



**T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI A.B.D.**

**PNÖMONİ TANILI HASTALARDA CRP, PROKALSİTONİN,
NÖTROFİL/LENFOSİT DÜZEYLERİNİN HASTANEDE YATIŞ SÜRESİ VE
MORTALİTE ÜZERİNE ETKİNLİĞİ**

Dr. Ahmet BEYAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Nurhan ATİLLA

KAHRAMANMARAŞ - 2018

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na

Arş. Gör. Dr. Ahmet BEYAZ tarafından hazırlanan "Pnömoni tanılı hastalarda CRP, Prokalsitonin, Nötrofil/Lenfosit düzeylerinin hastanede yatış süresi ve mortalite üzerine etkinliği" adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Nurhan ATILLA
Danışman

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık tezi olarak 27/08/2018 tarihinde kabul edilmiştir.

Tez Değerlendirme Jüri Tutanağı:

Başkan	Doç. Dr. Hasan KAHRAMAN	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Doç. Dr. Nurhan ATILLA	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Nursel DİKMEN	Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

İmza:

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih : 04/09 / 2018

Prof. Dr. Kamile GÜL
Dekan
Dekan V.

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

TEŞEKKÜR

Gögüs hastalıkları alanında eğitim aldığım süre boyunca benden desteğini esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Dr.Hasan Kahraman'a, Doç. Dr. Fulsen Bozkuş'a, Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Arpağ'a teőekkürlerimi ve saygılarımı sunuyorum. Tez danışmanım ve hocam Doç. Dr. Nurhan Atilla'ya tezime ve eğitime yaptığı katkılardan ötürü teőekkürlerimi ve saygımı sunmaktan mutluluk duyuyrum. Bana işimi sevgiyle yapmayı öğrettikleri ve bu imkanı tanıdıkları için tüm hocalarıma minnettarım.

Sürekli insanları sevmeyi öğreten ve bana bu azmi veren ailemi sevgiyle kucaklıyorum.

**PNÖMONİ TANILI HASTALARDA CRP, PROKALSİTONİN,
NÖTROFİL/LENFOSİT DÜZEYLERİNİN HASTANEDE YATIŞ SÜRESİ VE
MORTALİTE ÜZERİNE ETKİNLİĞİ**

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Ahmet BEYAZ

KAHRAMANMARAS SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Temmuz-2018

ÖZET

Bu çalışmanın amacı pnömoni tanısı konulan hastalarda prokalsitonin (PCT) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ile nötrofil lenfosit oranlarının (NLO) hastanede kalış süresi ve mortalite üzerine etkilerinin araştırılmasıdır.

Çalışmaya 2017 ve 2018 yılları arasında üniversitemiz göğüs hastalıkları servisi ve yoğun bakım ünitesinde takip edilen 111 pnömoni olgusu dahil edildi. Hastalarımızın 46'sı (%41.4) kadın, 65'i (%58.6) erkekti. Yaş ortalaması 72.08 ± 16.12 idi, 23'ü (%20.7) aspirasyon pnömonisi olup, 9'unda (%8.1) plevral efüzyon vardı. Ek hastalık açısından değerlendirildiğinde ise 36'sında (%32.4) nörolojik hastalık, 16'sında (%14.4) KOAH, 15'inde (%13.5) kalp yetmezliği, 13'ünde (%11.7) diabetes mellitus, 16'sında (%14.4) kronik böbrek yetmezliği, 7'sinde (%6.3) astım, 2'sinde (%1.8) pulmoner emboli mevcuttu. Şifa ile taburcu edilen hasta sayısı 84 (%75.7) iken, 27 (%24.3) hasta ex oldu.

PCT ile NLO ($p<0,001$; $r=0,334$) ve CRP ($p<0,001$; $r=0,502$) arasında ve NLO ile CRP ($p<0,001$; $r=0,427$) arasında, CRP ile mortalite arasında ($p<0,001$; $r=0,427$), PCT ile hastanede kalış süresi ($p=0,036$; $r=0,199$), ve mortalite arasında ($p<0,001$; $r=0,334$), NLO ile hastanede kalış süresi ($p=0,030$; $r=0,206$) ve mortalite arasında ($p=0,013$; $r=0,235$) istatistiksel açıdan anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu. CRP ile hastanede kalış süresi arasında ($p=0,288$; $r=0,102$;) anlamlı korelasyon izlenmedi.

Sonuç: PCT ve CRP yanında NLO da pnömoni hastalarında tanı ve prognozu öngörmede kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: C-reaktif protein, hemogram, prokalsitonin, pnömoni, nötrofil lenfosit oranı

Sayfa Adedi :

Danışman : Doç. Dr. Nurhan ATILLA



**EFFECTS OF CRP, PROCALCITONIN, NEUTROFILE / LYMPHOCYTE
LEVELS ON DURATION OF HOSPITALIZATION AND MORTALITY IN
PATIENTS WITH PNEUMONIA**

(Specialization Thesis)

Ahmet BEYAZ, MD.

KAHRAMANMARAŞSÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

July-2018

ABSTRACT

The aim of this study is to investigate the effects of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) levels and neutrophil lymphocyte ratio (NLO) on the length of hospital stay and mortality in patients diagnosed with pneumonia.

The study included 111 cases of pneumonia followed in our chest diseases service and intensive care unit between 2017 and 2018. Forty-six (41.4%) of the patients were female and 65 (58.6%) were male. Mean age was 72.08 ± 16.12 , 23 (20.7%) had aspiration pneumonia and 9 (8.1%) had pleural effusion. When assessed for additional disease, it was found that 36 (32.4%) neurological diseases, 16 (14.4%) COPD, 15 (13.5%) heart failure, 13 (11.7%) diabetes mellitus, 16 (14.4%) chronic renal failure, asthma in 7 (6.3%) and pulmonary embolism in 2 (1.8%). The number of patients discharged with healing was 84 (75.7%), while 27 (24.3%) were ex.

There was a statistically significant positive correlation between CRP and mortality ($p < 0.001$; $r = 0.334$) between NLO ($p < 0.001$, $r = 0.334$) and CRP ($p = 0,030$; $r = 0,206$) and mortality ($p < 0.001$, $r = 0,337$), PCT with hospital stay ($p = 0,013$; $r = 0,235$) There was no significant correlation between CRP and duration of hospital stay ($p = 0,288$; $r = 0,102$).

Conclusion: Besides PCT and CRP, NLO can also be used for diagnosis and prognosis in pneumonia patients.

Key words: C-reactive protein, hemogram, procalcitonin, pneumonia, neutrophil lymphocyte ratio

Number of pages:

Consultant: Assoc. Prof. Dr. Nurhan ATILLA



İÇİNDEKİLER:

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	viii
GRAFİKLER DİZİNİ.....	viii
KISALTMALAR.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Pnömoni	2
2.1.1 Pnömoni tanımı ve Epidemiyolojisi.....	2
2.1.2 Pnömoni patofizyolojisi ve risk faktörleri.....	3
2.1.3 Pnömoni etiyolojisi.....	5
2.1.3.1. Pnömoni mikrobiyolojisi.....	7
2.1.3.1.1 Bakteriyel pnömoniler.....	7
2.1.4.Pnömoni klinik bulgular ve skorlamalar	10
2.2. C-reaktif protein.....	14
2.3. Prokalsitonin.....	15
2.4. Nötrofil/Lenfosit Oranı.....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
3.1. Araştırmanın özellikleri.....	18
3.1.1. Araştırmanın amacı ve süresi.....	18
3.1.2.Araştırmanın popülasyonu.....	18
3.1.3. Araştırmanın sınırlılıkları.....	18
3.2. Tanı ve materyal.....	19
3.3. Takip.....	19
3.4. İstatistiksel Analiz.....	19
4. BULGULAR.....	19
4.1. Hastaların Demografik Verileri.....	19

4.2. Bulguların İstatistiksel Analizi.....	20
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	24
KAYNAKLAR.....	28



TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1:Belirli Solunumsal Patojenlere Yatkınlık Oluşturan Durumlar.....	6
Tablo 2:Değiştirici Faktörler.....	11
Tablo 3:CURB-65 skorlaması.....	12
Tablo 4:CURB-65 skorlaması ve Mortalite ilişkisi.....	12
Tablo 5:Pnömoni ciddiyet indeksi skorlama sistemi (PSI).....	13
Tablo 6:Yoğun bakım ünitesine yatırılma kriterleri.....	14
Tablo 7: Prokalsitonin, C-reaktif protein ve Nötrofil/Lenfosit oranlarının birbirleri ile korelasyonu.....	21
Tablo 8: CRP, PCT ve NLO değerleri ile hastanede kalış süresi ve mortalite arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon katsayıları ve istatistiksel değerlendirmeleri.....	22
Tablo 9: Cinsiyet ve yaş ile mortalitenin korelasyonu.....	22
Tablo 10: Aspirasyon ve CURB-65 ile mortalitenin korelasyonu.....	23
Tablo11: Komorbiditeler ile mortalitenin korelasyon.....	23

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Prokalsitonin değerleri-Nötrofil/lenfosit oranları.....	20
Grafik 2: Nötrofil/lenfosit oranları-CRP değerleri.....	20
Grafik 3: Prokalsitonin -CRP değerleri.....	21

KISALTMALAR DİZİNİ

BTS:	British Thoracic Society
C. Burnetti:	Coxiella Burnetti
C. Pneumonia:	Chlamydia Pneumonia
C. Psittaci:	Chlamydia Psittaci
CRP:	C-Reaktif Protein
CURB-65:	Confusion-Urea-Respiratory rate-Blood pressure-Age
DM:	Diabetes Mellitus
E. coli:	Escherichia coli
H. Influenzae:	Haemophilus Influenzae
HIV:	Human Immunodeficiency Virus
HGP:	Hastanede Gelişen Pnömoni
KKY:	Konjestif kalp yetmezliği
K. Pneumoniae:	Klebsiella Pneumoniae
KOAH:	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
M. Catarrhalis:	Moraxella Catarrhalis
M. Pneumonia:	Mycoplasma Pneumonia
MRSA:	Metisilin dirençli staphylococcus aureus
NK:	Natural Killer
NLO:	Nötrofil/Lenfosit oranı
PCT:	Prokalsitonin
P. Aeruginosa:	Pseudomonas Aeruginosa
PSI:	Pneumonia Severity Index
S. Aureus:	Staphylococcus Aureus
S. Pneumoniae:	Streptococcus Pneumoniae
S. Pyogenes:	Streptococcus Pyogenes
TGP:	Toplumda Gelişen Pnömoni

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pnömoni; alt solunum yolu enfeksiyonu bulgularıyla ilişkili şekilde radyolojik olarak infiltrasyonun olduğu ve solunum yollarından alınan örnekte bir etkenin tanımlanabildiği klinik bir sendromdur. Klinik tanıya uygun semptom ve fizik muayene bulgularının varlığı ile birlikte radyolojik görüntülemelerde infiltratların görülmesi tanı için yeterlidir. Pnömoniyeye sebep olan mikrobiyolojik etken çoğu zaman tespit edilemediğinden dolayı ampirik tedavi için olası etkenleri doğru tahmin etmek gerekir (1,2). Prokalsitonin (PCT) inflamatuvar uyarı sonucu artan ve sitokin benzeri davranış sergileyen 116 aminoasitten oluşan kalsitonin prekürsörü bir polipeptittir. Sağlıklı insanlarda ölçülemeyecek seviyelerde bulunmasına karşın, otoimmün hastalıklarda olduğu gibi enfeksiyon dışı inflamatuvar durumlarda ve ağır viral, bakteriyel, paraziter, fungal infeksiyonlarda veya sepsiste PCT düzeylerinde artış izlendiği gözlenmiştir (3,4). C-Reaktif Protein (CRP) değerleri ve nötrofil lenfosit oranları (NLO) bakteriyel pnömoni hastalarında artış gösteren diğer parametrelerdir.

Çalışmamızda pnömoni kılavuzuna uygun şekilde pnömoni tanısı konulan hastalarda CRP, PCT ve NLO serum düzeylerinin kendi aralarında korelasyonunun araştırılması ve bu değerlerin mortalite ve yatış süresi açısından klinik öngörme değerliliklerinin belirlenmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pnömoni

2.1.1 Pnömoni tanımı ve Epidemiyolojisi

Pnömoni akciğer parankim dokusunun enflamasyonu olarak tanımlanmaktadır. Bakteriyel, viral, kimyasal ya da fiziksel etkenler sorumlu olabilir. Non-enfeksiyöz pnömonilere göre enfeksiyöz pnömoniler çok daha sıktır. Enfeksiyon kaynaklı pnömoniler için birçok farklı sınıflama kullanılabilir. Örneğin klinik duruma göre sınıflandırıldığında tipik, atipik pnömoni, anatomik yerleşime göre sınıflandırıldığında lobar, multilobar, segmental, nonsegmental, interstisyel pnömoni şeklinde adlandırılır. Başka bir sınıflama şekli ise pnömoninin geliştiği ortama göre yapılı ve toplumda gelişen pnömoni (TGP), hastanede gelişen pnömoni (HGP), ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) olarak sınıflandırılır. Bu şekilde yapılan sınıflamada pnömoni başlangıç yeri ve risk faktörlerinden yola çıkarak ampirik tedavi planı yapılması amaçlanır. Etiyolojik faktörler ve etken patojenler bu sınıflamadaki her bir grup için önemli farklılıklar gösterdiğinden klinik pratikte oldukça yol göstericidir.

Pnömoninin yıllık insidansı %0.28-1.16 arasında farklı oranlarda bildirilmekte ve özellikle yaş ile birlikte insidansı ve mortalitesi daha fazla olmaktadır (5-7). TGP hastalarının yaklaşık 1/3'ü yatarak, 2/3'ü ise ayaktan tedavi görmektedir (8). Yatarak tedavi gören ve bilhassa yoğun bakım desteğine ihtiyaç duyulan pnömoni hastalarında mortalite %50-55'lere çıkabilmektedir (9).

Pnömoni görülme sıklığı 65-69 yaş grubunda %18.2 iken, 85 yaş ve üstünde belirgin artış göstererek bunun üç katı oranlara (%52.3) ulaşmaktadır (10).

British Thoracic Society (BTS) pnömonide yoğun bakım ihtiyacı oranının genel olarak %8-10 arasında değiştiğini bildirmektedir (11).

Ayaktan tedavi gören hastalarda mortalite %1 civarında görülmekte iken, yatarak tedavi edilmesi gereken ve özellikle yoğun bakımda tedaviye ihtiyaç duyulduğu durumlarda bu oranlar %50 seviyelerine çıkmaktadır (9). Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2002 yılında pnömoni tanısı nedeniyle hastanede yatarak tedavi edilmesi gereken 119.330 pnömoni hastasının %2.2'si mortalite ile sonuçlanmıştır.

Hekime başvuruların, hastanede yatışların, iş gücü kaybının önemli kısmını oluşturan pnömoni, aynı zamanda başka bir sebepten yatmakta olan hastalarda gelişen hastane kaynaklı enfeksiyonlar arasında da ikinci sırada görülen enfeksiyondur.

Ülkemizde ve dünyada yapılan çalışmalar bu sıklığa dikkat çekmektedir. T.C. Sağlık Bakanlığı ve devlet istatistik enstitüsü verileri de bunu işaret etmektedir. Refik Saydam Hıfzısıhha merkezi Başkanlığı Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü ve Başkent üniversitesi tarafından gerçekleştirilen ve Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet etkinlik projesi sonuçlarını bildiren Aralık 2004'te yayınlanan rapora göre de pnömoni son iki ay içerisinde hekim tanısı konmuş 20 hastalık içinde %1.15 oranı ile 15. sırada yer almaktadır. Yatış gerektiren pnömoni insidansı ise %0.13 olarak bildirilmektedir ki bu oran tüm hastane yatışları içerisinde %1.9'lara denk gelmektedir.(12)

2.1.2 Pnömoni patofizyolojisi ve risk faktörleri

Konak savunmasında defekt olması ve virülan mikroorganizmalara maruz kalınması veya pulmoner savunma kapasitesini aşan çok sayıda mikroorganizmanın inoküle olması durumu söz konusu olduğunda pnömoni gelişimi izlenmektedir. (13,14)

Solunum sistemi çeşitli savunma mekanizmalarına sahiptir. Non-immünolojik ve immünolojik mekanizmalar ile savunma gerçekleştirir. Non-immünolojik mekanizma olarak solunan havanın ısıtılması, nemlendirilmesi ve filtrasyonu gibi işlemler nazal yolda meydana gelir. Aynı zamanda dar ve kıvrımlı bir geçişe sahip olduğundan dolayı büyük partiküller burun ve nazofarinks tarafından engellenir. Tutulamadan ilerleyen partiküller ise alveoller tarafından engellenir. Ancak bu mekanizma küresel şekilli partiküller açısından geçerlidir. Lif şekline sahip partiküller makrofajlar tarafından fagositoza uğratılamazlar. Lifli partiküller epitel bariyere penetre olarak interstisyuma geçerek birikim gösterebilirler.

Epiglot ve vokal kordlar yabancı cisimlerin tutulmasını sağlayan önemli bariyerlerdir. Hapşırma ve öksürme refleksi ile yabancı cisimler ve enfekte mukus gibi irritasyon yapan maddelerin dışarı atılması sağlanarak savunma yapılır. Refleks mekanizmaları bozan nörolojik patolojisi olan hastalarda bu mekanizmalar işlevini kaybeder. Öksürük refleksi bozulmuş kişilerde aspirasyon pnömonisi sık görülür .

Mukozal tabaka ve mukosilier transport ile toksik partiküllerin respiratuar sisteme penetrasyonunun önlenmesi ve dışarı atılması yönünde hareket sağlanmaktadır. Sigara

kullanımında ve malnutrisyon varlığında mukozal epitel hücrelerinin bütünlüğü bozulduğundan, bakterilerin kolonize olması ve adezyonu kolaylaşır (15).

İmmünolojik savunma mekanizması olarak makrofajların fagositoz kabiliyeti ile lenfositlerin özelleşmiş inflamatuvar cevapları rol oynamaktadır. Akciğerde lenfositler epitelyum yüzeyi, lenfoid doku, interstisyel/intraepitelyal alan ve intravasküler alanlarda yer alırlar. Lenfoid doku varlığı ancak enfeksiyon ve kronik inflamasyon durumlarında saptanabildiğinden ve akciğerin afferent lenfatiklerinin bulunmamasından dolayı lenfositlerin damar içinden geldiği görüşü hakimdir (16).

Makrofajlar akciğerde epitelyum, interstisyum ve intravasküler bölümlerde yer alırlar. Alveoler makrofajlar alveol içinde bulunurlar ve fagositoz ile görev alırlar. Dentritik hücreler havayolu epiteli içerisinde yer alırlar ve lenfositlere bilgi sunumu ve daha az oranda da olsa fagositozda etkilidirler. İntravasküler makrofajlar antijen tutumu sonucu mediatör salınımı oluştururlar (16). Mast hücreleri, eozinofiller, natural killer hücreler, B hücre ve immünglobinler, sitokin ve kemokinler akciğerin savunma mekanizmaları içerisinde görev almaktadır. İmmün yetmezliği bulunan hastalarda hem enfeksiyon sıklığı ve şiddeti artmakta hem de farklı etiyolojik etkenlerle enfeksiyon gelişebilmektedir.

Lober pnömoniler açısından tanımlanan ilk evre mikroorganizmanın alveollere ulaşması ve hızla çoğalması ile gelişen vasküler dilatasyonun ve eksudasyonun sonucu olan konjesyon evresidir. Daha sonraki evre alveoler boşlukların lokositlerden zengin hücreler ile infiltrasyonu ve geçirgenliği artan damarlardan gelen eritroistlerle ve fibrinle oluşan kırmızı hepatizasyon evresidir. İlerleyen dönemde lökosit ve eritrositlerin parçalanması ve fibrin birikimi sonucu gri hepatizasyon gelişir. Son evre alveoler boşluktan eksuda ve inflamatuvar hücrelerin temizlenmesi aşaması olan rezolüsyon evresidir.

Pnömonilere neden olan etkenlere maruziyet göz önünde tutulduğunda herkes için aynı oranda risk oluşturmadığı sıklığın bireye ait faktörlerden etkilendiği bilindiğinden predispozan faktörler tanımlanmıştır. Kalp yetmezliği, renal yetmezlik, karaciğer yetmezliği gibi kronik hastalıkların yanı sıra sigara-alkol gibi alışkanlıklar, radyoterapi, kemoterapi, Human Immunodeficiency Virus (HIV) enfeksiyonu gibi immün bozukluklar ve meslek dahil bireye ait faktörler predispozan faktörler olarak tanımlanmıştır.

Yaşa bağlı olarak oral klirensin bozulması, aspirasyona neden olan yutma bozuklukları, malnutrisyon, immün sistem fonksiyonlarında bozulma veya azalma,

parankimal akciğer hastalıkları, kronik organ disfonksiyonları gibi nedenlerle yaşlılık pnömoni için risk faktörüdür.

2.1.3 Pnömoni etiyojisi

Etiyolojik ajanlara ait veriler anatomik tutulumu göre değişkenlik gösterebilmekte ve ampirik tedavi başlama açısından önemli olmaktadır. Lober bir pnömoni için *Streptococcus Pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Klebsiella Pneumoniae* (*K. pneumoniae*) gibi bakteriler etken olarak ön planda düşünülmektedir. Virüsler ve *Pneumocystis jiroveci* (*P. jiroveci*) gibi etkenler ise interstisyel aralıkta bir inflamasyona sebep olurlar. Aynı şekilde *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ve gram negatif bakteriler için birden fazla lobda etkilenme ve hava boşluklarında yama tarzında tutulum gösteren bronkopnömoniler oluşabilmektedir.

Ayakta tedavi edilen toplumda gelişen pnömonilerde yaklaşık %30 oranında virüsler, %45 oranında atipik pnömoni etkenleri ve %25 oranında diğer bakteriler sorumlu görülmektedir. Hastanede yatarak tedavi gerektiren pnömoni hastalarında %60 oranında bakteriler etkindir (17-29).

S. pneumoniae %27-55 oranında görülen major patojen olarak öne çıkmaktadır. Olguların yaklaşık %25 inden atipik etkenler (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* ve respiratuar virüsler) sorumludur (20). *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) %2-8 civarında görülür (21, 22). *S. aureus* için influenza enfeksiyonu risk faktörü olarak görülürken, metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) için bakım evlerinde kalmak ciddi bir risk faktörüdür. *Legionella* bölgesel farklılıklar göstermesine ve %2 den az görülmesine rağmen ciddi enfeksiyon gelişen hastalarda daha sık bildirilmektedir.

Ülkemizde yapılan ve hastane servis ve yoğun bakımda yatan hastalar dikkate alındığında sorumlu patojenler *S. pneumoniae*, enterik gram-negatif bakteriler, Streptokoklar, *S. aureus*, *H. influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) ve *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*) görülmektedir (23,24).

Hastanede gelişen pnömonilerde en sık karşılaşılan etkenler, *P.aeruginosa*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, ve *Acinetobacter* gibi gram negatif basiller ya da MRSA yer alır. %35-80 gram negatif basil, %9-46 gram pozitif kok, %0-56 gibi değişen oranlarda anaerob etkenler

saptanmıştır. %9-80 gibi değişen oranlarda birden fazla etkenin sorumlu olduğu bildirilmiştir (25).

Tüm bunların yanında bazı özel durumlar da bize bazı etiyolojik ajanlar konusunda uyarıcı işaretler taşımaktadır. Anamnezde gemi seyahati, farelerle ve çiftlik hayvanlarıyla temas, kuş besleme alışkanlığı, IV ilaç bağımlılığı gibi durumlar anlam taşımaktadır.

Tablo 1:Belirli Solunumsal Patojenlere Yatkınlık Oluşturan Durumlar

Alkolizm	S. pneumoniae, oral anaeroblar, K. pneumoniae, Acinetobacter species, M. tuberculosis
KOAH ve/veya Sigara	H.infulenzae, P. aeruginosa, Legionella türleri, S. pneumoniae, M. catarrhalis, C. pneumonia
Aspirasyon	Gram negative enterik patojenler, oral anaeroblar
Kuş besleme	C.psittaci
Diabetes mellitus	S. pneumoniae, K. pneumoniae, Acinetobacter, M. tuberculosis, mukormikoz
Gemi seyahati veya otelde kalma	Legionella
Yapısal akciğer hastalıkları	P. aeruginosa, B. cepacia, S. aureus
Orak hücre hastalığı	P. jiroveci, Cytomegalovirus, S. stercoralis, S. pneumonia
IV madde bağımlılığı	S. aureus, anaeroblar, M. tuberculosis, S. pneumonia
Grip sonrası dönem	İnfluenza, S. pneumoniae, S. aureus, S. pyogenes, H. influenzae
Kötü ağız hijyeni	Anaeroblar

Pnömoni hastalarında anamnez, klinik, fizik muayane, laboratuvar ve radyolojik bulgular bir bütün olarak değerlendirildikten sonra etiyolojik ajana yönelik ampirik tedavi

başlanması gerekmektedir. Ampirik tedavi başladıktan sonra kültürler ve klinik gidişe göre verdiğimiz kararlar mortalite, hastane yatış günü ve tedavi maliyetini etkilemektedir.

2.1.3.1. Pnömoni mikrobiyolojisi

2.1.3.1.1 Bakteriyel pnömoniler

Streptococcus Pneumoniae

Birçok farklı enfeksiyöz duruma sebep olmasının yanında toplum kaynaklı pnömonilerde görülen en sık etkindir (24). Kapsüllü, diplokok yapıda bulunan, sıvı besiyerinde zincirler halinde üreyen, katalaz negatif bir mikroorganizmadır.

Çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Alkol kullanımı, sigara maruziyeti, astım, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA), konjestif kalp yetmezliği (KKY), yeni geçirilen influenza enfeksiyonu, siroz, nefrotik sendrom, HIV, multiple myelom, sistemik lupus eritematozus, transplant alıcısı olmak riski arttıran faktörlerdir. Ayrıca genellikle kış aylarında olmak üzere çocuk ve yaşlı bireylerde daha sık olmak üzere pnömoni etkeni olarak görülmektedir.

Klinik olarak öksürük ve balgamla birlikte ateş, halsizlik görülebilir. Hastalar tarafından paslı balgam olarak tanımlanabilmektedir. Genellikle gençlerde klinik tablo net olup yaşlı hastalarda sadece ateşle hatta ateş olmadan da seyredebilir. Krepitan raller duyulabilir, vokal fremitus artmış saptanabilir. Nadir de olsa bir komplikasyon olarak ortaya çıkabileceğinden endokardit açısından dikkat edilmelidir. Bunun yanında apse ve ampiyem gelişimi oldukça nadir görülür.

Toplum kökenli pnömonilerde oldukça sık görülmesinden dolayı ampirik tedavi mutlaka streptococcus pneumonia'yı kapsar şekilde planlanmalıdır. Tedavide sıklıkla penisilinler, sefalosporinler ve makrolidler veya solunum yolu kinolonları kullanılır.

Mycoplasma Pneumoniae

Hücre duvarı olmadığından dolayı gram boyama ile boyanma göstermez. Sıklıkla damlacık yoluyla yayılır. 2 hafta civarında inkubasyon süresi vardır ve klinik tedricen başlangıç gösterir. Baş ağrısı, halsizliğe genellikle non-produktif öksürük eşlik eder. Otitis media, ensefalit, hemoliz, eritematöz makulopapüler veya veziküler döküntü gibi cilt lezyonlarından merkezi sinir tutulumuna kadar geniş bir ekstrapulmoner tutulum yelpazesine sahiptir. Retikülonodüler patern ve/veya yamalı tutulum radyolojisine sahip

olabilir. Atipik bir pnömoni etkeni olarak görüldüğünden balgam kültürü almak genellikle mümkün olmaz. Tedavide makrolidler ve solunum yolu kinolonları kullanılabilir.

Chlamydia Pneumonia

Gram negatif yapıda; pnömoni, bronşit, sinüzit ve farenjite neden olan bir etkidir. İnkübasyon süresi yaklaşık 3 haftadır. Öksürük, ateş, halsizlik, miyalji ile seyreden tedricen artan ve uzun süren semptomlar olabilir. Atipik pnömoni etkenlerinden kabul edilir. Subsegmental, yamalı infiltratlar görülmekle birlikte farklı radyolojik görünümler oluşturabilir. Makrolidler ya da solunum yoluna etkili kinolonlar kullanılabilir.

Legionella

Gram negatif zorunlu aerobik bakterilerdir ve genellikle su kaynaklı yaşam alanlarında bulunurlar. İklimlendirme sistemleri, su tesisatları, kaynak su tesisleri gibi bulaş odaklarından solunum sistemine inhalasyonu sonucu hastalık oluştururlar. Hafif bir ateş, öksürük tablosundan multiorgan yetmezliğine kadar farklı şiddette tablolar oluşturabilir. Sigara, kronik hastalık, immün süpresyon gibi risk grublarında daha yaygın görülür. Hiponatremi, hipofosfatemi, kreatinin foskokinaz yüksekliği saptanabilir. Atipik pnömoni etkenleri arasında kabul edilir. Tanı için idrarda antijen testi yapılabilmektedir. Makrolidler ve kinolonlar tedavide kullanılır.

Moraxella catarrhalis

Sıklıkla çocuklarda ve kronik akciğer hastalığı olan bireylerde ortaya çıkmaktadır. Üst solunum yollarında kolonizasyon yapması nedeniyle tekrarlayan otit etkenleri arasındadır. KOAH'lı bireylerin yaklaşık %2-10'luk bir kısmında alt solunum yollarında kolonize olabildiği gösterilmiş ve taşıyıcılığın ortalama 1 ay kadar sürdüğü bildirilmiştir (26). Moraxella catarrhalis (M. catarrhalis) bakteriyemisine sahip hastalarda yapılan bir çalışmada altta yatan en önemli predispozan faktörlerin nötropeni, malignite ve solunum yetmezliği olduğu tesbit edilmiştir (27).

Beta laktamaz üretmelerine rağmen oral antibiyotiklerin çoğuna duyarlıdır. Tedavide 2-3. kuşak sefalosporinler, makrolidler, florokinolonlar, piperasilin, aminoglikozidler ve ko-trimaksazol kullanılabilir.

Haemophilus influenzae

Gram negatif, hareketsiz, bir kokobasildir. Kapsüllü-kapsülsüz, intraselüler-extrasellür yaşam özelliklerine sahiptir. Bakteriyel etkenlere bağlı olarak gelişen KOAH alevlenmelerinin yaklaşık yarısından sorumlu tutulmaktadır. Toplum kökenli pnömonilerin en sık etkenleri arasında yer alır. (S. pneumoniae, H. influenzae, M. catarrhalis). Ayrıca kombinasyon halinde S.pneumoniae ile birlikte bulunabilmektedir. Parenteral olarak sefalosporinler, ampisilin sulbaktam, kinolonlar verilebilir.

Staphylococcus aureus

S. aureus koagulaz pozitifdir. Pnömoni geliştirmesi açısından risk faktörleri; ileri yaş, uzun süreli hastane yatışı, mevcut bir akciğer hastalığı varlığı sayılabilir. Klinik bulgular üşüme, titreme, ateş, pürülan balgam gibi diğer etkenlere benzer. Radyolojik olarak en sık lobar pnömoni olmasına rağmen, alveolar konsolidasyonlar, kaviter nodüller, multiple konsolidasyonlar ve miliyer patern gibi değişken özellikler gösterebilir. MRSA özellikle hastane kaynaklı olarak görülse de toplum kökenli MRSA açısından da dikkatli olunmalıdır.

Klebsiella pneumoniae

Klebsiella pnömonileri alkol kullanan kişilerde daha sık görülür, ayrıca diabetes mellitus (DM), kronik karaciğer hastalığı, hematolojik maligniteye bağlı immün yetmezlik, aspirasyon diğer risk faktörleridir.

Radyolojik olarak lobar konsolidasyon olarak görülür ve klasik olarak fissürde bombeleşme olarak tanımlanan görünüme sahip olabilir. Nekrotizan pnömonilere, apselere, ampiyeme neden olabilmektedir.

Pseudomonas aeruginosa

Tipik olarak HGP hastalarında görülen bir etkenidir. Ancak TGP hastalarında görülme sıklığı giderek artmaktadır. KOAH, kistik fibrozis, aplastik anemi ve bronşektazi hastalarında sıklığı artmıştır.

Acinetobacter baumannii

HGP etkeni olarak daha sık karşımıza çıkmakla birlikte TGP etkeni olarak da görülebilmektedir. Toplum kökenli olarak görülmesi tipik olarak altta yatan KOAH, DM, renal yetmezlik, sigara içiciliği gibi nedenlerle artış gösterir.

Pnömoni hastalarında görülen diğer etkenler Stenotrophomonas Maltophilia, E. coli, anaerobik bakteriler, virüsler ve funguslardır.

2.1.4.Pnömonide klinik bulgular ve skorlamalar

Hastaların başvuru semptomları genellikle öksürük sıklıkla beraberinde pürülan balgam, bazı hastalarda hemoptizi, bazen yan ağrısı, dispne ve takipne gibi solunum bulguları, siyanoz, ateş, hipotermi, terleme, üşüme, titreme, halsizlik ve iştahsızlıktır. Atipik pnömonilerde baş ağrısı baş dönmesi, bulantı, kusma, diyare, deri döküntüleri gibi ekstrapulmoner semptomlar görülebilir. Alt lob pnömonilerinde karın ağrısı görülebilir.

İnspeksiyonda hastanın takipnesi ve solunum derinliğinde artma veya yüzeyelleşme, ortopne, siyanoz, venöz dolgunluk, interkostal çekilmeler saptanabilir. Palpasyonda pnömoni tarafında göğüs ekspansiyonunda azalma ve vokal fremitusta artma izlenebilir. Perküsyonda pnömoni alanında matite alınabilir. Oskültasyonda, solunum sesleri daha net duyulur ve daha yakından geldiği hissi uyandırır, inspiryum sonunda raller duyulabilir.

Mycoplasma pnömonisinde boğaz ağrısı sık görülürken %5'inde patognomik bir bulgu olan büllöz mirinjite bağlı olarak kulak ağrısı olabilir. Chlamydia psittaci (C. psittaci) ve Coxiella Burnetti (C. Burnetti) infeksiyonlarında şiddetli baş ağrısı ve yaygın kas ağrısı ön plandadır. Legionella pnömonisinde mental durum değişikliği, karın ağrısı ve ishal diğer atipik patojenlerden daha sık görülen belirtilerdir (28,30). Pnömoni hastalarında ateş olguların %68-78'inde görülürken, yaşlı hastalarda ateşsiz prezentasyon ile daha sık karşılaşılır (31). Taşikardi, hastaların %45'inde saptanabilir (29). Legionella ve C. psittaci pnömonisinde rölatif bradikardi tespit edilebilir (28). Plevral efüzyon sıklıkla H. influenzae, Legionella, Francisella tularensis infeksiyonlarında görülür. M.pneumoniae infeksiyonunda erythema multiforme, büllöz mirinjit, psittakozda horder lekeleri cilt bulguları olarak saptanabilir. C. burnetti, Mycoplasma ve Legionella infeksiyonlarında kalp tutulumu görülebilir.

Tedavi düzenlenmesi açısından değiştirici faktörler tanımlanmıştır ve değiştirici faktörlerin yokluğunda tedaviye klinik yanıt alınması halinde radyolojik kontrole erken dönemde gerek duyulmayabilir. Radyolojik düzelme, klinik düzelmeden daha geç olacaktır.

Tablo 2:Değiştirici Faktörler

- 65 yaş ve üzeri
- Eşlik eden hastalık
 - KOAH
 - Broşektazi
 - Kistik fibröz
 - DM
 - Böbrek hastalığı
 - KKY
 - Karaciğer hastalığı
 - Malignite
 - Nörolojik hastalık
- Bir yıl içinde pnömoni tanısıyla yatış
- Aspirasyon şüphesi
- Splenektomi
- Alkolizm
- Malnütrisyon
- Bakımevinde yaşama
- Kortikosteroid kullanımı (Prednizolon ≥ 10 mg /gün veya eşdeğeri, 3 ay süreyle)
- İmmünsüpressif tedavi
- İnfluenza sonrası gelişen pnömoni

Pnömoni hastalarında hekimler arasında ortak bir dil oluşturmak ve uygulama birliği sağlayabilmek amacıyla skorlama sistemleri oluşturulmuştur. Pnömoni olgularında hastaneye yatış kararı verme ve riskli grupları belirleme açısından Confusion-Urea-Respiratory rate-Blood pressure-Age (CURB-65) ve Pneumonia Severity Index (PSI) gibi skorlamalar kullanılabilir. CURB-65 skorlaması mortalite riski yüksek hastaları belirlemek düşüncesiyle tanımlanmış olup uygulama açısından daha kolay bulunmaktadır.

Tablo 9:CURB-65 skorlaması

<input type="checkbox"/> Confusion (Konfüzyon)
<input type="checkbox"/> Urea (üre)>42.8 mg/dl (BUN > 20 mg/dl)
<input type="checkbox"/> Respiratory rate(solunum sayısı)≥30/dk
<input type="checkbox"/> Blood pressure (Kan basıncı) (Sistolik<90 mmHg veya Diyastolik≤ 60 mmHg)
<input type="checkbox"/> Yaş ≥ 65 yıl

CURB-65 puanına göre hasta risk seviyesine göre gruplanır. Ayaktan tedavi, serviste tedavi ve yoğun bakım ihtiyacı ile mortalite riski açısından fikir sahibi olunabilir.

Tablo 4:CURB-65 skorlaması ve Mortalite ilişkisi

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

Tablo 5: Pnömoni ciddiyet indeksi skorlama sistemi (PSI)

	Puan
Yaş – Erkek	Yaş (yıl)
Yaş – Kadın	Yıl-10
Bakım evinde kalma	10
Neoplazi	30
Karaciğer hastalığı	20
KKY	10
SVH	10
Böbrek hastalığı	10
Mental bozukluk	20
Solunum sayısı ≥ 30 /dk	20
Sistolik TA < 90	20
Vücut ısısı < 35 veya ≥ 40	15
Kalp hızı ≥ 125 /dk	15
BUN ≥ 30 mg/dl	20
Na < 130mmol/L	20
Glukoz ≥ 250 mg/dl	10
Htc < % 30	10
Arter pH < 7,35	30
PaO ₂ < 60mmHg	10
Sao ₂ < 90mmHg	10
Plevral efüzyon	10

Risk sınıflaması, toplam skor < 50 ise sınıf-I, 51-70 arasında sınıf-II, 71-90 arasında sınıf-III, 91-130 arasında sınıf IV, 130 üstünde sınıf-V olarak adlandırılır. PSI puanı IV ve V ile uyumlu hastaların tedavisi hastanede yatırılarak planlanması önerilir. Pnömoni hastaları için tanımlanmış olan yoğun bakıma yatırma kriterleri de yoğun bakım yatış kararı açısından fikir verebilir.

Tablo 6: Yoğun bakım ünitesine yatırılma kriterleri

Majör
<input type="checkbox"/> invazif mekanik ventilasyon gerekliliği
<input type="checkbox"/> vazopressör gerektiren septik şok
Minör
<input type="checkbox"/> Solunum sayısı ≥ 30 /dk
<input type="checkbox"/> $PaO_2/FiO_2 \leq 250$
<input type="checkbox"/> Akciğer radyogramında multilober infiltratlar
<input type="checkbox"/> Konfüzyon/dezoryantasyon
<input type="checkbox"/> Üremi ($BUN \geq 20$ mg/dl)
<input type="checkbox"/> Lökopeni (lökosit $< 4000/mm^3$)
<input type="checkbox"/> Trombositopeni (trombosit $< 100000/mm^3$)
<input type="checkbox"/> Hipotermi (< 36 C)
<input type="checkbox"/> Yoğun sıvı yüklemesi gerektiren hipotansiyon

Tüm sınıflama yöntemleri hekimler arasında yaklaşım birliği oluşturmak amacıyla geliştirilmiş ancak bu konuda karar hasta kliniğine bağlı olarak hekime bırakılmıştır.

2.2. C-reaktif protein

C-Reaktif protein (CRP), santral bir por etrafında simetrik olarak birbirine nonkovalan olarak bağlanmış beş adet 23 kilodalton büyüklüğünde subunitlerden oluşan nonglikozile yapıda bir proteindir. CRP tesbit keşfedilmiş ilk akut faz reaktandır. S. Pneumoniae bakterisinin hücre duvarına ait C-polisakkariti ile reaksiyon oluşturan protein olarak 1930 yılında tanımlanmıştır. Bu sebeple C-Reaktif Protein adı verilmiştir (32,33).

CRP düzeylerinin belirlenmesi açısından farklı yöntemler kullanılabilir. Bu yöntemler; immunofelometri (IN), immunturbidimetri (IT), immunluminometri (IL), radyal immün diffüzyon (RID), radyo-immunoassay (RIA) ve ELISA şeklinde sıralanabilir (34).

Günümüzde CRP ölçümü için birçok merkezde yapılabilen basit ve hızlı metodlar mevcuttur. Bu yöntemler sayesinde tam kan ve serumdan hızlı bir şekilde CRP ölçümü

sağlanabilmekte, muayene esnasında elde edilen CRP sonuçları, hastalığın bakteriyel, viral ayrımı konusunda klinisyenlere fikir vererek gereksiz antibiyotik kullanımını azaltabilmektedir (35).

Ancak CRP değerinin bazı viral enfeksiyonlarda artabileceği gibi düşük olması bakteriyel enfeksiyonu dışlamaz. Ayrıca ilk 12 saatte bakteriyel enfeksiyona rağmen düşük seyredebilir. Klinik olarak bakteriyel enfeksiyon düşünülmesi halinde seri olarak takip edilmelidir.

Ancak CRP yanıtı enfeksiyona spesifik bir bulgu değildir. Birçok inflamatuvar durumda da bakteriyel nedenlerde olduğu gibi yükselmektedir. Ayrıca inflamatuvar durumların da dışında obezite, sigara, DM, üremi, hipertansiyon, kronik yorgunluk, uyku bozuklukları, depresyon, yaşlanma, alkol gibi durumlarda da hafif şekilde yükselbilmektedir. Doku hasarıyla hızlı bir artış gösterebilir. Bu nedenle klinik değerlendirme ile birlikte düşünülmesi son derece önemlidir.

Bir çok farklı çalışmada CRP ile mortalite arasında ilişki saptanmaya çalışılmış. Özellikle APACHE II ile değerlendirildiğinde hafif şekilde mortalite tahminini artırdığı görülmüştür. Yoğun bakımda yatan ağır TGP hastalarında tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yapılan çalışmada 7. günde CRP düşmesi yetersiz olduğu veya düşmenin izlenmediği hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu görülmüştür (36).

2.3. Prokalsitonin

Kalsitonin kalsiyum metabolizması ile ilişkili olarak tiroid bezinden salgılanan bir hormondur. PCT bir kalsitoninin prekürsörüdür. 116 amino asitten oluşan ve molekül ağırlığı 13 kilodalton olan bir proteindir. Amino asit dizilimi kalsitonin ile aynıdır ve kalsitoninin bir prohormonu olmasına rağmen in vivo ve in vitro olarak çok stabil olduğundan kalsitonine dönüşmez. Tiroid bezine ait bir malignite olarak görülen medüller kanserde kalsitonin ile birlikte PCT düzeyinde de artma izlenmesine rağmen; ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda PCT düzeyinin artışı ile kalsitonin düzeyi arasında birliktelik izlenmez.

PCT ilk olarak 1975 yılında keşfedilmiş ancak 1993 yılına kadar klinik önemi gösterilememiştir.(37) ilk kez Assicot ve arkadaşları 1993'de, sepsis tanılı hastalarda yaptıkları çalışmalarda PCT düzeyinde artış izlendiğine dikkat çekmişlerdir (3).

Daha sonra yapılan çalışmalarda sepsisli olgularda kalsitonin düzeyi ile PCT düzeyi arasında bir ilişki tesbit edilmemiştir (38-41). Ayrıca, total tiroidektomi operasyonu geçiren hastalarda enfeksiyon gelişmesi halinde de serum PCT düzeylerinin artışın izlenmesi, PCT kaynağının tiroid bezindeki C hücreleri olmadığını düşündürmüştür (39).

PCT'in nereden salgılandığı kesin olarak bilinmemekle birlikte, büyük bölümünün karaciğerden salgılandığı düşünülmektedir. Lökositlerden veya akciğerdeki nöroendokrin hücrelerden salgılandığını belirten çalışmalar mevcuttur.

PCT'in serumdan nasıl kaybolduğu da tam olarak açıklanamamaktadır. Çünkü böbrek yetmezliği olan hastalarda PCT birikimi izlenmez. Ayrıca kan düzeyinin hemofiltrasyon sonrasında değişmediği tesbit edilmiştir. Bu durum PCT'in diğer plazma proteinlerinde olduğu gibi proteoliz sonucu parçalanarak kaybolduğunu düşündürmektedir (4).

Sağlıklı bireylere az miktarda bakteriyel endotoksin enjeksiyonu yapıldığında prokalsitonin yapımının uyarıldığı görülmüştür. PCT düzeyi 2-3 saat sonra ölçülebilecek düzeye çıkarak, 6-8 saat içinde hızla artış gösterir ve 12 saatte en yüksek seviyesine ulaşır. Oniki saat süreyle de yaklaşık olarak aynı seviyelerde seyrederek. Sonraki iki gün içerisinde ise normal düzeyine indiği görülür. PCT'in yarı ömrü yaklaşık olarak 20-24 saattir (42).

PCT seviyesi sağlıklı insanlarda saptanamayacak seviyededir (<0,1ng/ml). PCT değerini artıracak enfeksiyon dışı nedenlerin yokluğunda 0,25-0,5 ng/ml seviyelerinde bakteriyel enfeksiyonu gösterdiği bildirilmektedir. 0,25 ng/ml den düşük değerlerde şiddetli enfeksiyon ve sepsis olasılığının düşük olduğu bu seviyenin lokal bir enfeksiyona bağlı olabileceği düşünülmektedir. Fakat sistemik semptomlara sebep olan ciddi enfeksiyonlarda (bakteriyel, parazitik ve fungal) ve sepsiste 100 ng/ml'nin üzerindeki seviyelere dahi ulaşabilir. Bakteriyel endotoksinin vücuda enjeksiyonundan sonra 2-4 saat içinde PCT değerinin ölçülebilir seviyelere çıkması da düşünüldüğünde hızlı bir yanıtı işaret eder ve bu da PCT' ne erken ve sensitif bir parametre olma özelliği kazandırmıştır .

PCT'in sepsis tanısında tanı değerini gösteren bir meta analizde PCT'in CRP ye üstün olmasının yanında; sepsis, ağır sepsis ve septik şok tanısında iyi bir tanı koydurucu belirteç olduğu ve yoğun bakımda klinik pratikte sepsis tanısında rutin kullanılması gerektiği bildirilmiştir (43).

Bakteriyel ve sistemik enfeksiyonlarda PCT nin negatif prediktif değeri %99 olduğundan dolayı, yoğun bakımda PCT değerinin bakılması uygunsuz antibiyotik başlanmasını engelleme de oldukça önemli olabilmektedir (44).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda prokalsitonin değeri bakılarak özellikle solunum sistemi enfeksiyonlarında antibiyotik kullanımında %50 azalma sağlandığı gösterilmiştir. PCT ile antibiyotik gerekliliği açısından değerlendirme yapılan iki çalışmada; TGP hastalarında PCT eşik değeri 0,25 ng/ml kabul edilerek tedavi düzenlenen grupta, PCT bakılmadan klasik antibiyotik tedavisi düzenlenen gruba göre antibiyotik kullanımı ve tedavi süresinde belirgin azalma saptanmıştır (45,46).

PCT enfeksiyon için son derece önemli bir marker olarak görülmesine rağmen, major cerrahi ve travma, kardiyojenik şok, ısı şok, immünoterapiler, ve bazı otoimmün hastalıklar ve paraneoplastik sendromlarda da yükselebilir (47).

2.4. Nötrofil/Lenfosit Oranı

Dolaşımda bulunan lökositlerin stres durumunda gösterdikleri karşı fizyolojik yanıt nötrofil sayısında yükselme ve lenfosit sayısında bir azalmaya neden olduğundan yoğun bakımlarda; bu iki değerin birbirine oranı bir inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır (48,49). Normal değeri tartışmalı olsa da 1.5-2 civarındadır. Doku yıkımı sonrasında aktive olan nötrofiller; myeloperoksidaz, asit fosfataz ve elastaz gibi bazı enzimleri ortaya çıkarırlar (50-53). Oluşan inflamatuvar yanıt esnasında, dolaşımdaki lökositlerin oranlarında değişiklikler meydana gelir. Nötrofiliye karşılık relatif lenfopeni görülür. Bu da NLO da artışa neden olur. Bu nedenle inflamatuvar yanıtın basit ve düşük maliyetli bir belirteci olabileceği düşünülmüştür.

NLO pek çok inflamatuvar olayda artış gösterebilmektedir. Mezenter iskemi, peptik ülser perforasyonu, akut kolesistit gibi akut batın hadiselerinde, bazı kanserlerde lenf nodu metastazı belirteci olarak, pulmoner emboli, akut iskemik stroke, akut koroner sendromlar gibi iskemik hadiselerde, aort disseksiyonu gibi damarsal hadiselerde, romatoid artrit ve ankilozan spondilit gibi romatolojik hastalıklarda, akciğer kanseri, KOAH, pulmoner hipertansiyon gibi akciğer hastalıklarında ve akut tonsillit sonrası derin boyun enfeksiyonu gibi çeşitli enfeksiyon durumlarında yapılan çalışmalar mevcuttur.

NLO değerindeki artışın kardiyovasküler girişim geçiren hastalarda da kötü prognozun bir göstergesi olduğu saptanmış ve bu artışla birlikte akut koroner sendrom hastalarında da mortalite oranının yükselme gösterdiği izlenmiştir(54, 55).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın özellikleri

3.1.1. Araştırmanın amacı ve süresi

Bu araştırmada, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Göğüs Hastalıkları kliniği tarafından pnömoni tanısıyla takip edilen hastalarda CRP, PCT ve NLO belirteçlerinin mortalite ve hastanede kalış süresine etkisi incelenerek, klinik değerliliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. PCT belirtecinin daha gelişmiş laboratuvar imkanları gerektirmesinden dolayı her merkezde yapılamaması ve daha maliyetli olması nedeniyle, NLO nun PCT yerine kullanılabilirliği değerlendirilmiştir. NLO ile PCT etkinliğinin kıyaslanması ve öngördürme değerlerinin karşılaştırılması ikincil amacımız olarak belirlenmiştir. Bu çalışma prospektif kohort çalışma olarak planlanmıştır. 2017 ve 2018 yılları içinde 6 aylık sürede tamamlanması hedeflenmiştir.

3.1.2. Araştırmanın popülasyonu

Bu araştırmaya dahil edilen hastalar göğüs hastalıkları anabilim dalı tarafından toplum kökenli pnömoni teşhisi konan bakteriyel pnömoni düşünülerek tedavi altına alınan hastalardır. Hastaların pnömoni teşhisi ile yatış esnasındaki bulguları incelenmiştir. Yatışın 1. Gününde alınan laboratuvar testlerinin sonuçları kullanılmıştır. Tedaviye müdahale edilmemiş, uygun klinik yaklaşımla tedavileri sonucunda sonlanımları takip edilmiştir.

3.1.3. Araştırmanın sınırlılıkları

Araştırmaya dahil edilme kriterleri, 18 yaşın üstünde olmak, pnömoni teşhisiyle yatarak tedaviye alınmak olarak belirlenmiştir.

Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri, 18 yaşın altında olmak, gebe olmak, pnömoni olmamak olarak belirlenmiştir.

3.2. Tamı ve materyal

Toplumda gelişen pnömoni ön tanısı olan hastalar, klinik ve radyolojik olarak pnömoni tanısı aldıktan sonra yatış endikasyonu açısından değerlendirildiler. CURB-65 skorlaması da kullanılarak yapılan değerlendirme sonucunda yatarak tedavi edilmesi uygun görülen hastalar gerekli tetkikleri istenerek tedavi altına alındılar. Rutin olarak istenen tetkiklerimize CRP, PCT, nötrofil, lenfosit parametreleri zaten dahildi.

3.3. Takip

Hastalar klinik gereklilikleri ve konsültasyon doğrultusunda tedavi edildiler. Hastaların sonlanımları kayıtlarımızdan takip edilerek mortalite, yoğun bakım ihtiyacı, hastane yatış süresi tesbit edildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmamıza 111 hasta dahil edildi. Veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 ile analiz edildi. Çalışma verileri “ortalama+standart sapma” olarak kaydedildi. Veriler normal dağılım göstermekteydi, parametrik testlerle (Paired sample T test, Independent sample T test) değerlendirildi. Veriler arasındaki korelasyon Ki-kare testi ile yapıldı. P değeri ≤ 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

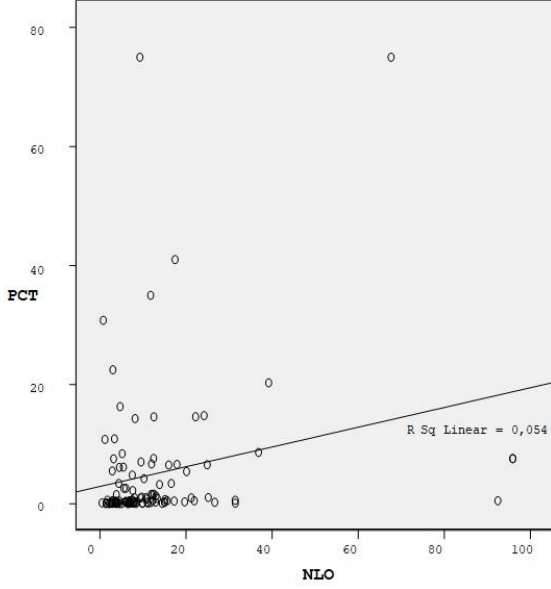
4.1. Hastaların Demografik Verileri

Araştırmamıza 111 hasta dahil edildi. Hastalarımızın 46'sı (%41.4) kadın, 65'i (%58.6) erkekti. Yaş ortalaması 72.08 ± 16.12 idi. Hastalarımızın 23'ü (%20.7) aspirasyon pnömonisi idi. Hastalarımızın 9'unda (%8.1) plevral efüzyon vardı. Hastalarımızın 80'ninde (72.7) en az bir komorbidite mevcuttu. Ek hastalıklarımızın dağılımı; 36'sında (%32.4) nörolojik hastalık, 16'sında (%14.4) KOAH, 15'inde (%13.5) KKY, 13'ünde (%11.7) DM, 16'sında (%14.4) kronik böbrek yetmezliği (KBY), 7'sinde (%6.3) astım, 2 (%1.8) sinde pulmoner emboli şeklindeydi. 43 (%38.7) hastadan kan kültürü alındı, 21'inde kan kültüründe üreme görüldü. 35 (31.5) hastamızın balgam kültüründe üreme görüldü. Sonlanımları açısından değerlendirildiğinde 84 (75.7) hastamız taburcu edilirken hastalarımızın 27 (%24.3) exitus oldu.

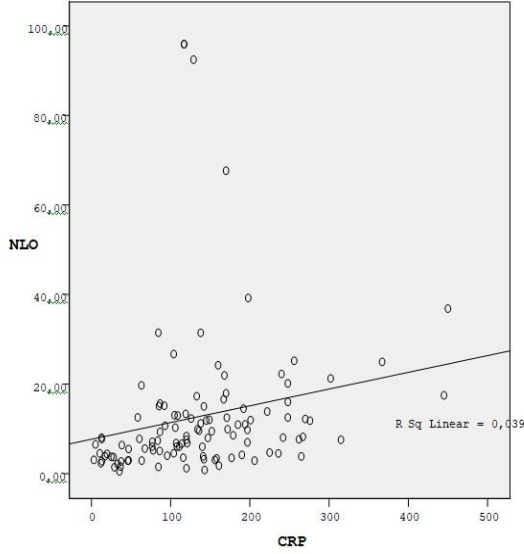
4.2. Bulguların İstatistiksel Analizi

Hastalarımızın prokalsitonin-nötrofil lenfosit oranı, NLO-CRP ve PCT ve CRP grafiklerde verilmiştir.

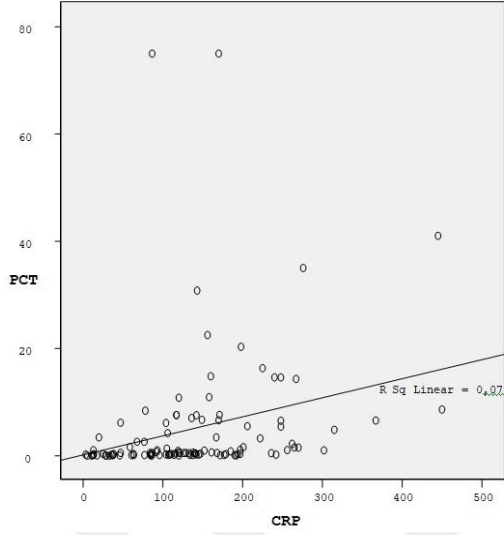
Grafik 1: Prokalsitonin değerleri-Nötrofil/Lenfosit oranları



Grafik 2: Nötrofil/Lenfosit oranları-CRP değerleri



Grafik 3: Prokalsitonin -CRP değerleri



Tablo 7: Prokalsitonin, C-reaktif protein ve Nötrofil/Lenfosit oranlarının birbirleri ile korelasyonu

	PCT		CRP		NLO	
	p	r	p	r	p	r
PCT	-	-	<0,001	0,502	<0,001	0,334
CRP	<0,001	0,502	-	-	<0,001	0,427

PCT ile NLO ($p<0,001$; $r=0,334$) ve CRP ($p<0,001$; $r=0,502$) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi. Ayrıca NLO ile CRP ($p<0,001$; $r=0,427$) arasında da istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon vardı.

Hastalarımızın sonlanımları açısından takip edildiler. Tablo halinde sunuldu. CRP, PCT ve NLO hastanede kalış süresi ile mortalite açısından korelasyonu incelendi.

Tablo 8: CRP, PCT ve NLO değerleri ile hastanede kalış süresi ve mortalite arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon katsayıları ve istatistiksel değerlendirmeleri

	Hastanede kalış		Mortalite	
	p	r	p	r
CRP	0,288	0,102	<0,001	0,427
Prokalsitonin	0,036	0,199	<0,001	0,334
NLO	0,030	0,206	0,013	0,235

CRP ile hastanede kalış süresi arasında ($p=0,288$; $r=0,102$) anlamlı korelasyon izlenmedi. CRP ile mortalite arasında ($p<0,001$; $r=0,427$) istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon mevcuttu.

PCT ile hastanede kalış süresi arasında ($p=0,036$; $r=0,199$) anlamlı korelasyon izlendi. PCT ile mortalite arasında ($p<0,001$; $r=0,334$) istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon mevcuttu.

NLO ile hastanede kalış süresi açısından ($p=0,030$; $r=0,206$) anlamlı korelasyon izlendi. NLO ile mortalite açısından ($p=0,013$; $r=0,235$) istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon mevcuttu.

Hastalarımızın yaş ortalaması 72.08 ± 16.12 idi. Yaşları ile mortalite arasında değerlendirme yapıldığında, yaş ile mortalite arasında ($p=0,10$; $r=0,244$) istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon izlenmedi.

Tablo 9: Cinsiyet ve yaş ile mortalitenin korelasyonu

	Mortalite	
	p	r
Cinsiyet	0,933	0,008
Yaş	0,10	0,244

Hastalarımızın 46'sı (%41.4) kadın, 65'i (%58.6) i erkekti. Cinsiyet ile mortalite arasında değerlendirme yapıldığında, cinsiyet ile mortalite arasında ($p=0,933$; $r=0,008$) istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon izlenmedi.

Tablo 10: Aspirasyon ve CURB-65 ile mortalitenin korelasyonu

	Mortalite	
	p	r
Aspirasyon	0,003	0,280
CURB-65	<0,001	0,400

Hastalarımızın 23'ü (%20.7) aspirasyon pnömonisi olarak yatırılmış ve takip edilmişti. Aspirasyon pnömonisi ile mortalite arasında değerlendirme yapıldığında, aspirasyon anamnezi ile mortalite arasında ($p=0,003$; $r=0,280$) istatistiksel açıdan anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların CURB-65 skorları mortalite ile değerlendirildiğinde, CURB-65 skorları ile mortalite arasında ($p<0,001$; $r=0,400$) istatistiksel açıdan anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

Tablo 11: Komorbiditeler ile mortalitenin korelasyonu

Komorbiditeler	Mortalite	
	p	r
Nörolojik hastalık	0,013	0,235
KBY	0,490	0,066
KOAH	0,70	-0,173
DM	0,429	-0,076
KKY	0,822	0,022

Komorbid durumlara sahip olan hastalarımız [nörolojik hastalık 36(%32.4), KKY 15(%13.5), DM, 13 (%11.7), KBY 16(%14.4)] komorbid durumlarının mortaliteye etkisi açısından değerlendirildiğinde; nörolojik hastalıklar açısından ($p=0,013$; $r=0,235$) istatistiksel açıdan anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Enfeksiyonların erken tanınması açısından ve antibiyotik kararının doğru verilebilmesinde laboratuvar parametreleri çok önemli yer tutmaktadır. Ayrıca enfeksiyona ait laboratuvar parameterelerine sahip olunması, direnç gelişmesini önlemek açısından şüpheli durumlarda antibiyotik tedavi kararında, ve tedavi takibinde yol göstericidir. Enfeksiyonlar konusunda verilecek kararlar günümüzde klinisyenler için hala ciddi bir sorun teşkil etmektedir. Bu nedenle, bakteriyel enfeksiyonlara özgü belirteçlerin kullanılması tanı ve takipte oldukça yararlıdır (56).

Hastaneye yatış sonrası tedaviye yanıtı izlenen hastalarda özellikle sepsisli bebeklerde olmak üzere prokalsitoninin iyi bir göstere olduğu ortaya konmuştur. PCT ve CRP artışı ile bakteriyel enfeksiyon arasında genel olarak bir korelasyon olsa da, lokal enfeksiyon (üriner yol gibi) veya bazı ağır sepsis vakalarında prokalsitoninin yanıtının negatif sonuçlar verebileceği akılda tutulmalıdır. PCT nin özellikle sepsiste duyarlılığının çok yüksek olduğu belirtilmiştir (57).

Bakteriyel enfeksiyon göstergesi olarak kullanılan PCT ve CRP düzeyleri organ disfonksiyonu ve enfeksiyonun şiddeti ile ilişkili olarak da klinik gözlemlerde kullanılabilir. Bu iki belirteç için farklı duyarlılık ve kinetik oluştuğu için klinik kullanımda bunlar göz önünde bulundurulmalıdır (58).

Bizim çalışmamızda PCT ve CRP nin birbiriyle korelasyonu ($p<0,001$; $r=0,502$) istatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte, PCT ile mortalite ($p<0,001$; $r=0,334$) ve CRP ile mortalite ($p<0,001$; $r=0,427$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu. Ve PCT hastanede kalış süresi ($p=0,036$; $r=0,199$) ile de istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyona sahipti. Bizim çalışmamızda CRP ile hastanede kalış süresi arasında ($p=0,288$; $r=0,102$) anlamlı korelasyon izlenmedi.

CRP ve PCT değerlerinin birbirileriyle ve mortalite ile gösterdikleri korelasyon ve CRP için bir korelasyon saptanmamış olsa da PCT ile hastane yatış arasında saptamış olduğumuz korelasyon nedeniyle pnömoni hastalarında her ikisinin de kullanımının tanı ve tedavi için faydalı olabileceği düşünülmüştür.

Ayrıca CRP ve PCT seviyeleri antimikrobiyal tedavi kararını vermede yönlendirici olabilir (59).

Bizim çalışmamıza dahil edilen hastalarımızda NLO ile PCT($p<0,001$; $r=0,334$;) ve NLO ile CRP ($p<0,001$; $r=0,427$) arasında korelasyon gözlemlendi. Ayrıca NLO ile mortalite ($p=0,013$; $r=0,235$) ve hastanede kalış süresi ile ($p=0,030$; $r=0,206$) istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyona sahipti. Bu nedenle NLO'nun pnömoni hastalarında faydalı bir inflamatuvar belirteç olarak düşünülmüştür.

Hastalarımızın yaş ortalaması 72.08 ± 16.12 idi. Yaşları ile mortalite arasında değerlendirme yapıldığında, yaş ile mortalite arasında ($p= 0,10$; $r=0,244$) istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon izlenmedi. Ancak hastalarımız yaşlarına göre gruplandırıldığında 65 yaş altında 27 hastamız vardı. 65-74 yaş arasında 23 hastamız vardı. 75 yaş ve üzerinde hasta sayımız 61 idi. Yaş gruplarına göre mortalite incelendiğinde 65 yaş altında 4(%14.8), 65-74 yaş aralığında 3(%13), 75 yaş ve üzerinde 20(%32.7) hastamız mortalite ile sonuçlandı. Yaş ile birlikte hastalarda artan oranda komorbidite saptandı. Ve ileri hasta gruplarında pnömoninin daha şiddetli olduğu ve daha fazla mortaliteye neden olduğu düşünüldü.

TGP olgularının %58-89'unda bir veya daha fazla sayıda altta yatan KOAH, kardiyovasküler hastalık, nörolojik hastalık, DM, alkolizm gibi kronik hastalık bulunduğu bildirilmiştir.Yapılan çalışmalarda KOAH, kardiyovasküler hastalıklar, nörolojik hastalıklar ve DM sırasıyla %13-53, %6-30, %5-24, %5-16 oranlarında görülebildiği bildirilmiştir (60). Ülkemizden Bircan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada en sık KOAH(%23.7), DM (%17.2) ve KKY (%15.1) olmak üzere 41 (%44.1) olguda eşlik eden hastalık saptanmıştır(61). Fukuyama ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, en sık kronik solunum yolu hastalıkları (%39.6), daha sonra kalp hastalıkları (%25) ve serebrovasküler hastalıklar (%23,8) saptanmıştır (62). Yandiola ve arkadaşlarının çalışmasında ise en sık sırasıyla KOAH, konjestif kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar tespit edilmiştir (63). Köksal ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli çalışmada, yatarak veya ayaktan takip edilen 218 hastanın altta yatan hastalıkları değerlendirilmiş, %42.7'sinde KOAH birlikteliği saptanmıştır. Bunu sırasıyla hipertansiyon (%29.8), KKY (%9.6) ve DM (%8.7) izlemiştir (26). Aynı şekilde yatarak veya ayaktan takip edilen başka bir çalışmada 67 olgu değerlendirilmiş, eşlik eden hastalık oranı %34 olarak bulunmuştur (64). Doruk ve arkadaşları tarafından yapılan 48 olgunun değerlendirildiği çalışmada ise, en sık eşlik eden hastalık olarak serebrovasküler hastalık (%39.6) görülmüş, takiben KOAH (%35.4), KKY (%25), malignite (%14.6) ve diğer hastalıklar (%14.6) saptanmıştır(65).

Bizim çalışmamızda hastalarımızda sırasıyla nörolojik hastalık 36(%32.4), KBY 16(%14.4), KKY 15(%13.5), DM 13 (%11.7), astım 7 (%6.3), pulmoner emboli 2 (%1.8) mevcuttu. Komorbidite oranlarımızın diğer çalışmalarla genel olarak benzerlik gösterdiği izlendi.

Acil servise başvuran 3181 hastayı içeren bir çalışmada, PSİ ve CURB-65 skorlama sistemleri mortalite tahmini ve düşük mortalite riski olan hastaların belirlenmesi açısından değerlendirilmiş ve başarılı bulunmuşlardır (66). Man ve ark. CURB-65 ile mortalite oranını düşük riskli grupta %3, yüksek riskli grupta %19.50, PSİ ile düşük riskli grupta %2.9, yüksek riskli grupta %22.1 olarak bildirmiştir (67). Shah ve arkadaşları tarafından Hindistan'daki TGP hastalarında yapılan çalışmada PSI ve CURB 65 skorlama sistemlerinin geçerliliği değerlendirilmiş, PSI ve CURB 65'in ölüm olasılığını saptamada eşit sensitivitede olduğu ancak CURB 65'in spesifitesinin PSI'den daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (68).

Bizim çalışmamızda da prokalsitonin değerleri ve CURB-65 değerlendirilmiştir. Mortalite ile prokalsitonin ($p<0,001$; $r=0,334$) ve CURB-65 ($p<0,001$; $r=0,400$) korelasyonu izlenmiş olup çalışmalar ile benzerdir. CURB-65 e göre düşük riskli grupta yer alan 16 (%14.4) hastamızdan mortalite gelişen hastamız olmadı. CURB-65 e göre yüksek riskli grupta yer alan 95 (%85.5) hastamızda mortalite 27 (%28) görülmüştür.

Hastanede gelişen infeksiyonlar mortalite açısından karşılaştırıldığında en sık mortalite nedeni pnömonilerdir. Ülkemizde HGP saptanan olgularda tesbit edilen mortalite oranları %30-87 arasında değişiklik göstermektedir (69-71). Bu oran pnömونيye bağlı mortaliteyi göstermemekle beraber, yapılan bir çalışmada pnömوني gelişmesinin yoğun bakım hastalarında mortalite üzerinde 3 kat artışa neden olduğu tesbit edilmiştir (72).

Dünyada yapılan çalışmalarda ise pnömoninin şiddetine göre mortalitenin %5.1 ile %57.3 arasında olduğu bildirilmektedir. Kothe ve arkadaşlarının çalışmasında 30 günlük mortalite %6.3 olarak bulunmuştur (73). Ülkemizde TGP'lerin morbidite ve mortalitesine ilişkin sağlıklı ve yeterli epidemiyolojik verilerin az sayıda olmasına rağmen mevcut verileri derleyen bir yayında genel mortalite oranı %1-10 arasında bulunmuş, ancak yoğun bakımda izlenen hastalarda bu oranın %52'ye ulaştığı bildirilmiştir (25). 72 hastayı kapsayan bir çalışmada Sever ve arkadaşları tarafından mortalite oranı %10.4 olarak bulunmuştur (74).

Bizim çalışmamızda mortalite oranı 27 (%24.3) olarak izlenmiştir. Çalışmamızda mortalite ile yaş arasında korelasyonu izlenmedi. Ancak ileri yaş gruplarında mortalitenin arttığı gözlemlendiğinden; yaş ortalamasının (72.08 ± 16.12) yüksekliği, ortalama CURB-65 ($3,9 \pm 1.1$) değerlerinin yüksekliği, aspirasyon pnömonili hasta sayısı (23 %20.7) fazlalığı faktörlerine bağlı olarak düşünülmüştür.

Sonuç olarak TGP hastalarında CRP, PCT ve NLO değerlerinin korelasyon gösterdiği gözlemlenmiştir. TGP hastalarında NLO değerlerinin CRP ve PCT yerine enfeksiyon parametresi olarak kullanılabilmesi düşünülmüştür. NLO değerlerinin mortaliteyi öngörmede skorlama sistemleri ile birlikte kullanılabilmesinin uygun olabileceği görülmüştür. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Bates JH, Campbell GD, Barron AL, et al. Microbial etiology of acute pneumonia in hospitalized patients. *Chest* 1992; 101:1005-12.
2. Fang GD, Fine M, Orloff J, et al. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy; 1990, a prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine (Balt)*; 69:307-16.
3. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C: High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993, 341:515-518.
4. Carrol ED, Thomson AP, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents*. 2002 Jul; 20(1):1-9.
5. Marrie TJ, Huang QJ. Epidemiology of community-acquired pneumonia in Edmonton, Alberta: An emergency department- based study. *Can Respir J* 2005; 12: 139-42.
6. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, Kallinen S, Karkola K, Korppi M, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 977-88.
7. Almirall J, Bolibar I, Vidal J, Sauca G, Coll P, Niklasson B, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J* 2000; 15: 757-63.
8. Guest JF, Morris A. Community-acquired pneumonia: the annual cost to the National Health Service in the UK. *Eur Respir J* 1997; 10: 1530-4.
9. Özlü T, Bülbül Y, Ozsu S. [Community-acquired pneumonia based on the Turkish national data]. *Tuberk Toraks* 2007;55(2):191-212. PMID:17602349
10. Küçükardalı Y, Öncül O, Nalbant S, ve ark. Yaşlı popülasyonda toplum kökenli pnömoni olguları. *Geriatri* 2001; 4(2): 59-62.
11. BTS Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001;56 (Suppl IV): 1-64.
12. T.C. Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzısıhha merkezi Başkanlığı Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü ve Başkent üniversitesi Ulusal Hastalık Yüku ve Maliyeti Projesi, 2004 (www.toraks.org.tr)

13. American Thoracic Society. 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; 1730-54, 163:.
14. Wunderink RG, Waterer GW. Community-acquired pneumonia: pathophysiology and host factors with focus on possible new approaches to management of lower respiratory tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 2004; 743-59, 18:.
15. Reynolds HY, Elias JA. Fishman AP: Pulmonary defense mechanisms against infections. In: Fishman AP, eds. *Fishman's pulmonary diseases and disorders*, Vol 1, 4. Ed. New York: Mc Graw Hill; 2008:281-2.
16. Özlü T, Özçelik U, Köksal İ. Solunum Sisteminin İmmünolojik Savunma Mekanizmaları F. Yakar, C. Akdiş; Erişkin ve Çocuklarda Solunum Sistemi Enfeksiyonları Temel Başvuru Kitabı. (Sy 27-35) Nobel Tıp Kitapevi İstanbul 2014
17. Bohte R, van Furth R, van den Broek PJ .Aetiology of community acquired-pneumonia: a prospective study among adults requiring admission to hospital. *Thorax* 1995; 50:543-7.
18. Kaupppinen MT, Herva E, Kujala P, et al. The etiology of community acquired pneumonia among hospitalized patients during a Chlamydia pneumonia epidemic in Finland. *J Infect Dis* 1995;172:1330-5
19. Özlü T, Aysan T, Bülbül Y, Ünsal İ, Çolpan N, Aker Aİ. Son 10 yıl içinde alt solunum yolu patojenlerinin spektrumunda ve bazı antibiyotiklere direnç durumlarındaki değişim. *Solunum Hastalıkları* 1996; 7(3):425-430
20. Özlü T, Bülbül Y, Kaygusuz S, Öztuna F, Yıldırım Z, Köksal İ. Toplum kökenli pnömoni olgularımızda M.pnömoniae, C. pneumonia ve L. pneumophila sıklığı. *Solunum Hastalıkları* 2000;11: 135-139
21. Antela A, Guerrero A, Meseguer M, et al. Community-acquired pneumonia: prospective study of 101 adult immunocompetent patients for 1 year. *Enferm Inec Microbiol Clin* 1993;11:523-30.
22. Macfarlane J. An overview of community acquired pneumonia with lessons learned from British Thoracic Society Study. *Semin Respir Infect* 1994;9:153-65
23. Özlü T, Bülbül Y, Özsu S. Ulusal Verilerle Toplumda gelişen pnömoniler. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2007;55:191-212.

24. Köksal İ, Özlü T, Bayraktar Ö, Yılmaz G, Bülbül Y, Oztuna F, Caylan R, Aydın K, Sucu N; TUCAP Study Group. The etiological agent in adult patients with community acquired lower respiratory tract infections in Turkey. *Tuberk Toraks*. 2010;58(2):119-27.
25. Rotstein C, Evans G, Born A, et al. Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008;19:19-53.
26. Murphy TF, Parameswaran GI. *Moraxella catarrhalis*, a Human Respiratory Tract Pathogen. *Clinical Infectious Diseases* 2009;49:124-31.
27. Ioannidis, J.P. ,M.Worthington, J.K. Griffiths, D.R. Syndman. Spectrum and significance of bacteremia due to *Moraxella catarrhalis*. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 390-7.
28. Cunha BA. Community-acquired pneumonia: reality revisited. *Am J Med* 2000; 436-8, 108.
29. Donowitz GR, Mandell GL. Acute pneumoniae. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 717-43
30. Cosentini R, Tarsia P, Blasi F, Roma E, Allegra L. Community-acquired pneumonia: role of atypical organisms. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001; 56: 527-34.
31. Lieberman D, Lieberman D. Community-acquired pneumonia in the elderly: a practical guide to treatment. *Drugs Aging* 2000; 17:93-105.
32. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure* 1999; 7: 169-177.
33. Tillet WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a nonprotein somatic fraction of the *Pneumococcus*. *J Exp Med* 1930; 52: 561-571.
34. Roberts WL, CDC, AHA. CDC/AHA Workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: laboratory tests available to assess inflammation, performance and standardization: a background paper. *Circulation* 2004; 21: 572-576.

35. Dahler-Eriksen BS, Lassen JF, Petersen PH, Lund ED, Lauritzen T, Brandslund I. Evaluation of a near-patient test for C-reactive protein - in used in daily routine in primary healthcare by use of difference plots. *Clin Chem* 1997; 43: 2064–2075.
36. Coelho LM, Salluh JI, Soares M, et al. Patterns of c-reactive protein RATIO response in severe community-acquired pneumonia: a cohort study. *Crit care* 2012;16(2):R53.doi:10.1186/cc11291
37. Moya F, Nieto A, R-Candela JL. Calcitonin Biosynthesis: evidence for a Precursor. *Eur J Biochem* 1975;55:407-13
38. Monneret G, Laroche B, Bienvenu J. Procalcitonin is not produced by circulating blood cells. *Infection* 1999; 27: 34-5.
39. Bratithwaite SS. Procalcitonin- Marker, or mediator? *Crit Care Med* 1998; 26: 977-8.
40. Bratithwaite SS. Procalcitonin: New insights on regulation and origin. *Crit Care Med* 2000; 28: 586-7.
41. Nijsten MWN, Olinga P, Hauw T, et al. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo in vitro. *Crit Care Med* 2000; 28: 458-61.
42. Becker KL, Nysten ES, Cohen R, Snider RH. Calcitonin: Structure, molecular biology, and actions. *Principles of Bone Biology*. Academic Press Inc.1996;1: 471-4.
43. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006; 34:1996-2003
44. Shehabi Y, Seppelt I. Pro/Con debate: Is procalcitonin useful for guiding antibiotic decision making in critically ill patients?. *Critical Care* 2008, 12: 211 (doi:10.1186/cc6860)
45. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004, 363:600-7.
46. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community acquired pneumonia: a randomised trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006, 174:84-93.

47. Reinhart K, Meisner M. Biomarkers in the critically ill patient: Procalcitonin. *Crit Care Clin* 2011;27:253-63
48. Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, et al. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. No acute effects of aspirin. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:857-63.
49. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—Rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102:5-14.
50. Reichlin T, Socrates T, Egli P, et al. Use of myeloperoxidase for risk stratification in acute heart failure. *Clin Chem* 2010;56:944-51.
51. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;108:1440-5.
52. Mehta J, Dinerman J, Mehta P, et al. Neutrophil function in ischemic heart disease. *Circulation* 1989;79:549-56.
53. Tousoulis D, Antoniadis C, Koumallos N, Stefanadis C. Proinflammatory cytokines in acute coronary syndromes: from bench to bedside. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006;17:225-33
54. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, et al. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008;102:653-7.
55. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, et al. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006; 97:993-6.
56. Simon L, Gauvin F, A mre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39(2): 206-17.
57. Monneret G, Labaune JM, Isaac C, Bienvenu F, Putet G, Bienvenu J. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatr* 1997; 86(2): 209-12.

58. Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuani A, Bellomi D, Sgarbi L. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care* 2004; 8(4): R234-42.
59. Ece F, Kılıçkan L, Aytaç J, İşsever H, Bayındır O. Solunum Yetmezliği ile Yoğun Bakıma Yatırılan KOAH Hastalarında enfeksiyonu Değerlendirmede CRP ve Prokalsitoninin Etkisi. *The Archives of Lung* 2009; 10(1): 13-7.
60. Rabbat A, Huchon GJ. Bacterial pneumonia. In: Albert RK, Spiro SG, Jett JR (eds). *Albert: Clinical Respiratory Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Mosby Inc, 2004; 273-88.
61. Bircan A, Kaya Ö, Gökırmak M, Öztürk Ö, Sahin Ü, Akkaya A. Toplum kökenli pnömonilerin ağırlığının değerlendirilmesinde C-reaktif protein, lökosit sayısı ve eritrosit sedimentasyon hızının yeri *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2006; 54(1): 22-9.
62. Fukuyama H, Ishida, Tachibana H, Nakagawa H, Iwasaku M, Saigusa M, Yoshioka H, Arita M and Hashimoto T. Validation of Scoring Systems for Predicting Severe Community-Acquired Pneumonia. *Intern Med*. 2011;50(18):1917-22. Epub 2011 Sep 15
63. Yandiola PPE, Capelastegui A, Quintana J, Diez R, Gorordo I, Bilbao A, Zalacain R, Menendez R, Torres A, Prospective Comparison of Severity Scores for Predicting Clinically Relevant Outcomes for Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. DOI 10.1378/chest.08-2179. *Chest* 2009;135:1572-1579.
64. Bircan A, Sutcu R, Gokırmak M. Total Antioxidant Capacity and C-Reactive Protein Levels in Patients with Community-Acquired Pneumonia. *Turk J Med Sci* 2008; 38: 537-44.
65. Doruk S, Bulaç S, Sevinç C, Bodur HA, Yılmaz A, Erkorkmaz U, et al. [Severity scores and factors related with mortality in cases with community-acquired pneumonia patients in intensive care unit]. *Tuberk Toraks* 2009; 57: 393-400
66. Aujesky D, Auble TE, Yealy DM, et al. Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2005;118(4):384-92.

67. Man SY, Lee N, Ip M, et al. Prospective comparison of three predictive rules for assessing severity of community acquired pneumonia in Hong Kong. *Thorax* 2007;62(4):348-53.
68. Shah BA, Ahmed W, Dhobi NG, et al. Validity of pneumoni severity index and CURB-65 severity scoring systems in community acquired pneumonia in an Indian Setting. *The Indian Journal of Chest Diseases and Allied Sciences* 2010;52:9-17.
69. Şimşek S, Yurtseven N, Gerçekoğlu H, et al. Ventilator associated pneumonias in a cardiothoracic surgery centre postoperative intensive care unit. *J Hosp Infect* 2001;47:321-4
70. Aybar M, Topeli A. Dahili yoğun bakım ünitesinde ventilatörle ilişkili pnömoni epidemiyolojisi. *Yoğun Bakım Dergisi* 2001;1:41- 6.
71. Sevinç C, Şahbaz S, Uysal U, Kılınç O, et al. Microbiologic spectrum and prognostic factors of hospital-acquired pneumonia cases *Tuberk Toraks*. 2007;55:153-9.
72. Çevik MA, Yılmaz GR, Erdiñ FŞ, ark. Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesinde mortalite ile ilişkili faktörler ve nozokomiyal enfeksiyonla mortalitenin ilişkisi..*Yoğun Bakım Dergisi* 2001;1:47-55.
73. Cazzola M, Centanni S, Blasi F. Have guidelines for the management of community-acquired pneumonia influenced outcomes? *Respir Med* 2003; 97: 205-11
74. Sever F, Kömüs N, Esen N, Gündüz AT, Öktem MA, Çımrın AH. Türkiye’de Toplum Kökenli Pnömoni Etyoloji ve Epidemiyolojisi. *Turk Toraks Derg* 2013; 14: 5-10.