary M et al. Community-acquired pneumonia in the elderly. Clinical and nutritional aspects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1908-1914.
86. Almira J, Mesalles E, Klamburg J et al. Prognostic factors of pneumonia requiring admission to the intensive care unit. *Chest* 1995;107:511-516.
87. Sow O, Frechet M, Diallo AA et al. Community acquired pneumonia in adults: a study comparing clinical features and outcome in Africa (Republic of Guinea) and Europe (France). *Thorax* 1996; 385-388.
88. Sopena N, Sabria-Leal M, Pedro-Botet ML et al. Comparative study of Legionella pneumonia and other community-acquired pneumonias. *Chest* 1998;1195-1200.
89. Neill AM, Martin IR, Weir R et al. Community-acquired pneumonia: aetiology and usefulness of severity criteria on admission. *Thorax* 1996;1010-1016.
90. Ataç G, Aksoy E, Horzum G ve ark. Doksan üç toplum kökenli pnömoni olgusu. *Toraks Derneği 6. Yıllık Kongresi, Bildiri Kitapçığı*, s: 43, Antalya, 2003.
91. Gökırmak M, Hasanoğlu HC, Yıldırım Z ve ark. Türk Toraks Derneği Pnömoni Rehberi'ne uygun tedavi verilen ve verilmeyen toplum kökenli pnömonilerde başarı oranları. *Tuberk Toraks* 2001; 297-311.
92. Bircan A. ve ark. Toplum kökenli pnömonilerin ağırlığının değerlendirilmesinde C-reaktif protein, lökosit sayısı ve eritrosit sedimentasyon hızının yeri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2006; 22-29.
93. Kolsuz M, Metintaş M, Uçgun İ. Toplum Kökenli Pnömonilerde Hastalık Şiddeti ile Akut Faz Reaktanları Arasındaki İlişki. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2002; 431-437
94. James D. Chalmers. C-Reactive Protein Is an Independent Predictor of Severity in Community-acquired Pneumonia. *The American Journal of Medicine* 2008;121(3): 219–225.
95. Menendez R, Martinez R, Reyes S, et al. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. *Thorax* 2009;64:587–591.

96. Tamura M, Watanabe M, Nakajima A et al. Serial quantification of procalcitonin (PCT) predicts clinical outcome and prognosis in patients with community-acquired pneumonia (CAP) / *Journal of Infection and Chemotherapy* 2014.
97. Muller B, Harbarth S, Stolz D, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* 2007, 7:10
98. Krüger S, Ewig S, Kunde J, et al. C-terminal pro-vasopressin (copeptin) in patients with community-acquired pneumonia--influence of antibiotic pre-treatment: results from the German competence network CAPNETZ. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2009.
99. Krüger S, Papassotiriou J, Marre R, et al. Pro-atrial natriuretic peptide and pro-vasopressin to predict severity and prognosis in community-acquired pneumonia: results from the German competence network CAPNETZ. *Intensive Care Med* 2007; 2069-78.
100. Masiá M, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, et al. Midregional pro-A-type natriuretic peptide and carboxy-terminal pro-vasopressin may predict prognosis in community-acquired pneumonia. *Clin Chem* 2007; 2193-201.
101. Kolditz M., Halank M., Schulte-Hubbert B. Copeptin predicts clinical deterioration and persistent instability in community-acquired pneumonia *Respiratory Medicine* 2012, 106, 1320-1328.
102. Bruns A.H.W, Oosterheert J.J, Hak E, et al. Usefulness of consecutive C-reactive protein measurements in follow-up of severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2008; 726–732
103. Garcia-Vidal C, Jordi Carratalà M.D, Semin Ph.D. Early and Late Treatment Failure in Community-acquired Pneumonia. *Respir Crit Care Med*. 2009;154-160.

