



T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI

**Toplumda Gelişen Pnömoni Olgularında İskemi Modifiye Albumin (İMA)
Düzeyinin Prognostik Önemi**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Melis YAĞDIRAN

ANKARA

2019



T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI

**Toplumda Gelişen Pnömoni Olgularında İskemi Modifiye Albumin (İMA)
Düzeyinin Prognostik Önemi**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Melis YAĞDIRAN

TEZ DANIŞMANI

Uzm. Dr. Ebru Şengül ŞEREF PARLAK

ANKARA

2019

ÖNSÖZ

Göğüs Hastalıkları asistanlık eğitimim boyunca hekimlik ve araştırma konusunda bilgi ve tecrübelerini her daim benimle paylaşan ve bana önderlik eden sayın hocalarım Prof. Dr. Hatice Canan Hasanoğlu ve Prof. Dr. Ayşegül Karalezli'ye; tez konumun belirlenmesi, çalışmanın yürütülmesi, ortaya çıkan sorunların aşılmasında yardımını ve bilimsel katkılarını esirgemeyen, azmi ve çalışkanlığı ile örnek aldığım tez danışmanım Uzm. Dr. Ebru Şengül Şeref Parlak'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bunun yanında uzmanlık öğrenciliğim boyunca birlikte çalıştığım tüm hekim arkadaşlarıma, Göğüs Hastalıkları Servisinde çalışan tüm hemşire ve klinik personeline teşekkür ederim.

Son olarak büyük fedakarlıklar ile beni bugünlere getiren canım annem ve babama; uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmam süresince bana güç veren, sabırlarını esirgemeyen başta biricik eşim Dr. Burak Yağdıran, oğlum Ediz ve tüm aileme minnet duygularımı ifade etmek isterim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. TOPLUMDA GELİŞEN PNÖMONİLER	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Epidemiyoloji:.....	4
2.1.3. Etiyoloji.....	5
2.1.4. Patogenez	8
2.1.5. Patoloji	9
2.1.6. Risk Faktörleri	12
2.1.7. Tanı ve Klinik	14
2.1.8. Klinik Yaklaşım ve Sınıflama:.....	23
2.1.9. Tedavi	28
2.1.10. AŞILAMA:	35
2.2. İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN(İMA).....	36
3.GEREÇ ve YÖNTEM	40
3.1. Çalışma Grubuna Alınma Kriterleri	41
3.2. Kontrol Grubuna Alınma Kriterleri.....	41

3.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	41
3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi	42
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA.....	62
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	67
KAYNAKÇA	68



ÖZET

Toplumda gelişen pnömoni (TGP), sık gözlenmesi, yüksek morbidite ve mortaliteye yol açması ve tedavi maliyetinin yüksek olması sebebi ile önemli bir halk sağlığı sorunudur. Son yıllarda, yeni biyobelirteçlerin kullanılmaya başlanması, yeni moleküler testlerle sonucun hızlı alınması, hem uygun tedavinin erken dönemde başlanabilmesine hem de maliyet açısından kazanç sağlanmasına olanak tanımıştır. Ayrıca prognozun erken ve hızlı belirlenebilmesi ile hasta mortalite ve morbiditesi azaltılabildiği gibi, gereksiz hastane ve yoğun bakım yatışlarının önüne geçilerek maliyet azaltılmıştır. İskemi modifiye albümin son zamanlarda sıkça kullanılan oksidan-antioksidan mekanizması ile ilişkili bir belirteçtir ve özellikle iskemi durumunda artmakla beraber birçok inflamatuvar durumda da arttığı saptanmıştır. Bir oksidatif stress belirteci olan iskemi modifiye albümin (İMA) 'in pnömoni ile ilişkili olduğuna dair literatürde acil serviste az sayıda hasta ile yapılmış bir çalışma dışında, pnömoni ağırlığı ve etiyopatogenezi ile ilişkisine dair kapsamlı bir çalışma mevcut değildir. Biz bu çalışma ile pnömoni olgularında İMA düzeyinin pnömoni ağırlık indeksi, hospitalizasyon kararı ve yoğun bakım gerekliliği ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda; toplumda gelişen pnömoni tanılı 150 hasta ve 150 sağlıklı gönüllünün İMA, hemogram, biyokimya, arter kan gazı, postero-anterior (PA) akciğer grafisi, gereğinde toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) bakılarak karşılaştırıldı. Pnömoni hastalarının özgeçmiş, ek hastalık durumu ve fizik muayene bulguları kaydedildi. Pnömonili hastalar ayaktan tedavi edilenler, servis ve yoğun bakımda yatışlarına göre yatarak tedavi almalarına göre gruplandırıldı. Ayrıca hastalar pnömoni ağırlık indeksine (PSI) göre de değerlendirildi.

Yüz elli TGP tanılı hastanın yaş ortalaması 61.03 ± 1.77 , kontrol grubunun yaş ortalaması ise 58.07 ± 10.69 olarak bulundu. Pnömoni grubunun %38'i (n=57) kadın ve %62'si (n=93) erkek, kontrol grubunun %47,3'ü (n=71) kadın ve %52,7'si (n=79) erkekti (sırasıyla p değerleri; p=0.082, p=0.102). Çalışmamızda pnömoni grubunda İMA ile CRP arasında pozitif yönde zayıf derecede istatistiksel olarak anlamlı derecede korelasyon saptandı (p=0,001). Pnömoni grubu ile kontrol grubu arasında İMA değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulunmadı

($p>0.05$). Ayaktan tedavi edilen hastalarda iskemi modifiye albümin düzeyi, servis ve yoğun bakımda yatan hastalardan daha düşük, serviste yatan hastalarda ise yoğun bakım hastalarından daha düşük düzeyde bulundu ($p=0,001$). Pnömoni ağırlığına göre İMA ortalama değeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). İMA için hastaları ayaktan ve servis veya yoğun bakıma yatanlar olarak iki grupta değerlendirdiğimizde cut-off değeri 77.60 ABSU, sensitivite=%64,9 spesifite=%75.0 pozitif prediktif değeri=%89.2, negatif prediktif değeri=%40.3 olarak saptandı.

Çalışmamızın sonucunda yeni biyolojik belirteçlerden olan İMA'nın pnömoni hastalarının ayaktan veya yatırılarak tedavi edilme kararında ve yatırılacak hastanın servise veya yoğun bakıma yatırılması konusunda karar verilmesinde yararlı olduğu sonucuna varılmıştır. Bununla ilgili yeni yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Toplumda gelişen pnömoni, iskemi modifiye albümin, biyobelirteç, prognoz

ABSTRACT

Community acquired pneumonia, is a major public health problem due to its frequency, leading to high morbidity and mortality, and high cost of treatment. In recent years, the introduction of new biomarkers, rapid results with new molecular tests have enabled both the initiation of appropriate treatment in the early period as well as cost savings. In addition, patient mortality and morbidity can be reduced by determining the prognosis early and quickly, and cost is reduced by preventing unnecessary hospital and intensive care hospitalizations. Ischemia modified albumin is a marker associated with the commonly used oxidant-antioxidant mechanism recently and has been found to increase in many inflammatory states, especially in the case of ischemia. There is no comprehensive study in the literature of its relationship with ischemia-modified albumin (IMA) and the severity and etiopathogenesis of pneumonia except in a small number of patients in the emergency department. In this study, we aimed to investigate the relationship between IMA levels and pneumonia severity index, hospitalization decision and the need for intensive care in pneumonia cases.

In our study; IMA, hemogram, biochemistry, arterial blood gas, postero-anterior (PA) chest X-ray and thorax computed tomography (CT) values of 150 patients who have the diagnosis of community acquired pneumonia (CAP) and 150 healthy volunteers were compared. Background, comorbidities and physical examinations of patients were recorded. Patients with pneumonia were grouped according to their outpatient, hospitalization and intensive care unit admission. In addition, the patients were divided into five groups according to the pneumonia severity index.

The mean age of the 150 patients with CAP was 61.03 ± 1.7 years, and the mean age of the control group was 58.0 ± 10.6 years. 38% (n = 57) of the pneumonia group were female and 62% (n = 93) were male, 47.3% (n = 71) of the control group were female and 52.7% (n = 79) male (respectively p values; p = 0.082, p = 0.102). In our study, there was a positive correlation between IMA and CRP in pneumonia group (p = 0.0001). There was no statistically significant difference between the pneumonia group and control group in terms of IMA values (p>0.05). The level of IMA in

outpatient patients was found to be less than inpatients in service and intensive care unit, while inpatients in service were less than intensive care patients. ($p = 0.001$). There was no statistically significant difference in mean IMA value according to pneumonia severity ($p > 0.05$). When we evaluated the patients in two groups as outpatient and inpatient, the cut-off value was 77.60 ABSU, sensitivity = 64.9% specificity = 75.0% positive predictive value = 89.2%, negative predictive value = 40.3%.

As a conclusion IMA which is the new biomarker, is useful in decision whether a pneumonia patient should be treated ambulatory or hospitalized, also whether the patient should be admitted to the service or intensive care. More extensive studies are needed on this subject.

Key words: Community-acquired pneumonia, ischemia-modified albumin, biomarker, prognosis

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Normal insan serum albüminin biyokimyasal yapısı (Çetinkaya, 2006)	38
Şekil 2. Pnömoni grubunda ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı.....	43
Şekil 3. Pnömoni grubu ve kontrol grubunda İMA, CRP ortalama değerleri....	46
Şekil 4. Pnömoni ağırlığına göre İMA ve CRP ortalama değerleri	47
Şekil 5. Pnömoni grubunda İMA ile CRP ilişkisi.....	48
Şekil 6. Pnömoni ağırlığına göre cinsiyet dağılımı (%).....	49
Şekil 7. Pnömoni ağırlığına göre komorbidite varlığı (%).....	50
Şekil 8. Pnömoni ağırlığına göre radyolojik tutulum (%).....	51
Şekil 9. Pnömoni grubunda cinsiyet dağılımı (%).....	52
Şekil 10. Pnömoni olgularında İMA değerlerinin dağılımı	54
Şekil 11. Gruplar arasında İMA düzeylerinin dağılımı.....	55
Şekil 12. Toplum kökenli pnömoni ile İMA ilişkisini gösteren ROC eğrisi	56
Şekil 13. Pnömoni olgularında İMA ile CRP ortalama değerlerinin dağılımı....	57
Şekil 14. Pnömoni grubunda komorbidite varlığı (%).....	59
Şekil 15. Pnömoni grubunda radyolojik tutulum (%).....	60
Şekil 16. Pnömoni grubunda radyolojik tutulumu göre İMA ortalama değerlerinin dağılımı	61

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Pnömonide bazı ajanlara yatkınlık hazırlayan durumlar (Arnold FW, 2013)	7
Tablo 2. Akciğer savunma mekanizmaları (Mandell GL, 2010).....	9
Tablo 3. TGP’de spesifik patojenler ile ilişkili risk faktörleri (Sullivan RJ, 1972)	13
Tablo 4. Serum prokalsitonin seviyelerine göre tedavi yaklaşımı (Duru, 2014)	22
Tablo 5. CURB-65 skorlaması.	24
Tablo 6. PSI puanlama sistemi	26
Tablo 7. A-DROP indeksi.	27
Tablo 8. SOAR skorlama sistemi.	28
Tablo 9. TGP tedavisinde dikkate alınması gereken değiştirici faktörler.	29
Tablo 10. TGP’de yoğun bakıma yatırılma kriterleri	29
Tablo 11. TGP’de etkenlerin gruplara göre dağılımı	31
Tablo 12. TGP’de ampirik tedavi	32
Tablo 13. Anti-pseudomonal etkili beta-laktamlar	33
Tablo 14. Pnömonide yetersiz tedavi nedenleri.....	33
Tablo 15. Parenteral tedaviden oral tedaviye geçiş koşulları	34
Tablo 16. Ardışık tedavide kullanılabilircek antibiyotikler	34
Tablo 17. Pnömoni grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılması.....	45
Tablo 18. Pnömoni grubunda İMA ile diğer ölçümler arasındaki ilişki.....	46
Tablo 19. Pnömoni olgularının demografik verileri ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	53

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACB:	Albumin Kobalt Bağlama Testi
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ATP:	Adenozin Trifosfat
BUN:	Kan Üre Azotu
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
BTS:	British Thoracic Society
CAP:	Community acquired pneumonia
CRP:	C Reaktif Protein
DALY:	Disability-Adjusted Life Year
DM:	Diabetes Mellitus
ERS:	European Respiratory Society
FDA:	Food and Drug Administration
HIV:	Human Immunodeficiency Virus İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
İMA:	İskemi Modifiye Albümin
KKY:	Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH:	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KPA:	Konjuge Pnömonok Aşısı
PSI:	Pneumonia Severity Index Pnömoni Ağırlık İndeksi
PORT:	Patient Outcomes Resaerch Team
PPA:	Polisakkarit Pnömoni Aşısı
PA:	Postero-Anterior

PNL:	Polimorfonükleer Lökosit
PCT:	Prokalsitonin
SVO:	Serebrovasküler Olay
SPSS:	Statistical Package for the Social Sciences
TGP:	Toplumda Gelişen Pnömoni
TTD:	Türk Toraks Derneği
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi
YLL:	Years of Life Lost
YBÜ:	Yoğun Bakım Ünitesi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Pnömoniler, tüm dünyada hekim başvurularının, tedavi giderlerinin, iş-okul günü kayıplarının ve ölümlerin önemli bir kısmından sorumludur. (Özlu T B. Y., 2007). Enfeksiyon kaynaklı en yaygın ölüm nedenidir. Avrupa'da yıllık pnömoni insidansı %0,5-1,1 olarak bildirilmekte ve yaşla birlikte artmaktadır. (Welte T, 2004) (Türkiye İstatistik Kurumu, 2004)

Tıptaki büyük ilerlemelere bağı olarak antibiyotiklerin yaygın kullanılması ve etkin bağışıklama ile enfeksiyon hastalıklarından ölümler giderek azalmakta iken, TGP (Toplumda gelişen pnömoniler) halen yüksek morbidite ve mortalite sebebidir. Ülkemizde alt solunum yolu enfeksiyonları, ölüm nedenleri arasında %4,2 ile 5. sırada yer almaktadır (Almirall J B. I., 2000).

Akciğerler lokalizasyonu nedeni ile birçok toksik, iritan, enfeksiyöz ajana maruz kalmaktadır. Mikroorganizmaların vücuda girmesi sonucu oluşan enfeksiyon durumunda serbest radikal üretiminde önemli bir artış olmaktadır (Meram İ, 2002). Oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengesizlik, oksidatif stress olarak tanımlanır ve çeşitli solunum yolu hastalıklarıyla ilişkilendirilmiştir. Astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ) ve bronşiektazinin oksidatif stres ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Repine JE, 1997), (Horvath I, 1998). Pnömoni olgularında hastalık ağırlığının öngörülmesi ve tedavi takibi için kullanılan birkaç inflamatuvar biyolojik belirteç vardır (Cemek M, 2006). Aynı zamanda olguların yatarak tedavisi kararının verilmesinde, hekime yardımcı olması için bazı objektif kriterler tanımlanmıştır. Bu konuda en sık kullanılan indeks pnömoni ağırlık indeksidir (PSI). Pnömonili bir hastada doğru ampirik antibiyotiğin seçimi ve hastalığın ağırlığı PSI'ne göre belirlenmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımladığı gibi, bir biyobelirteç “vücutta ölçülebilen ve hastalığın insidansını veya sonucunu etkileyen veya tahmin eden herhangi bir madde, yapı veya süreçtir”. (Kaziani K, 2017) Çeşitli araştırmalar, kolay ve güvenilir bir şekilde ölçülebilen, yüksek duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değere sahip olacak ve pnömonili hastaların yönetiminde yarar gösterecek bir biyobelirteç

veya biyobelirteç grubunu tanımlamaya çalışmıştır. Biyomarkerlar tanıya yardımcı olmak, antibiyotik tedavisine başlamak için karar vermek, tedavi süresini ve prognozu belirlemek için kullanılmıştır. CRP (C reaktif protein), prokalsitonin, laktat, beyaz küre sayısı gibi bazı biyobelirteçler diğerlerine kıyasla daha fazla kabul görmüştür.

Pnömoni hastalarının yönetiminde çeşitli biyobelirteçlerin kullanılması, hastaneye yatırılması gereken, yoğun bakım ünitesinde bakılması gereken hastaları tanımlamaya yardımcı olabilir. Şu anda, kendi başına bir pnömoni teşhisi koyacak bir biyobelirteç yoktur. Gelecekte daha duyarlı ve spesifik biyobelirteçler bulunduğu ve biyobelirteçlerin kullanımıyla daha fazla deneyim elde edildiğinde, pnömoninin tanı, prognoz ve tedavisinde biyobelirteçler için genişletilmiş bir kullanım olabilir (Sarah Sungurlu, 2018).

İskemi modifiye albümin (İMA), yeni araştırılan kardiyak belirteçler arasından FDA (U.S. Food and Drug Administration) onayı alan bir testtir (Wudkowska A, 2010). Testin prensibi iskemi, hipoksi asidoz sırasında oluşan oksidatif serbest radikallerin albüminde kimyasal değişikliklere yol açarak, albüminin kobalt bağlama kapasitesini düşürmesine dayanır. Bu yeni albümin molekülü de iskemi ile modifiye olmuş albümin olarak adlandırılır ve spektrofotometrik olarak albümin kobalt bağlama testi (ACB) ile ölçülür. (Piwowar A, 2008), (DC., 2009)

Kobalt bağlama yeteneğini kaybetmiş bu yeni albümin molekülünün oluşumu, iskeminin en erken belirteçlerindedir (Aran T, 2012). Yeni çalışmalar kardiyak iskemi belirteci olarak ön plana çıkan İMA'nın farklı patolojilerde de artabileceğini göstermektedir (Ma SG, 2011) (Mastella AK, 2009) (Lippi G, 2009). İMA yalnızca miyokart değil diğer organları etkileyen farklı iskemi modellerinde de yüksek oksidatif strese bağlı oluşmaktadır (Sbarouni E G. P., 2011). Serum İMA düzeyi kardiyak dışı iskemi görülen hastalıklar, pulmoner emboli, kardiyopulmoner resüsitasyon, son dönem böbrek hastalıkları, serebrovasküler iskemi, akut mezenterik iskemi, sistemik skleroz, artroskopik diz cerrahisi, egzersiz sonrası iskelet kası iskemisi, diabetes mellitus (DM), karaciğer hastalıkları, bazı kanserler, enfeksiyon ve periferik damar hastalıklarında artar (Piwowar A, 2008) (Sbarouni E G. P., 2011).

Oksidatif stresle her an karşı karşıya kaldığımız günümüz koşullarında pnömoni ve oksidatif stress ilişkisini değerlendiren yeterli çalışma mevcut değildir. Bir

oksidatif stress belirteci olan İMA'nın pnömoni ile ilişkili olduğuna dair literatürde acil serviste yapılmış bir çalışma mevcut olup pnömoni ağırlığı ve etiyopatogenezi ile ilişkisine dair kapsamlı bir çalışma mevcut değildir.

Bu çalışmanın amacı; iskemi durumunda ortaya çıkan ve son yıllarda yeni bir iskemi belirteci olarak kullanılan iskemi modifiye albümin düzeyinin pnömoni etiyopatogenizindeki rolünü araştırmak ve pnömoni ağırlığı ile ilişkisini değerlendirmektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. TOPLUMDA GELİŞEN PNÖMONİLER

2.1.1. Tanım

Pnömoni terminal bronşiyol distalindeki akciğer parankiminin akut enfeksiyonu ve inflamasyonudur. Akut olarak başlayan öksürük, akciğer grafisinde fokal akciğer bulgularının eşlik etmesi, dört günden fazla süren ateş, dispne ve/veya takipnenin bulunduğu başka nedenlerle açıklanamayan hastalık olarak da tanımlanabilir. Enflamasyon büyük oranda bakteri, virüs ve mantar gibi mikroorganizmalar, enfeksiyon dışında ise asit-alkali madde inhalasyonu, radyasyon gibi fiziksel nedenler ve aşırı duyarlılık reaksiyonları tarafından ortaya çıkabilir ve pnömonitis olarak adlandırılır.

2.1.2. Epidemiyoloji:

Dünyada tüm yaş gruplarında sık görülen, mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'n de yılda 5,6 milyon kişiye TGP (Toplumda gelişen pnömoni) tanısı konulduğu ve 1,1 milyon kişinin TGP nedeni ile hastane yattığı saptanmıştır. TGP ABD'de tüm ölüm nedenleri arasında altıncı sırada, enfeksiyonlara bağlı ölümler arasında ise birinci sırada yer almaktadır (Pinner RW, 1996). Genellikle erişkinlerde yıllık insidansının %5-11 olduğu, yaklaşık %38'inin 65 yaş üzerindeki kişilerde görüldüğü, mortalitenin ise yaşla arttığı bildirilmiştir. Toplumda Gelişen Pnömoniler günümüzdeki birçok enfeksiyon hastalığının aksine halen yüksek morbidite ve mortalite nedenidir. TGP, erken ölümler ve sakatlık nedeniyle yaşamdan kaybolan yılların toplamı (DALY: disability adjusted life year) bakımından 5. Sırada; erken mortaliteye bağlı kaybedilen yaşam yılları (YLL) açısından %6,7 ile 4.sıradadır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2004). Sağlık bakanlığı 2004 verilerine göre bir yıllık sürede hastanede pnömoniden ölümlerin oranının %1,8 olduğu ve pnömoni olgularının %1.5'inin fatal seyrettiği bildirilmiştir (www.tuik.gov.tr). Pnömoni mortalitesinin, hastalığın ağırlığı ile değişerek %1 -60 arasında olduğu, özellikle yatarak tedavi edilen hastalarda mortalitenin daha yüksek (%10,3-60) olduğu ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda ortaya konulmuştur (Özlu T B. Y., 2007).

2.1.3. Etiyoloji

Toplumda gelişen pnömonilerde büyük oranda etken saptanamamaktadır. Mikrobiyal etiyojoloji hastanın yaşı, komorbid hastalıkları, risk faktörleri gibi etkenler ile değişiklik göstermektedir. Bilindiği gibi, bu hastalarda tedaviye sıklıkla ampirik olarak başlanmaktadır. Uygun ampirik tedavi için ise etiyojolojik ajanın doğru tahmin edilmesi önemlidir. Ülkemizde TGP olgularında etiyojolojik ajan izolasyonu oranları %21-77.8 arasındadır. Fakat, sadece standart bakteriyolojik yöntemler kullanıldığında etken saptama oranları bu rakamların altına iner ve %21-32.4'lerde izlenir (Özlu T B. Y., 2007). Ayaktan takip edilen TGP' de etkenlerin yaklaşık %30 'undan virüsler, %45'inden atipik pnömoni etkenleri ve %25'inden diğer bakteriler sorumlu tutulmaktadır. Hospitalize edilen hastalarda ise %60 kadarında bakteriyel etken söz konusudur (Bohte R, 1995) (Kaupppinen MT, 1995) (Özlu T A. T., 1996). Majör etken *S. Pneumonia* olup hastaların %27-55'inde saptanmaktadır. Olguların yaklaşık %25'inden *Mycoplasma pneumonia*, *Chlamydia pneumonia*, *Legionella pneumonia* gibi atipik etkenler sorumludur (Özlu T A. T., 1996). Yaklaşık %2-8'inde *Haemophilus influenza* etken patojendir (Antela A1, 1993), (Macfarlane, 1994). *S. aureus* enfeksiyonu için influenza, Enterobactericea ailesi için kronik oral steroid kullanımı, bronkopulmoner hastalık, alkolizm ve sık antibiyotik tedavisi alan spesifik hasta grubu için etken patojendir. Metisilin rezistan *S. aureus* bakımevi hastalarında ciddi pnömoni nedenleri arasındadır (Johnston, 1994). Alkol ve ilaç doz aşımına bağlı bilinç kaybı öyküsü olanlarda, özofageal motilite bozukluğu olanlarda, klasik plöropulmoner aspirasyon sendromu olanlarda, konkominant gingiva hastalığı olanlarda anaerob bakteriler de etiyojolojide önemli paya sahiptir (Mandell LA, America, & Society., 2007). Bazı olgu serilerinde %48'e varan oranda karma enfeksiyon saptanmıştır (Mayer KH, 1993). Legionella türlerinin sebep olduğu TGP'lerin yaklaşık %2'sinden sorumlu olsalar da hospitalizasyon ve yoğun bakım ihtiyacı olan olgularda daha sık saptanmaktadır (El-Solh AA S. P., 2001). Atipik pnömonilerde farklı atipik etkenler aynı anda saptanabileceği gibi aynı etkenin farklı suşları da aynı anda etken patojen olabilmektedir (Devouassoux G, 1994). Tüberküloz epidemiyolojik çalışmalarda sıklıkla etken olarak kabul edilmese de ayaktan başvuran hastalarda göz önünde bulundurulup tüberküloz açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Bakımevinde kalan, alkolik, evsiz, uyuşturucu bağımlısı, HIV virüsü

ile enfekte olan hastalarda tüberküloz prevalansı yüksek olduğu için özellikle bu hasta gruplarında tüberkülozun etken olduğu TGP olguları daha fazla saptanmaktadır (Chan CH, 1992).

Ülkemizde rutin tanı yöntemlerinin kullanıldığı retrospektif çalışmalar incelendiğinde TGP'lerde etiyolojik ajan saptama oranı %22-35,8 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmalarda daha çok hastanede ve yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalar incelenmiştir. Bu çalışmalara göre *S. pneumoniae*, enterik gram-negatif bakteriler (EGNB), streptokoklar, *S.aureus*, *H.influenza*, *P.aeruginosa*, *M.pneumoniae* ve *C.pneumonia* ülkemizde TGP'den sorumlu en sık patojenler olarak dikkati çekmektedir (Özlu T B. Y., 2007).

TGP'de etkenlerin dağılımı ve sıklığı, hasta grubunun predispozisyon durumlarına göre farklılık göstermektedir (tablo 1). TGP ile başvuran hastada predispozisyon yaratan durum varlığı araştırılıp, varsa olası patojenler dikkate alınır. Belirlenen etiyolojik ajan spektrumuna göre ampirik tedavi belirlenir.

Tablo 1. Pnömonide bazı ajanlara yatkınlık hazırlayan durumlar (Arnold FW, 2013)

<p>Gram Negatif Enterik Bakteriler</p> <p>Bakım evinde yaşamak</p> <p>Yakın geçmişte antibiyotik kullanımı</p> <p>Eşlik eden kardiyopulmoner hastalık</p> <p>Birden fazla eşlik eden hastalık</p>
<p><i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p>Yapısal Akciğer Hastalığı (Bronşiektazi, Kistik Fibrozis, Ağır KOAH)</p> <p>Kortikosteroid tedavisi (prednizolon> 10mg/gün)</p> <p>Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi (son bir ayda 7 günden daha uzun)</p> <p>Malnütrisyon</p>
<p>Anaerob bakteriler</p> <p>Periodental hastalık, kötü ağız hijyeni</p> <p>Aspirasyon kuşkusu</p> <p>IV madde bağımlılığı</p> <p>Tıkayıcı bronş patolojileri</p>
<p><i>Haemophilus influenzae</i></p> <p>Sigara kullanımı öyküsü</p> <p>KOAH</p>
<p><i>Staphylococcus aureus</i></p> <p>Bakım evinde yaşamak</p> <p>Yakın zamanda grip geçirmiş olmak</p> <p>IV madde bağımlılığı</p>
<p><i>Legionella pneumophila</i></p> <p>İleri yaş, malignite, KOAH, kortikosteroid tedavisi</p> <p>Yakın zamanda konaklamalı seyahat, otel, ofis ortamında kalma</p> <p>Ev, su tesisatında değişiklik, Sigara kullanım öyküsü</p>

2.1.4. Patogenez

Solunum yollarındaki savunma mekanizmalarında bir bozukluk ve/veya bu mekanizmaların başa çıkabileceğinden fazla veya virülan mikroorganizmaların yerleşmesi ile pnömoni ortaya çıkar (Özlu & Bülbül, 2014). Pnömoniyeye sebep olan ajanların akciğere ulaşması, özellikle uyku sırasında, orofaringeal floradaki mikroorganizmaların (pnömonokoklar, Gram negatif enterik basiller gibi) mikroaspirasyonları ile olmaktadır. Bu sebeple, pnömoni etiolojisinde konakçının orofaringeal florası çok büyük bir öneme sahiptir. Bu mikroaspirasyonlar sonucu alt solunum yollarına yerleşmiş olan mikroorganizmalar, sistemik immunité ve lokal savunma mekanizmaları tarafından alt edilemez ise alt solunum yollarına tutunarak (aderans) önce kolonize olur ve sonrasında enfeksiyon ve hastalık tablosu ortaya çıkartır. Mikoplazma, tüberküloz basili, influenza, mantar sporları gibi havada asılı kalabilen bazı mikroorganizmalar ise doğrudan inhalasyonla (damlacık enfeksiyonu) akciğere yerleşip enfeksiyon oluşturabilirler. Reflekslerin baskılandığı nöromusküler hastalıklar, alkolik, debil, anestezi etkisinde, komadaki hastalarda makroaspirasyonlara bağı pnömoniler, gebeler ve alkoliklerde Mendelsen Sendromu oluşabilir.

Enfeksiyon oluşturan mikroorganizmalar trekeobronşiyal yol dışında, daha az sıklıkla görülen akciğer dışındaki bir enfeksiyon odağından bakteriyemi veya septik emboli yoluyla akciğere enfeksiyon oluşturan odağına taşınması ile veya komşu organlardaki enfeksiyonların transdiyafragmatik geçiş yolu ile lokal invazyon ile veya bazen bronkoskopi, transtorasik aspirasyon biyopsileri, torakoskopi, torakotomi gibi invaziv işlemler sırasında iatrojenik olarak akciğere yayılabilir. Pulmoner enfeksiyon bakteriyemi yoluyla oluşmuşsa akciğerde tipik olarak 1-5 mm çaplı nodüller ile karakterize miliyer hastalık tablosu oluşturur. Bu durum daha çok tüberküloz ve fungal enfeksiyonlarda görülür. Septik emboli olgularında daha az sayıda nodül mevcuttur, buna pulmoner arteriyal trombüs nedeniyle hemoraji, enfarkt ve daha az oranda iyi sınırlı ve kama şeklinde bir odak eşlik edebilir (Özlu & Bülbül, 2014).

Tablo 2. Akciğer savunma mekanizmaları (Mandell GL, 2010)

Lokalizasyon	Konak Savunma Mekanizması
Nazofarenks	Burun kılları Üst hava yolları anatomisi Mukosilyer yapı IgA sekresyonu
Orofarenks	Orofarengeal sekresyon Epitel hücre değişimi Kompleman ürünler
Trakea, Bronş	Öksürük Epiglottik refleks Keskin yapılı bronş havayolu Mukosilyer yapı İmmünglobulinler (IgG, IgM, IgA) Hava yolu sekresyonları

2.1.5. Patoloji

Alt solunum yollarına ulaşan bir enfeksiyon ajanı sadece bronşları etkilemesi durumunda bronşit (akut bronşit, bronşiolit, KOAH akut alevlenmesi) akciğer parankimi ve alveolleri etkilemesi durumunda pnömoni ortaya çıkmaktadır.

Pnömoni de enfeksiyon oluşturan mikroorganizma alveollere ulaşır çoğalması, komşu alveollere yayılması ile başlayan ve hastalığın iyileşmesi ile son bulan lobar pnömonilerde dört farklı evre tanımlanmıştır. İlk evre, alveollere ulaşan bakterinin hızla çoğalması ile gelişen vasküler dilatasyon ve aşırı eksudasyon sonucu ortaya çıkan konjesyon aşamasıdır. İkinci evre kırmızı hepatizasyon evresidir ki bu evrede alveoler boşlukta artan polimorfonükleer lökositlerden zengin iltihabi hücre infiltrasyonu ve geçirgenliği artmış damarlardan ortaya çıkan fibrin ve eritrositler ortama geçer bu görünüm karaciğere benzetilir. Hasarlı alandaki lökosit ve eritrositlerin parçalanması ve fibrin birikimi ile karakterize evre gri hepatizasyon evresidir. Son evre ise alveoler boşlukta eksuda ve enflamatuar hücrelerin temizlenmesi aşaması olan rezolüsyon

evresi ile pnömoni iyileşir. Komplikasyonlar ile seyretmesi durumunda ise bu komplikasyonlara ait patolojik değişiklikler izlenir (Tel, 1992).

Anatomik olarak ise pnömoniler lobar (nonsegmenter alveoler) pnömoni, lobüler (bronkopnömoni) veya intersitisyel pnömoni şeklinde sınıflandırılır. Bu sınıflamadan yola çıkılarak etken mikroorganizmalar tanınabilir ve uygun klinik şartlarda bu ayrımın yapılması kullanışlıdır. Örneğin: non-segmental alveoler pnömoniler (lobar pnömoni) başta *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* gibi etkenler olmak üzere genellikle bakteriyel orjinlidir. Viruslar *M. Pneumoniae* ve *Pneumocystis jirovici* (*P.carini*) ise alveoler boşlukta değil özellikle intersitisyel aralıkta enflamasyona yol açarak intersitisyel pnömonilere neden olur (Wollschlager CM, 1987). *Staphylococcus aureus* ve gram negatif bakteri pnömonileri ise birden fazla lobda, yamasal tarzda tutulum ile seyreden bronkopnömoniye sebep olur. Bu anatomik lokalizasyona dayanarak, radyolojik ve mikrobiyolojik bulguların ilişkisi düz radyografilere göre yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografilerde (YRBT) çok daha iyi yapılır (D.L.Janzen, 1993), (Tanaka N M. T., 1996)

Nonsegmenter alveoler pnömoni: intraalveoler sıvının asinüsler arası taşınması ile enfeksiyon taşınır bu nedenle enfeksiyon lokalize kalmaz bütün çevre parankime ve plevraya yayılır. Konsolidasyon segmental sınırları aşar ve interlobar fissüre kadar ulaşır. Nadiren tüm lobu tutar bundan dolayı nonsegmenter alveoler pnömoni denir. Hava bronkogramları konsolidasyon içindeki büyük bronşların patent kalması ile ortaya çıkar (Barnes DJ, 1988)

Bronkopnömonide ise intraalveoler ödemden çok hızlı bir şekilde oluşan polimorfonükleer lökosit eksudasyonu söz konusudur. Nötrofiller mikroorganizmaların yayılımını sınırlandırır bu sebeple hastalık odaklar halinde yamalı infiltrasyonlar şeklinde görülür. Bazı yerlerde bu odaklar birleşir. Mikrobiyal toksinler yanında nötrofil enzimlerinin de etkisiyle doku destrüksiyonu ve buna bağlı olarak apse, pnömosel ve pulmoner gangren gibi değişik komplikasyonlar gelişebilir.

Alveoler pnömonide alveoler yapı korunur, doku destrüksiyonu pek görülmezken daha virülan organizmalar ile gelişen bronkopnömoni de ise iyileşirken doku destrüksiyonu görülür. Eğer erken evrede kontrol altına alınmaz ve kronikleşir ise

organize olur bronş ve alveollerde fibroblastik odak şeklinde (organize pnömoni) görülür ve akciğer dokusunun yerini fibröz doku alır.

İntersitsiyel pnömoninin iki ana formu vardır. İlki genel olarak alveoler septanın lenfositik infiltrasyonu ile ortaya çıkan, sinsi ve uzun sürelidir. Belirgin alveoler hasar yoktur. İkincisi diffüz alveoler hasar ile karakterize hızlı progrese olan virülan bir hastalıktır. Alveolo-kapiller membran hasarı vardır, histolojik olarak ödeme bağlı intersitsiyel kalınlaşma, kapiller konjesyon ve enflamatuar hücre infiltrasyonu; tip II hücre hiperplazisi ve alveoler boşluklarda proteinokazeöz eksuda ile karakterizedir. Alveollerde ve respiratuar bronşiolerde eksuda, tipik olarak konsantre ve düzleşmiş olarak görülür (hyalin membranlar) (Fraser, 2006).

Pnömoninin bir komplikasyonu olarak pulmoner apse gelişebilir ve en sık da anaerobik bakteriler tarafından meydana gelir. En sık öz bakım eksikliği olan yaşlı, düşkün, oral hijyeni kötü, aspirasyon için predispozan durumu olan hastalarda görülür. Bu hastalarda ateş sık görülür. Semptomlar siliktir. Sık görülen ajanlar *S.aureus* ve *P.aeruginosa*'dır. Pulmoner apse de erken dönemde hemoptizi görülebilir ve oldukça mortal seyreder (Philpott NJ, 1993). Büyük apselerin bronşa açılması ile nekrotik materyal boşalıp kavite ortaya çıkabilir.

Daha nadir bir pnömoni komplikasyonu olarak ortaya çıkabilen pulmoner gangren ise apse kavitesinde nekrotik doku artıklarının birikmesi ile oluşur. Bakteriyel toksinlerin direkt etkisi veya komşu pulmoner damarların trombozuna sekonder iskemi ile ilişkili olabilir (Reich, 1993).

Nekrotik parankimin drenasyonundan sonra havayolu duvarı tarafından check-valf mekanizması şeklinde obstrüksiyon meydana gelebilir. İnspirasyon sırasında içeriye giren hava ekspirasyonda çıkamaz (Quigley MJ, 1988). Pnömoseller bu şekilde oluşan içi hava dolu, ince duvarlı boşluklardır. Zaman içinde boyutu artabilir ve çoğunlukla tamamen düzelir. Pnömoselin en sık nedeni yenidoğan ve çocuklarda *S.aureus*, AIDS'li hastalarda *P.jiroveci*'dir.

2.1.6. Risk Faktörleri

İleri yaş, erkek cinsiyet, düşük vücut kitle indeksi (VKİ), aşırı alkol kullanımı, sigara kullanımı ve komorbid durumlar TGP için başlıca risk faktörleri olarak saptanmıştır. TNF- α inhibitörleri, HIV enfeksiyonu, asplenizm immüsupresyona sebep olarak TGP'ye yol açan diğer nedenler olarak belirtilmiştir. Ayrıca hane içerisinde 10 kişiden daha fazla sayıda kişi yaşaması ve çocuklarda yakın temas içerisinde olma da TGP'de yüksek insidans ile ilişkili olarak bulunmuştur (Remington LT, Community-acquired pneumonia, 2014).

Proton pompa inhibitörleri, amiodarone, N-asetil sistein, oral veya inhale steroid kullanımı, benzodiazepinler ve zopiklon gibi medikal tedaviler; kötü ağız hijyeni, ev hayvanları ile temas da riskini artırır (Almirall J B. I.-P., 2008).

KOAH, diabetes mellitus, böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, malignite, kronik nörolojik hastalıklar ve kronik karaciğer hastalıkları pnömonide risk faktörü olarak sayılabilen hastalıklardır. Bahsedilen komorbid hastalıkları olan hastalarda gelişen pnömoni olgularında mortalitenin daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Predispozisyon oluşturan durumlar pnömoniyeye zemin hazırladığı gibi belirli bazı patojenler için de uygun koşulları oluşturmaktadır (Tablo 3). Hastada bilinen bir risk faktörü olması ampirik tedavide ilaç seçimi için de yardımcı olacaktır.

Tablo 3. TGP’de spesifik patojenler ile ilişkili risk faktörleri (*Sullivan RJ, 1972*)

Koşullar	Sık karşılaşılan patojenler
Alkolizm	<i>S.pneumoniae</i> , oral anaeroblar, <i>K. pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
KOAH ve/ veya sigara	<i>H. influenzae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Legionella</i> spp, <i>S. pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>C. pneumoniae</i>
Aspirasyon	Gram negatif enterik patojenler, oral anaeroblar
Akciğer apsesi	Toplum kaynaklı methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA), oral anaeroblar, endemik fungal pnömoni, <i>M. tuberculosis</i> , atipik mikobakteriler
Kuş gübresi maruziyeti	<i>Histoplasma capsulatum</i>
Kuş besleme	<i>C.psittaci</i>
HIV enfeksiyonu (erken)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. tuberculosis</i>
HIV enfeksiyonu (geç)	Erken patojenlere ilave olarak, <i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Aspergillus</i> , atipik mikobakteri (özellikle <i>M. kansasii</i>), <i>P. aeruginosa</i>
2 hafta öncesinde gemi seyahati veya otelde kalma	<i>Legionella</i> spp.
2 haftadan uzun süreli boğuk tarzda öksürük veya öksürüğe bağlı kusma	<i>Bordetella pertussis</i>
Yapısal akciğer hastalığı (bronşektazi, kistik fibrozis, ağır KOAH vb.)	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>S. aureus</i>
IV madde bağımlılığı	<i>S. aureus</i> , anaeroblar, <i>M. tuberculosis</i> , <i>S. pneumoniae</i>
Endobronşial obstrüksiyon	Anaeroblar, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> ,
Biyoterörizm	<i>Bacillus anthracis</i> , <i>Yersinia pestis</i> , <i>Francisella tularensis</i>

2.1.7. Tanı ve Klinik

Pnömoni tanısı anamnez, fizik muayene ve akciğer grafisinde infiltratların görülmesi ile konulur. Daha sonra sorumlu mikroorganizma belirlenmelidir. Etiyolojinin saptanmasındaki önem başlangıç tedavisinin belirlenmesinden ziyade tedavi değişikliği yapılıp yapılmayacağıdır. Fizik muayene bulguları tek başına yeterli değildir, tanı için mutlaka akciğer grafisinde infiltrasyonların görülmesi gerekmektedir (Remington LT, Community-acquired pneumonia, 2014).

2.1.7.1. Semptomlar ve Fizik Muayene:

Akut alt solunum yolu enfeksiyonu ile uyumlu öksürük, pürülan balgam, hemoptizi, yan ağrısı, dispne, takipne, buna eşlik eden ateş yüksekliği ($>38^{\circ}\text{C}$) ya da hipotermi ($<35^{\circ}\text{C}$), terleme, üşüme, titreme, halsizlik, iştahsızlık gibi yakınmalar olabilir. Özellikle atipik pnömonilerde ekstrapulmoner bulgular görülebilir. Baş ağrısı, baş dönmesi, bilinç bulanıklığı gibi santral sinir sistemi belirtileri; bulantı, kusma gibi gastrointestinal sistem semptomları; deri döküntüleri, yaygın eklem ve kas ağrıları sık görülen semptomlardandır. Atipik pnömonilerde balgam miktarı az ve mukoid vasıftadır.

Fizik muayenede hastanın vital bulgularının (vücut sıcaklığı, nabız, kan basıncı, solunum sayısı gibi) saptanması önemlidir. Ateş, taşikardi, takipne, ortopne, siyanoz, hipotansiyon, hiperventilasyon, oskültasyonda lokalize ince raller, bronşial solunum sesleri, perküsyonda matite, vokal fremitusta artış gibi bulgular izlenebilir (Türk Toraks Derneği, 2009). Fizik muayene bulguları hastalığın şiddetine ve radyolojik tutulumuna bağlı değişiklik gösterebilir. Hava yolu obstrüksiyonu eşlik ediyorsa ekspiryumda uzama, ronküs duyulabilir. Atipik pnömonilerde fizik muayene ile radyoloji arasında uyumsuzluk saptanabilir (Syrjälä H, 1998).

2.1.7.2. Radyoloji

Pnömoni de radyolojik yöntemler hem tanıda hem diğer patolojilerin ayırımında hem de eşlik eden patolojilerin ve komplikasyonların belirlenmesinde çok önemli bir yöntemdir. Radyolojik görünüm ile kesin etiyoloji belirlenemez fakat tüberküloz gibi radyolojik görünümü daha spesifik olan etiyojilerin tanısının

konulmasında yardımcı olur. Hastalığın şiddetinin belirlenmesinde radyolojik tutulum (multilober olması gibi) yardımcıdır. Akciğer grafisinde infiltrasyon, konsolidasyon ve kavitasyon görülebilir. Tipik bakteriyel patojenler lobar konsolidasyona neden olurken, atipik veya viral patojenler genel olarak interstisyel veya retiküler infiltrasyonlara neden olur (TJ, 1994) (Jartti A, 2011).

Pnömoniler radyolojik olarak da akciğerde kapladıkları alana ve anatomik yere göre sınıflandırılırlar. Lobar pnömoniler; bir lobun tamamını veya tama yakınına kaplayan homojen opasite ile karakterizedir. Bronkopnömoni; birden fazla yerde çoğu zaman her iki akciğerde subsegmenter opasiteler ile karakterizedir. İntersitisyel pnömonilerde ise pnömoni akciğerin interstisyumundadır, retikülonodüler opasiteler ile karakterizedir (AR, 2001).

Tipik pnömonilerde genelde lobar veya nonsegmenter alveolar konsolidasyon görülür. Lobar konsolidasyon, plevral effüzyon veya parankimal nekrozla birlikte ise genellikle bakteriyel pnömoninin göstergesidir. Bu bulgular bakteriyel etioloji için özgüldür ancak duyarlı değildir. *Mycoplasma* pnömonilerinin %40-52'sinde, pnömokok pnömonilerinin %85'inde lobar konsolidasyon saptanır. Radyolojik ve mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış pnömonilerde alveolar infiltrasyonu olan hastaların %74'ünde etkenin bakteriyel olduğu gösterilmiştir (Özlu T K. A., 2010).

Akciğer grafisi pnömoninin ilk 24 saatinde, dehidratasyon durumunda, *Pneumocystis jirovecii* pnömonisinde ve ciddi nötropeni varlığında normal olabilir (Türk Toraks Derneği, 2009).

Radyolojik görüntüleme sadece pnömoni tanısının doğrulamasında değil pnömoninin toplum kökenli, aspirasyona bağlı veya nozokomiyal olup olmadığını da göstermek için de kullanılmaktadır.

Mycoplasma pnömonisinde iki ana klinik ve radyografik grup vardır (Sánchez J, 2001). Bu paternlerin birinde lobar veya segmenter dağılımı olan tek veya çift taraflı infiltrasyon, diğerinde ise yaygın çift taraflı retiküler nodüler infiltratlar görülür

Çalışmalar baskın olan bir radyografik paternin olmadığını ve akciğer bazallerinin daha sık tutulduğunu göstermiştir. *C.pneumoniae* da *M.pneumoniae*'ya benzer radyografik görünüme sahiptir. *L.pneumophila* lejyoner hastalığı veya

lejyonella pnömonisinden sorumlu organizmadır. Hastalık sporadik olabilir ancak havalandırma veya klimaların, su dağıtım sistemlerinin ve nemlendiricilerin kolonizasyonu sonucu salgınlar da gerçekleşmiştir. Legionella'nın klinik özellikleri ishal, baş ağrısı, miyalji, dispne ve öksürüktür. Radyolojik bulgular segmenter periferik konsolidasyonlardan oluşur (Roig J, 2003). Aynı zamanda lobar tutulum da olabilir. Hastaların yarısından çoğunda bilateral hastalık görülür. TGP atipik paternler de içerebilir. Özellikle çocuklarda, pulmoner bir kitleye benzeyen yuvarlak pnömoni gözlenebilir (Wagner AL, 1998). Hızlı büyümesi, enfeksiyon bulguları ve zamanla düzelmesi bu paterni işaret eder. Özellikle kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve TGP'si bulunan hastalarda yaygın ve bilateral infiltratlar görülür. Bazen bu hastalarda diğer etiyolojilerden ayırt edilmesi güç olan lineer bir patern gelişir (Armstrong P, 1995).

Viral pnömoni sınırları belirsiz nodüller, hava boşluğu nodülleri (4-10 mm'lik), yama tarzında peribronşial buzlu cam dansitelerinden oluşan alanlar ve hava boşluğu konsolidasyonundan oluşan bir radyolojik paterne sahiptir. Hiperinflasyon da bronşiolit nedeniyle sıklıkla bulunur. Pnömoni ilerleyerek konsolidasyonun hızlıca birleşerek homojen veya yama tarzında tek veya çift taraflı hava boşluğu konsolidasyonu ve buzlu cam opasiteleri veya sınırları belirsiz sentrilobuler nodüllerden oluşan yaygın alveolar hasara neden olabilir (Kim EA, 2002).

Pnömonilerde genellikle tedavinin 3-5. gününde radyolojik iyileşme olur ancak klinik ve laboratuvara göre radyolojik düzelme her zaman daha geç görülür. Yavaş iyileşme klinik açıdan iyileşmiş bir hastada radyografik bulguların 1 aydan daha uzun süre kalması olarak tanımlanmaktadır (Johnson, 2000). 50 yaş altı hastaların yaklaşık %90'ı 4 hafta içinde radyografik iyileşme gösterirken 50 yaş üstü hastaların sadece %30'unda düzelme görülmektedir. Altta yatan sistemik hastalıklar ve pnömoninin şiddeti gibi diğer komorbid durumlar genellikle daha yavaş iyileşmeye sebep olacaktır. Regrese olmayan pnömonisi olan hastalarda tüberküloz, fungal pnömoni, nokardia, aktinomikoz, bronkojenik karsinom, lenfoma, sarkoidoz ve bronkioloalveolar karsinom düşünülmelidir. Ayrıca, bronşiolitis obliterans organize pnömoni, eozinofilik pnömoniler, sistemik vaskülit ve ilaca bağlı akciğer hastalıkları gibi inflamatuvar bozukluklar önemli bir kısmı oluşturmaktadır (Calenoff TW, 1977). Son olarak, pulmoner emboli ve enfarkt da pnömoniyi %30'a varan oranda taklit edebilir (He H,

2006). Uygun tedavi ile gerilemeyen pnömonilerde yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi ile ileri incelemeyi gerekir. Amfizem, hava boşluğu hastalığı, interstisyel hastalık ve nodüller gibi parankimal anomalilerin tespit edilmesi ayırıcı tanı aralığını daraltabilir veya alternatif bir tanı öne sürebilir (Tanaka N M. T., 1996).

2.1.7.3. Mikrobiyolojik Tanı

Klinik ve radyolojik olarak pnömoni tanısı konan hastalarda, doğru antibiyotiğin seçimi, olası klinik seyir ve prognozu öngörerek gereken tıbbi bakım ve desteğin sağlanabilmesi için etken patojenin belirlenmesi büyük önem arz etmektedir. Ancak etiyolojik tanı tüm invaziv tanısal yaklaşımların kullanıldığı merkezlerde bile olguların yarısından azında mümkün olabilmektedir (Bates JH, 1992) (Fang GD, 1990). Bunun sebebi kullanılan laboratuvar testlerinin yeterince spesifik ve sensitif olmamasıdır. Ayaktan tedavi edilen çoğu TGP olgusunda bu durum çok büyük öneme sahip değildir. Etken izole edilemeyen TGP olgularında etken büyük olasılıkla *S.pneumoniae*, *M.pneumoniae* ve *Chlamydia* türlerinden biri gibi atipik mikroorganizmalardan oluşur. Bu hastalarda genellikle uygun antibiyotik tedavisi almaktadır ya da viral kökenli ise antibiyotik tedavisine gerek duyulmamaktadır (Lidman C, 2002) (Ewig S S. M., 2002). Bu bakımdan etken izolasyonu TGP'li olgularda tedavi ve prognoz açısından çok belirleyici değildir. Pratikte etken izolasyonundan çok etkenin doğru tahmin edilip ona göre uygun ampirik tedavi verilmesi önem arz etmektedir. Etkenin doğru tahmini için ise klinik ve laboratuvar ile birlikte akciğer radyogramlarının doğru yorumlanması, risk faktörlerinin belirlenmesi ve balgam gram boyaması sonuçları dikkate alınmalıdır.

Mikroskobik İnceleme

Antibiyotik tedavisi başlamadan önce noninvaziv olarak elde edilen balgam örneklerinin mikroskobik incelemesi tanıda çok yardımcıdır. Bu nedenle mümkün olan her hastada üst solunum yolu florası ile kontamine olmamış balgam alınmalı ve Gram boyama ile değerlendirilmelidir. Balgamın Gram boyaması, balgam kültürüne kıyasla daha yüksek oranda negatif prediktif değere sahiptir (Glaister, 1991). Balgamın üst solunum yolu florası ile kontamine olmasını önlemek için örnek alınmadan önce bol su ile ağız çalkalanıp gargara yapılmalı, öksürerek çıkarılan balgam steril bir kaba

alınmalı ve alınan örnek bekletilmeden, mümkünse hemen incelenmelidir. Mikroskopide küçük büyütmede (10x) görülen yassı epitel hücre sayısı 10'dan az ve PNL (Polimorfonükleer lökosit) sayısı 25'ten fazla ise elde edilen örnek alt solunum yollarını temsil eden kaliteli bir örnek olarak kabul edilir.

Gram boyamada tüm alanlarda Gram pozitif diplokokların hakimiyeti varsa ve özellikle bu bakterilere PNL'lerin sitoplazması içerisinde de rastlanırsa pnömokoksik pnömoniyi önemli derecede desteklemektedir. Aynı şekilde Gram negatif basillerinde tüm alanlarda ağır basması ve özellikle PNL'lerin sitoplazması içerisinde de rastlanması durumunda Gram negatif çomak pnömonisini önemli derecede desteklemektedir. Gram negatif kokobasillerin yaygın görülmesi *H.influenzae*'yi düşündürür. Dörtlü ya da üzüm salkımı şeklinde gruplar oluşturan Gram pozitif koklar görülmesi halinde ise stafilokoklar düşünülmelidir. Balgam örneğinde bol PNL olmasına karşın etken görülemiyorsa *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae*, virüsler ve *Legionella* türleri gibi Gram boyama ile boyanma göstermeyen etken patojenler düşünülmelidir. *P.jiroveci* şüphesi olan olgularda monoklonal antikolar, Giemza, Gomorinin metenamin gümüş boyası ve Toluidin mavisi gibi özel boyalarla etken patojen gösterilebilir.

TGP olgularında balgamın mikroskopik incelemesinin tanı değeri ile ilgili olarak 1669 hastanın incelendiği bir araştırmada hastaların sadece 532'sinin (%54) kaliteli balgam verebildiği, bu örneklerden de sadece 240'ında (%45) predominant bakterinin saptanabildiği görülmüştür. 103 olguda (%42,9) Gram pozitif diplokok hakimiyeti saptanmış olup balgam kültürlerinin 94'ünde (%91,3) *S.pneumoniae* ürediği görülmüştür (García-Vázquez E, 2004)

Kültürler

Balgam Kültürü

Ayaktan tedavi edilen TGP'li olgularda tedaviye yanıtızlık durumunda ve hastanede yatarak tedavi edilen olgularda balgam kültürü yapılmalıdır. Tedavi süresinin belirlenmesi ve epidemiyolojik verilerin belirlenmesi için de balgam kültürüne gerek duyulmaktadır. Ampirik antibiyotik tedavisine başlanmış olması, hastaların kaliteli balgam örneği vermekte zorlanması, sonuçların 24-48 saat süre

içerisinde elde edilmesi balgam kültürünün tanı ve tedavi sürecine etkisini kısıtlamaktadır. Ayrıca orofaringeal flora kontaminasyonu ve anaerobik patojen saptanmasında balgam kültürü yetersiz olması rutin balgam kültürünün duyarlılık ve özgüllüğünü düşürmektedir. Balgam kültürü sonuçları Gram boyama sonuçlarla birlikte değerlendirilmelidir.

Kan Kültürü

Kan kültürü hastanede yatarak takip edilen hastalarda önerilen, güvenilir ve ucuz bir tetkiktir. TGP'li hastalarda yaklaşık %30 oranında pozitif sonuçlar elde edilmektedir. TGP olgularında kan kültüründe en sık üreyen patojen *S.pneumoniae*'dir (Campbell, 1994), (W Stratton, 2000). Kan kültüründe yalancı pozitiflik oranı yüksek olduğu için ayaktan tedavi edilen TGP'li hastalarda önerilmemektedir. Yaşlı hastalarda ve hastaneye yatırılarak tedavi edilen tüm TGP'li olgularda antibiyotik tedavisi öncesi, ateşi olsun ya da olmasın 2-3 kez ardışık kan kültürü örneği alınmalıdır.

2.1.7.4. Rutin Laboratuvar İncelemeleri:

Tam kan sayımı, serum elektrolitleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin pnömoni tanısında yararları çok fazla olmasada hastalığın prognozunu belirlemede, hastaneye yatış kararında, tedavi seçiminde ve antibiyotik dozunu ayarlama yararlıdır. Pnömoni bir hastada siyanoz, ciddi dispne, hipotansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, bilinç bulanıklığı varsa, kan gazlarına mutlaka bakılmalıdır. Ağır TGP'li olgularda oksijenizasyonun değerlendirilmesinde gecikmenin, mortaliteyi arttırdığı saptanmıştır (Türk Toraks Derneği, 2009).

Düşük albümin seviyesi (<19 g/l) 24 saat içerisinde yoğun bakım ünitesine (YBÜ) geçiş için yüksek risk olarak gösterilmiş olup ayrıca mortaliteyi de artırmaktadır. Düşük vitamin D düzeyi ve IgM seviyeleri de yüksek mortalite ile ilişkili olarak görülmüştür (Viasus D, 2013) (Justel M, 2013).

Pnömoni tanısı almış hastalarda trombositozun 30 günlük mortalite ile yüksek oranda ilişkili olduğu görülmüştür. Ayrıca parapnömonik effüzyon ve ampiyem gibi komplikasyonların ortaya çıkma riskinde artışla ilişkili olarak saptanmıştır. Trombositopeninin ise YBÜ'ye giriş için önemli bir risk faktörü olduğu, hastaların

mekanik ventilasyon, şiddetli sepsis ve septik şok açısından yakın takiplerinin gerekli olduğu gösterilmiş olup mortalitede artış ile ilişkisi gösterilememiştir (Prina E, 2013).

C-Reaktif Protein:

C-Reaktif Protein (CRP) kan plazmasında bulunan pentamerik, 118.000 dalton ağırlığında, glikolüz olmamış, akut faz reaktanı bir proteindir. İlk defa 1930 yılında Tillett ve Francis tarafından pnömonili hastalarda pnömokokun karbonhidrat maddesine karşı oluşmuş bir protein olan “karbonhidrat reaktif protein” (CRP) olarak isimlendirilmiştir. Daha sonraları doku hasarı ile artmış olduğu fark edilmiş ve laboratuvarlarda ölçülmeye başlanmıştır (Brull DJ, 2003).

CRP, pnömonili hastalarda hastalığın şiddetini ve tedaviye verilen yanıtı gösteren kolay ve ucuz bir yöntemdir. Ateş ve lökositozla karşılaştırıldığında CRP daha duyarlı olarak bulunmuştur. Akut faz yanıtları ile ilgili birçok çalışmada CRP düzeylerinin, diğer inflamatuvar proteinlerin düzeylerinden daha hızlı yükseldiği ve tedaviye yanıt olarak daha çabuk normal düzeylere düştüğü gösterilmiştir.

CRP'nin normal sınır değerleri 0-5 mg/l'dir. Sağlıklı bireylerde genellikle 5 mg/l altındadır. Doku hasarı meydana geldiğinde CRP değerlerinde ani artışlar görülmektedir. Kalp hastalıklarında, enfeksiyonlarda, kötü huylu tümörlerde, romatolojik hastalıklarda seviyesi artmaktadır. İnflamasyonun meydana geldiği durumlarda ilk 4-6 saat içerisinde seviyesi yükselmekte olup 36-50 saat sonrasında 100-1000 katına kadar seviyede artış olmaktadır. İnflamasyonun sonlanmasını takip eden 3-7 gün içerisinde seviye normale dönmektedir (Young B, 1991). TGP'li hastaların hospitalizasyonlarına karar vermede erkeklerde 106 mg/L ve kadınlarda 110 mg/L eşik değer olarak alındığında, CRP'nin sensitivitesi %80,5 ve spesifitesi %80,7 bulunmuştur. CRP düzeyi aynı zamanda tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de yararlı olabilir. Tedavinin 4.gününde CRP'de %50 düşmenin olmaması tedaviye yanıtızsızlık ya da komplikasyon (ampiyem vb.) düşündürür (Almirall J B. I., 2004).

Prokalsitonin

Pnömonide kullanılabilen diğer bir enfeksiyöz parametre ise serum prokalsitonin (PCT) düzeyinin ölçülmesidir. PCT, kalsitonin hormonunun bir öncülüdür ve tıbbi literatürde ilk kez 1975 yılında ve daha sonra 1981 yılında yer almıştır (Jacobs JW, 1981) (Moya F, 1975). Enfeksiyonların bakteriyel kaynaklı olup olmadığının ayırımında kullanılan bir testtir. Molekül ağırlığı yaklaşık 13 kilodalton olan, 116 aminoasit içeren bir peptiddir. PCT ile ilgili ilk yayından yaklaşık 20 yıl sonra, bazı araştırmacılar PCT'nin serum düzeylerinin ve diğer kalsitonin öncü moleküllerinin enfeksiyonlar ve diğer inflamatuvar durumlar sırasında yükseldiğini bulmuşlardır (Assicot M, 1993).

Prokalsitonin kalsitonin öncülü olan, hormon aktivitesi olmayan bir peptid olup normalde plazmada yoktur. 11. kromozom üzerinde bulunan kalsitonin-1 (CALC-1) genince kodlanır (Duru, 2014).Kandaki seviyesinin artma mekanizması endotoksinler ve sitokinlerin son basamakta prokalsitonin kalsitonin dönüşümünü engellemesi ile olur. Bakteriyel enfeksiyonlarda daha fazla artar viral enfeksiyonlarda daha düşüktür. Bakteriyel ve/veya ağır sistemik enflamasyon sonucunda sağlıklı bireylerde <0,1 ng/ml olan serum düzeyi 4.saat itibari ile artmaktadır. Bakteriyel enfeksiyonları viral enfeksiyonlardan ayırt etmede prokalsitonin duyarlılığının CRP'ye göre daha yüksek, özgüllüklerinin ise birbirine yakın olduğu gösterilmiştir (Simon L, 2004).

Bakteriyel enfeksiyonların viral enfeksiyonlardan ve bakteriyel enfeksiyonların diğer enfeksiyon dışı nedenlerden ayırt edilmesinde, PCT'nin genel doğruluk oranı CRP'den yüksektir. Bir meta analiz sonucunda antibiyoterapilerin prokalsitonin seviyelerine göre planlanmasının değerlendirildiğinde mortalite veya tedavi başarısızlığı açısından bir değişiklik saptanmadığı fakat tedavi maliyetinin düştüğü gösterilmiştir (Schuetz P B. M.-C., 2012).

Bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda antibakteriyel tedavinin başlanmasından sonra geçen 24 saat içinde prokalsitonin düzeyinde %30'dan fazla düşme olması, uygun antibiyotiğin başlandığını ve enfeksiyonun kontrol altına alınmış olduğunu gösterir. Prokalsitonin değerinde yükselme olması ise antibiyotik değişikliğine gidilmesini gerektirir (tablo 4) (Hatzistilianou, 2010).

Tablo 4. Serum prokalsitonin seviyelerine göre tedavi yaklaşımı (Duru, 2014)

PROKALSİTONİN (ng/ml)			
< 0.1	0,1 - 0.25	0.25 – 0.5	> 0.5
Bakteriyel Etiyoloji yok	Bakteriyel Etiyoloji yok	Bakteriyel Etiyoloji var	Bakteriyel etiyoloji Kuvvetle var
Antibiyotik önerilmez	Antibiyotik önerilmez	Antibiyotik önerilir	Antibiyotik Kuvvetle önerilir

<ul style="list-style-type: none">➤ Prokalsitonin 6-24 saat sonra tekrar ölçülmeli➤ Başlangıçta antibiyotik tedavisi verme kriterleri:<ul style="list-style-type: none">• Solunum ve hemodinamik bozukluk• Yaşamı tehdit eden komorbid durumlar• Yoğun bakım gereksinimi• Prokalsitonin <0,1(ng/ml)• TGP de PSI ≥ 3 ya da CURB-65 ≥ 4,• • Lokalize enfeksiyon (apse, ampiyem)	<ul style="list-style-type: none">➤ Başlangıçta antibiyotik var➤ 3,5,7 günlerde prokalsitonin ölçümünü tekrarla➤ Başlangıçta prokalsitonin >10 ng/ml 80-90 başlangıç değerine göre azalma var ise antibiyotik sonlanmalı➤ Başlangıçta prokalsitonin düzeyi hala yüksek ise tedavi yetersizliği (dirençli bakteri, ampiyem, ARDS)➤ Ayaktan hastalar: Son prokalsitonin düzeyine göre antibiyotik tedavisi devam süreleri;<ul style="list-style-type: none">>0.2-0.5 ng/ml 3 GÜN>0.5-1.0 ng/ml 5 gün>1.0 ng/ml 7 gün
--	--

2.1.8. Klinik Yaklaşım ve Sınıflama:

Pnömonide tanı koymak kadar hastanın yatış kararı ve yoğun bakım ihtiyacının belirlenmesi de çok önemlidir. Bu, büyük ölçüde hekimin klinik olarak vermesi gereken bir karar olsa da yardımcı bazı objektif ölçütlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu ölçütlerin kullanılması yüksek riskli hastaların gözden kaçırılmasının önüne geçerken aynı zamanda gereksiz yatışların önüne geçerek fazla maliyetten ve komplikasyonlardan kaçınılmasına yardımcı olarak hekimi daha güçlü kılmaktadır (Özlü T K. A., 2010).

Bu kriterleri tek başına yatış endikasyonu açısından kullanmakta doğru değildir. Hasta bu kriterlere uymasa bile hastanın klinik durumu ve zaman zaman sosyal endikasyonlar sebebi ile evsiz, madde bağımlısı, psikiyatrik bozukluğu olan, fiziksel ve mental engeli bulunan, yalnız yaşayan, bakım desteği olmayan, oral alımı yetersiz, ulaşım güçlüğü bulunan, kontrolsüz komorbiditelere sahip veya daha önce verilmiş tedavilere cevap vermemiş hastalar da yatırılarak tedavi edilebilirler. Aynı zamanda bu skorlama sistemleri kullanılırken hastanın bir süre gözlemlendikten sonra karar verilmesi önerilir, anlık kararlar yanıltıcı olabilir (Mandell LA W. R., 2007).

Son yıllarda güncellenen birçok tedavi rehberinde CURB-65 ve Pnömoni Ağırlık İndeksi (PSI) önerilmektedir. Her iki indeksin geçerliliği de pek çok hasta üzerinden yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bu skorlama sistemleri dışında CRB-65, A-DROP ve yaşlı TGP'li hastalar için geliştirilen SOAR indeksleri kullanılabilir.

CURB-65:

CURB skoru Neill ve arkadaşları tarafından modifiye edilmiştir. 2003 yılında risk faktörü olarak yaş (>65) eklenmesi üzerine CURB-65 oluşmuştur (tablo 5).

Mortalite riski yüksek olan hastaları ayırt etmek için tanımlanmış bir puanlama sistemi olup birinci basamak sağlık kurumlarında bile kolayca kullanılabilir.

Tablo 5. CURB-65 skorlaması.

1-Konfüzyon
2-Üre>42.8mg/dl (BUN ölçülüyorsa> 20mg/dl)
3-Solunum sayısı \geq 30/dk.
4-Kan basıncı (sistolik <90mmHg veya diastolik \leq 60mmHg)
5-Yaş \geq 65 yıl
-Her bir ölçütün varlığı 1 puan olarak hesaplanır

214 hastada yapılan kohort çalışmada bu skorlamaya göre hastalar 3 risk sınıfına ayrılmıştır.

0-1 puan: Düşük risk, mortalite %1,5,

2 puan: Orta derecede risk, mortalite%9,2,

3-5 puan: Yüksek risk, mortalite %22 olarak saptanmıştır (Lim WS, 2003).

Düşük riskli hastaların (CURB-65<2) ayaktan tedavisini, orta derecede risk (CURB-65=2) saptanan hastanın hastaneye yatırılmasını öneren bu skorlamada, yüksek risk grubunda (CURB-65>2) bulunan hastaların yoğun bakım ünitesinde takip edilmesi önerilmektedir.

CURB-65 kriterleri düşük riskli hastalarda gereksiz hastane yatışını azaltmada oldukça faydalıdır. Bu kriterlerin bir diğer görevi de hastaneye yatıştan fayda görecektir yüksek riskli hastaların belirlenmesini sağlamaktır.

CURB-65 sadece fizik muayene bulguları kullanılarak oluşturulan skorlama sistemidir. Otuz günlük mortaliteyi tahmin etmede CURB-65 kadar duyarlı olduğu ortaya konulmuştur.

IDSA/ATS, BTS rehberleri, European Respiratory Society (ERS) ve Türk Toraks Derneği (TTD) rehberleri, skoru 0 olan düşük riskli hastaların ayaktan tedavi edilmesini önerirler. Skoru 1-2 olan hastalar orta derecede risklidir ve hastaneye yatırılması gerekebilir, skoru \geq 3 olan hastalar ise yüksek risklidir ve mutlaka hastaneye yatırılmalıdırlar.

Pnömoni Ağırlık İndeksi:

1991 yılında Pneumonia Patient Outcomes Resaerch Team (PORT) araştırmacıları tarafından 38039 hasta 5 grupta sınıflandırılarak, bu hastalar üzerinde doğrulanmış 19 değişkenli bir sınıflama oluşturularak risk grubu ve mortalite arasında korelasyon saptanmıştır. Bu skorlama sisteminin mortalite tahmininden çok hangi hastanın hastaneye yatırılması gerektiğinin belirlenmesi konusunda yardımcı olacağı belirtilmiştir (Fine MJ, 1997).

Pnömoni ağırlık indeksi pek çok çalışmada geçerli ve güvenli olduğu kanıtlanmış bir skorlama sistemidir. PSI evre I-III hastalarda %3'e kadar, PSI evre IV hastalarda %8, PSI evre V hastalarda %35 mortalite olduğunu göstererek hastaların güvenli bir biçimde ayrılmasını sağlar. PSI'nın mortalite üzerine bir etkisi gösterilememiş olsa da hospitalizasyon süresini kısalttığı, hastane yatışlarını azalttığı ve maliyeti oldukça azalttığı yapılan çalışmalarda görülmüştür (Ewig S K. T., 1999).

IDSA/ATS rehberi sınıf I ve II hastaların ayaktan, sınıf III hastaların ayaktan ya da kısa süreli yatırılarak, sınıf IV ve V hastaların ise yatırılarak tedavi edilmesini önermektedir. ERS ve TTD rehberine göre de sınıf IV ve V olan hastalar yatırılarak tedavi edilmelidir (tablo 6).

Tablo 6. PSI puanlama sistemi

KRİTERLER		RİTERLER		
Yaş		Laboratuvar		
Kadın	Yaş-10	BUN >30mg/Dl		30
Erkek	Gerçek yaş	Na <130mmol/L		20
		Glukoz >250mg/Dl		10
		Htc <%30		10
Huzurevinde yaşama	10	Plevral effüzyon		10
Komorbidite		Arter kan gazı		
Malignite	30	pH <7.35		30
Karaciğer hastalığı	20	PaO2 <60mmHg		10
KKY	10	SpO2 <%90		10
SVO	10			
Renal hastalık	10			
Fizik muayene		Sınıf	Puan	
Bilinç bulanıklığı	20			
SS> 30/dk.	20	1	<50 yaş, komorbiditesi olmayan, fizik muayene bulgusu olmayan	Ayaktan takip ve tedavi
SKB <90mmHg	20	2	<70	Ayaktan takip ve tedavi
VS<35, >40°C	15	3	71-90	Ayaktan takip ve tedavi
Taşikardi (>135dk)	10	4	91-130	Hospitalizasyon
		5	>130	Hospitalizasyon

PSI skorum sistemi temel olarak 3 dezavantajı bulunmaktadır. Bu sınıflama temel olarak bir mortalite riski sınıflamasıdır. Hastaneye yatış kararını belirlemede tek olmamakla birlikte en önemli nokta mortalitedir. Ek oksijen veya plevral sıvı drenajı ihtiyacı olan düşük riskli hastaları hastaneye yatırmanın ana nedeni olarak saptamıştır. Artan yaş skorum sisteminde en önde gelen belirleyicidir. Buda genç hastalarda pnömoni ağırlığının daha düşük çıkmasına sebep olabilir. Bu skorum sisteminde 20 parametrenin bulunması nedeniyle akılda tutulması zor, karmaşık ve zahmetli bir sistemdir (Rosón B, 2001).

A-DROP:

1990'lı yıllarda Avrupa ve ABD'de TGP için rehberler hazırlanmakta ve revize edilmekteydi. 2000 yılında Japonya kendi TGP rehberini yayınladı. Bu rehber de karmaşık hesaplamalarla ilişkili olan skorlamaların kullanılması yerine daha basit bir skorlama sistemi oluşturuldu. Bu yeni skorlama sistemi BTS'nin CURB-65 skorunun modifiye edilmiş versiyonu olan A-DROP skorlama sistemi olarak bilinir (tablo 7) (Miyashita N, 2006).

Her bir kriter için 1 puan verilmiştir. Sonuçta toplam skor 0-5 arasında değişmektedir. 5 kriterden hiçbiri olmayan olgular hafif, 1 veya 2 kriter olan olgular orta, 3'ten fazla kriter olan olgular ağır, 4 veya 5 kriter olan olgular çok ağır olarak kabul edilebilir. A-DROP skoru 0 olanların ayaktan tedavi edilmesi, 1-2 skoru olanların ayaktan veya yatırılarak, 3 puan olanların yatırılarak ve 4-5 skoru olanların yoğun bakımda tedavi edilmesi önerilir (Miyashita N, 2006).

Tablo 7. A-DROP indeksi.

Kriterler	Puan
Yaş (erkek ≥ 70 yaş, kadın ≥ 75 yaş)	1
Dehidratasyon (BUN ≥ 210 mg/l)	1
Solunum yetmezliği (SaO ₂ ≤ 90 ya da PaO ₂ ≤ 60 mmHg)	1
Oryantasyon bozukluğu (konfüzyon)	1
Düşük kan basıncı (sistolik kan basıncı ≤ 90 mm Hg)	1

A-DROP indeksi Japonya gibi makrolid dirençli pnömokok olgularının sık görüldüğü bölgelerde atipik-tipik pnömoni ayırımında ve hastaların mortalitesini belirlemede ve hastanın yoğun bakım ihtiyacının belirlenmesinde yardımcı olmaktadır (Kohno S, 2011).

SOAR:

CURB-65 ve CRB-65 skorlama sistemlerinin yaş kriterini değerlendirmesine rağmen yüksek riskli hastaları belirlemede yetersiz kaldığı 2006 yılında yapılan iki gözlemsel prospektif kohort çalışmanın derlemesinde gösterilmiş. Yine bu çalışmada PaO₂/FiO₂ oranının sonuç için en iyi gösterge olduğu görülmüş. PSI'nın çok fazla parametre içermesi günlük pratikte kullanımını zorlaştırmaktadır.

CURB-65 konfüzyon ve üre yüksekliğini, CRB-65 ise konfüzyonu içermesine rağmen bu bulgular akut kötüleşme gösteren tüm yaşlılarda siktir prognoz göstergesi olarak yeterli değildir. Bunun yanı sıra ileri yaş, solunum sayısında artış, düşük sistolik kan basıncı ve oksijenizasyonda azalma TGP'ye bağlı mortalite ile ilişkili bulunmuş. Bu kriterlerin kullanılması ile de SOAR indeksi geliştirilmiştir.

Bakımevinde kalan pnömonili hastalar ile yapılan bir çalışmada 30 günlük mortalite ve yoğun bakım ünitesine yatışı tahmin etmede CURB-65, CRB-65 ve CRB ile karşılaştırıldığında, SOAR'ın daha üstün olduğu ortaya konulmuştur (El-Solh AA A. A., 2010).

Tablo 8. SOAR skorum sistemi.

1-Sistolik kan basıncı ≤ 90 mm-Hg
2-PaO ₂ /FiO ₂ <250
3-Yaş ≥ 65
4-Solunum sayısı ≥ 30 /dk.

Her bir kriter 1 puan olarak skorlanmaktadır, en az iki kritere sahip olan hastalar ağır hastalık grubu olarak tanımlanmaktadır.

2.1.9. Tedavi

Son zamanlardaki rehberler pnömoni yatış ve tedavi kararında PSI ve CURB-65 indekslerinin kullanılmasını öneriyorlar. Her ikisi de çok sayıda hastada geçerliliği kanıtlanmış skorum sistemleridir. PSI ve CURB-65 indekslerine göre hastaneye yatışı gerekmeyen hastalar (Grup I) ayaktan takip ve tedavi edilir. Bu hastalar değiştirici faktörlerin varlığı ve yokluğuna göre (Tablo 9) Grup Ia ve Grup Ib olmak üzere ikiye ayrılırlar. CURB-65 skoru >1 olan veya PSI puanı evre IV y a da V ile uyumlu olan hastalar grup II ve grup III hastalar hastanede yatarak tedavi edilmelidir. Hastaneye yatırılan hastalardan yoğun bakım ünitesinde takibi gereken hastalar (Tablo 10) grup III hastalar olarak YBÜ'de takip edilmelidir. Yoğun bakıma yatırılma kriterlerinden bir majör veya en az üç minör taşıyan hastaların yoğun bakım ünitesinde takibi gerekmektedir (Türk Toraks Derneği, 2009).

Tablo 9. TGP tedavisinde dikkate alınması gereken değiştirci faktörler.

65 Yaş ve üzeri Komorbidite <ul style="list-style-type: none">• KOAH• Bronşiektazi• Kistik fibrozis• Böbrek hastalığı• Karaciğer hastalığı• DM• KKY• SVO• Malignite Bir yıl içinde pnömoni nedeni ile yatış öyküsü Aspirasyon şüphesi Splenektomi Alkolizm Malnütrisyon Huzurevinde yaşamak

Tablo 10. TGP’de yoğun bakıma yatırılma kriterleri

Majör Kriterler	İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı Vazopressör gerektiren septik şok
Minör Kriterler	Solunum sayısı ≥ 30 /dk. PaO ₂ /FiO ₂ <250 Akciğer grafisinde multilober infiltrasyon Konfüzyon, dezoryantasyon Üremi (BUN: Blood urea nitrogen ≥ 20 mg/dl) Lökopeni (Lökosit <4000/mm ³) Trombositopeni (Trombosit <100000/mm ³) Hipotermi (<36°C) Yoğun sıvı yüklemesi gerektiren hipotansiyon

Gruplara Göre Etkenler ve Tedavi:

Pnömoni de antibiyotik tedavisinin hızlıca başlanması mortaliteyi oldukça azalttığı gösterilmiştir (Türk Toraks Derneği, 2009). Bu yüzden tanı konulur konulmaz ampirik antibiyotik tedavisinin hemen başlanması önerilir.

Tablo 13'te gördüğümüz pnömoniden sorumlu etkenlerin 3 gruba ayrıldığı tabloda Tanımlanan hasta gruplarında sorumlu etkenler, mortalite riski ve buna bağlı olarak görülen ampirik tedavi yaklaşımları farklıdır (Türk Toraks Derneği, 2009).

Hastanın grubu belirlendikten sonra bu grup için önerilen ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır (Tablo 11).

Ampirik tedavi önerileri etiyolojik ajan kesinleşene kadar geçerli olup sonrasında yeterince etkin bulunmaz ve hastanın klinik tablosu düzelmiyor ise etkene göre tedavi yeniden düzenlenmelidir.

Toplum kökenli pnömonide tedavi süresine karar verirken etiyolojiye ve klinik duruma göre değişiklikler olmakla birlikte genel olarak ateş yanıtı alındıktan sonra tedaviye bir hafta daha devam edilmesi önerilir. IDSA/ATS'nin ortak görüşüne göre tedavi süresi minimum beş gün olmakla birlikte çoğu hastanın 7-10 gün veya daha uzun süre tedavi edilmesi gerektiğine dikkat çekilmiştir (Türk Toraks Derneği, 2009).

Tablo 11. TGP’de etkenlerin gruplara göre dağılımı

Grup I	Grup II	Grup III
Hastaneye yatış ölçütleri yok (PSI 1-3, CURB-65 <2) a) Değiştirici faktör yok b) Değiştirici faktör var	PSI IV-V, CURB-65 \geq 2 Hastane yatış ölçütleri var Yoğun bakıma yatış ölçütleri yok	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 veya mskte 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> Mikst enfeksiyon* Enterik Gram-Negatifler Anaeroblar Virüsler <i>Legionella spp.</i> Diğerleri <i>S. aureus</i>	Grup IIIa <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 <i>S. pneumoniae</i> <i>M.pneumoniae</i> <i>C.pneumoniae</i> Mikst enfeksiyon <i>H. influenzae</i> Enterik Gram-negatifler Virüsler Diğerleri		Grup IIIb <i>P. aeruginosa</i> + Grup IIIa’ daki patojenler

Pnömonide tedaviye yanıtı klinik değerlendirme ile yapılmalıdır. Radyolojik rezolüsyon daha geç gözleneceği için erken grafi kontrolü gerekli değildir. Etkin tedavinin uygulanması halinde 48-72 saat içerisinde düzelme olması beklenir. Buna bağlı olarak ilk 72 saatte başlangıç tedavisi değiştirilmemelidir (Türk Toraks Derneği, 2009). Uygulanılan ampirik tedavinin 72. saatinde hastada klinik olarak düzelme yoksa ya da daha da kötüleşmişse tablo 14’te belirtilen nedenler gözden geçirilmeli ve tedavi yeniden düzenlenmelidir (Hatipoğlu, 2001).

Tablo 12. TGP’de ampirik tedavi

Grup I	Grup II	Grup III
Hastaneye yatış ölçütleri yok (PSI 1-3, CURB-65 <2) a) Değiştirici faktör yok b) Değiştirici faktör var	Hastane yatış ölçütleri var Yoğun bakım yatış ölçütleri yok PSI 4-5, CURB-65 ≥ 2	Yoğun bakım yatış ölçütleri var a) <i>Pseudomonas</i> riski yok b) <i>Pseudomonas</i> riski var
Ayaktan Tedavi*	Yatarak Tedavi	Yoğun bakımda tedavi
GRUP Ia Amoksisilin (3 gr/gün) veya Makrolid	GRUP II 3.kuşak anti Pseudomonal olmayan sefalosporin veya beta- laktamaz inhibitörü aminopenisilin + Makrolid ya da tek başına yeni fluorokinolon	GRUP IIIa 3.kuşak anti-Pseudomonal olmayan sefalosporin veya beta-laktamaz inhibitörü aminopenisilin + Makrolid veya yeni fluorokinolon
GRUP Ib 2-3 kuşak oral sefalosporin veya Beta-laktamaz inhibitörü aminopenisilin + Makrolid veya Doksisiklin ya da tek başına yeni fluorokinolon -Fluorokinolon kullanılan hastalarda makrolide gerek yoktur.	Fluorokinolon kullanılan hastalarda makrolide gerek yoktur.	GRUP IIIb Anti-Pseudomonal beta laktam (Tablo 2.16) + Siprofloksasin, ofloksasin veya aminoglikozid + Makrolid -Yoğun bakım biriminde tüm ilaçlar parenteral uygulamaktadır.

Tablo 13. Anti-pseudomonal etkili beta-laktamlar

3.kuşak sefalosporin (seftazidim)
4.kuşak sefalosporin (sefepim)
Karbapenemler (imipenem/silastatin, meropenem)
Beta-laktamaz inhibitörü anti-pseudomonal ilaçlar (piperasilin /tazobaktam, tikarsalin/klavulonat)

Tablo 14. Pnömonide yetersiz tedavi nedenleri

Uygunsuz antibiyotik kullanımı (etkinlik, doz, doz aralığı)
İlaç direnci
Hastanın tedaviye uyumsuzluğu
Komplikasyon gelişmesi (Apse, ampiyem, plevral effüzyon, endokardit, kateter enfeksiyonu, dekübit yarası vb....)
Beklenmedik bir etkenle enfeksiyon (<i>M.tuberculosis</i> , <i>P.jirovecii</i> , <i>C.burnetii</i>)
Önceden bilinmeyen bir immünsupresyon
Enfeksiyon dışı bir nedenin varlığı (Bronş kanseri, pulmoner emboli, KKY, BOOP, Wegener granülomazotu, Eozinofilik pnömoni)

Ardışık Tedavi:

Pnömoni olgularında çok fazla ve gereksiz parenteral antibiyotik kullanımı uygulanmaktadır oysaki yoğun bakım takibi gereken hastalar dışında ayaktan veya yatarak tedavi edilen hastalarda oral tedavi öncelikli düşünülmelidir. Mümkün olan en kısa sürede parenteral tedaviden oral tedaviye geçişin sağlanması ile tedavi maliyetinde azalma, hastane kökenli enfeksiyon riskinden korunma sağlanmış olur. Tedavinin oral olarak düzenlenmesi için gerekli ölçütler tablo 15’te, ardışık tedavide kullanılacak ilaçlar tablo 16’da gösterilmiştir (Torres A, 2006).

Tablo 15. Parenteral tedaviden oral tedaviye geçiş koşulları

Gözlem	24 Saat veya daha fazla süre ateşsiz dönem Taşikardinin kaybolması (NDS <100) Takipne, hipotansiyon ve hipokseminin düzelmesi
Klinik durum	Oral sıvı alınabilmesi ve gastrointestinal absorbsiyon sorunu olmaması
Laboratuvar	Lökositozun düzelmesi, CRP ‘de %50 den fazla azalma
Etiyoloji	Nonbakteriyemik enfeksiyon Stafilokok, Legionella, Gram negatif enterik basil enfeksiyonu bulunmaması

Tablo 16. Ardışık tedavide kullanılabilcek antibiyotikler

IV/Oral Aynı Antibiyotik ile	IV/Oral Farklı Antibiyotik ile
Sefuroksim/Sefuroksim aksetil	Sefuroksim/Sefuroksim aksetil
Amoksisilin-klavulanik asit	Sefotaksim/Sefiksim
Klaritromisin	Seftazidim/Siprofloksasin
Siprofloksasin	Seftriakson/Sefiksim
Levofloksasin	Ampisilin-sulbaktam/Amoksisilin-klavulanik asit
Moksifloksasin	
Klindamisin	
Metronidazol	

2.1.10. AŞILAMA:

Pnömonokok Aşısı:

Pnömonokok enfeksiyonlarından özellikle de pnömoniden korunabilmek için polisakkarit pnömoni aşısı (PPA) ve konjuge pnömonokok aşısı (KPA) olmak üzere iki tür pnömonokok aşısı geliştirilmiştir.

Konjuge pnömonokok aşılardan (KPA) en önemli özelliği güçlü immünojenik etki oluşturmasıdır. Oluşan mukozal immün yanıt sayesinde nazofarenkste pnömonokok kolonizasyonu azalmakta bu sayede hem birey hem de çevresinin enfekte olmasının azalması yoluyla indirekt olarak da sağlıklı kişilerin korunması sağlanır (Taylan, 2014).

Purifiye edilmiş 23 adet pnömonokok serotipine ait kapsüller polisakkarit içeren polisakkarit aşısı tüm invaziv pnömonokok enfeksiyonu yapan suşların %85-90 kadarını içermektedir. Etki mekanizması hümmoral yanıt üzerinden olup serum antikor düzeyi koruyuculukla doğrudan ilişkilidir. 50 yaş üzeri kişilerde 1-2 yıl sonra antikor düzeyinin düştüğü ve 10 yıla kadar düşük seyrettiği gözlenmiştir. Kalıcı hafıza oluşmaması nedeni ile tekrar aşılanma gerekmekte olup sağlıklı erişkinler ve yaşlılarda kısa aralıklarla yapılması antikor düzeyinde azalmaya sebep olabilir. Bu nedenle tekrar aşılanma için en az 5 yıl geçmesi gerekmektedir (Taylan, 2014).

İnfluenza Aşısı:

Bir ölü virüs aşısı olan influenza virüsü aşısı her yıl o yıl içerisinde epidemi yapan suşlardan trivalan (iki tip A ve bir tip B) olarak hazırlanmaktadır. Uygulama yolu olarak intramuskuler yol kullanılmakta olup genelde deltoid kas içerisine tek doz olarak uygulanmaktadır (Fiore AE, 2009).

İnfluenza virüslerinde nokta mutasyonlar ve viral replikasyon esnasında gelişen rekombinasyonlar sık antijenik değişikliklere neden olmaktadır. Buna bağlı olarak da influenza aşıları ömür boyu koruma sağlayamaz ve her yıl yenilenmeleri gerekir. Uygulama sonrasında 10-15 gün içerisinde bağışıklık oluşturmakta ve bağışıklık bir süre ile devam etmektedir. Her yıl eylül, ekim ya da en geç kasım ayında yapılmalıdır. Bu dönemde hastanede yatırılarak takip ve tedavi edilmiş olan TGP olguları ile risk grubundaki diğer hastalar aşılardan yapılarak taburcu edilmelidirler (Kumar A, 2009).

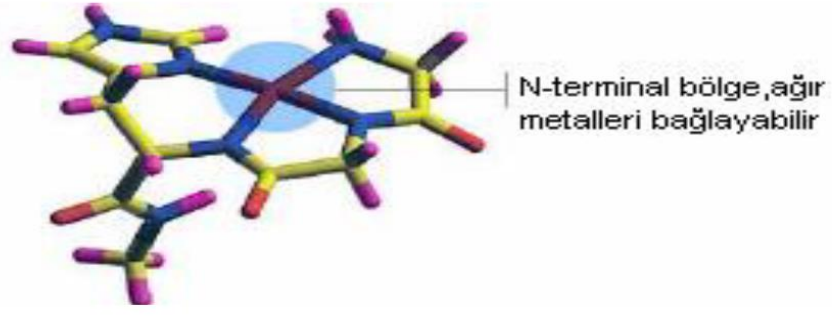
2.2. İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN(İMA)

Albümin, kanda fazla miktarda bulunan, 585 amino asit kalıntısından oluşan ve karaciğerde sentezlenen, farklı fonksiyonlara sahip bir proteindir. Albüminin yarı ömrü 19-20 gündür ve 6.5 kDa ağırlığındadır (Chawla R, 2006) (DC., 2009). Kandaki ilaçlar, bilirubin, hormon, yağ asitleri, katyonlar (Ca^{+2} , Na^{+2} ve K^{+}) ve diğer ligandları reversibl veya kovalent olarak bağlar (Lee E, 2014). Albümin, kan dolaşımında endojen ve eksojen kaynaklı toksik maddeleri taşır. Albümin molekülünün amino ucu (N terminal) özellikle aspartil-alanil-histidil-lizin aminoasit dizisi kobalt (Co^{+2}), nikel (Ni^{+2}), bakır (Cu^{+2}) gibi geçişli metal iyonlarının primer bağlanma yeridir (Sbarouni E G. P., 2011). Serbest radikal hasarı, enerji bağlı membran harabiyeti, serbest demir ve bakıra maruz kalma, asidoz ve hipoksi gibi durumlarda albüminin N terminal ucu modifiye olarak Co^{+2} , Ni^{+2} , Cu^{+2} gibi geçişli metalleri bağlama kapasitesi azalır (Zurawska-Płaksej E, 2014). Albüminin bu modifiye şekli iskemi modifiye albümin (İMA) olarak adlandırılır ve spektrofotometrik olarak albümin kobalt bağlama testi (ACB) ile ölçülür (Piwowar A, 2008) (DC., 2009). ACB testi kandaki albüminin kobaltı bağlama kapasitesini ölçer. Seruma kobaltın bilinen miktarı eklenerek bağlanmayan kobalt, ditiotreitol (DTT) ile bağlanarak kolorimetrik olarak ölçüldükten sonra çıkan sonuç absorbans ünitesi (ABSU) veya U/ml olarak rapor edilir. Albümine bağlı Co^{+2} miktarı ve renk oluşumu arasında ters ilişki vardır (Piwowar A, 2008). İMA'nın stabilitesi $4^{\circ}C$ ve $20^{\circ}C$ ' de 2 saattir ve ölçüm yapılırken dilüsyondan sakınılmalıdır. $-20^{\circ}C$ ' de saklandığı zaman değerler stabildir fakat taze serum ile karşılaştırıldığında hafif yüksektir. 2000'li yıllarda Bar-Or ve arkadaşları tarafından bulunan hızlı ve kolorimetrik bir test olan, ACB testi ortaya çıkmıştır (Eom JE, 2014). İMA'nın referans aralığı 52.76-116.56 U/ml saptanmıştır (Sbarouni E G. P., 2011). İMA'nın serum konsantrasyonu yaş ve cinsiyet ile ilişki göstermez. Patolojik olmayan durumlarda İMA total albüminin %1-2'si iken iskemik durumlarda bu oran %6-8'dir (Sbarouni E G. P., 2011). Albüminin çok düşük ve yüksek konsantrasyonları ve laktik asidoz varlığı İMA ölçümünü etkiler.

Dokulara yeterli oksijen ulaşmadığında anaerobik hücresel metabolizma ortaya çıkar ve laktik asit ortamda artar. Bhagavan ve ark (2003) laktik asit ortamda arttığında Na-K ATPaz pompası da çalışmaz ve ortamdaki ATP azalır. Zweier ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında kardiyak fonksiyon bozuklukları sonucunda meydana gelen

iskemi durumunda kan dolaşımındaki serbest radikallerin arttığını ortaya koymuşlardır. Bakır ve demir kanda normalde oldukça fazla miktarda bulunan moleküllerdir ve dolaşımında transferrin, albümin, seruloplasmin gibi taşıyıcılarına bağlı olarak ya da intrasellüler ortamda bulunurlar. Vücudun herhangi bir bölgesinde iskeminin başlamasından kısa bir süre sonra intrasellüler ortamdaki veya taşıma proteinlerine bağlı bakır ve demirler bağlandıkları proteinlerden veya intrasellüler ortamdan dolaşıma salınarak serbest konsantrasyonlarında artma meydana gelir (Pollack ve ark 2003).

Bu redoks aktif metal iyonlarının ortamdaki oksijene olan etkileri nedeniyle reaktif oksijen zararlı ürünler ortaya çıkar. Dolaşımdaki askorbik asit gibi indirgeyici maddelerin yardımı ile Cu^{+2} elektron alarak Cu^{+1} ya indirgenir. Oluşan indirgenmiş bakırlar ortamdaki oksijenlerin süperoksid radikallerine dönüşmesine neden olur. Süperoksit dismutaz enzimi dokularda oldukça fazla bulunan ve süperoksitleri hidrojen peroksit H_2O_2 ve oksijene dönüştüren bir enzimdir. Normalde bu oluşan H_2O_2 , ikinci bir enzim olan katalaz enzimi ile su ve oksijene çevrilerek zararsızlaştırılır. Demir ve bakır gibi redoks reaktif okside metaller varlığında süperoksit/ metal/ H_2O_2 arasında meydana gelen Fenton reaksiyonları sonucunda oldukça yüksek reaktif ve potansiyel olarak zararlı serbest OH radikalleri ve okside metal iyonları ortamda artar (Wardman ve Candeias 2006, Patan 2009) Oluşan bu serbest OH radikalleri protein, nükleik asitler ve lipidlerin hasara uğramasında önemli rol oynar. Albümin gibi biyolojik moleküllerin metal bağlayan kısımları spesifik fenton reaksiyonları sonucunda bölgesel bir zarara uğrar. Açığa çıkan ve ortamdaki indirgeyici ajanlarla okside olan metal atomları bu zincir reaksiyonun oluşmasını sürekli tetiklerken albümin tarafından bağlanmaya çalışılır ve bağlı albümin de bir taraftan İMA oluşturmaya devam eder (Marx ve Chevion 1986, Wardman ve Candeias 2006).



Şekil 1. Normal insan serum albüminin biyokimyasal yapısı (*Çetinkaya, 2006*)

Oksidatif stres, aralarında pnömoninin bulunduğu organizmadaki birçok patolojik süreçte rol almaktadır. Oksidan-antioksidan sistemler arasındaki dengenin bozulması olarak tanımlanan oksidatif stres, protein oksidasyonu ve lipid peroksidasyonu gibi mekanizmalarla doku hasarına neden olmaktadır (Sies, 1997) (Valdez LB, 2000). Akciğer, oksidanlardan en çok etkilenen organlardan biridir. Akciğerlerin güçlü antioksidan savunma sistemleri vardır. Oksidan maddeler, hücre dışı matriksin yapısını, biyolojik membranları, DNA hasarı yaparak hücrenin genetik yapısını ve siliyer fonksiyonu bozar. Enzimatik olayları etkiler, sürfaktan aktivitesini azaltır, mukus yapımını, sitokinlerin ve proteazların etkinliğini artırır (Cohrane, 1991).

İMA Yükselmesine Sebep Olan Nedenler

Koroner arter hastalığı

Son dönem böbrek hastalığı

Karaciğer yetmezliği

Serebrovasküler hastalıklar

Aşırı travmalar

Neoplastik hastalıklar

Ciddi enfeksiyonlar (Kalay N, 2006)

İMA konsantrasyonundaki artma günümüzde miyokart iskemisini gösteren bir belirteç olarak koroner sendromlu hastaların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır

(Bar-Or D W. J., 2001). İMA iskemini başlangıcından hemen sonra dakikalar içinde yükselir, 6-12 saat yüksek kalır ve 24 saat içinde normale döner. Özdem ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut koroner sendrom teşhisi için İMA'nın duyarlılığı %60,9, özgüllüğü %89,2 olarak saptanmıştır (Ozdem S, 2005).

İMA'nın yalnızca miyokart değil diğer organları etkileyen farklı iskemi modellerinde de yüksek oksidatif strese bağlı yükseldiği gösterilmiştir (Sbarouni E G. P., 2011). Serum İMA düzeyinin kardiyak dışı iskemili hastalıklar, pulmoner emboli, kardiyopulmoner resüsitasyon, son evre böbrek hastalıkları, serebrovasküler iskemi, akut mezenterik iskemi, sistemik skleroz, artroskopik diz cerrahisi, egzersiz sonrası iskelet kası iskemisi, diabetes mellitus (DM), karaciğer hastalıkları, bazı kanserler, enfeksiyon ve periferik damar hastalıklarında arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Sbarouni E G. P., 2011) (Piwowar A, 2008) (Zurawska-Płaksej E, 2014).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Nisan 2018-Mart 2019 tarihleri arasında Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde yapıldı. Prospektif ve olgu kontrol özelliğindeki bu çalışma için, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 02.04.2018 tarih ve 73 sayılı kararı ile etik onay alındı.

Çalışma popülasyonu; çalışma periyodu içerisinde toplumda gelişen pnömoni tanısı ile Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniğine başvuran ayaktan ve yatan hastaları içermektedir. Hastalar PSI (Pnömoni Ağırlık İndeksi)'ye göre PSI I, II, III ayaktan hastalar, PSI IV, V servise yatırılan hastalar ve yoğun bakıma yatırılma kriterlerine göre yoğun bakıma yatırılan hastalar olarak sınıflandırıldı.

Bu çalışma; 150 toplumda gelişen pnömonili hasta ve 150 kontrol olmak üzere toplam 300 kişi ile yapıldı. Kontrol grubu olarak solunum sistemi ile ilgili şikayeti olup polikliniğimize başvuran veya geçirilmiş akciğer hastalığı, radyolojik sekel kontrolü gibi nedenlerle polikliniğimizce kontrolleri yapılan, muayene ve tetkikler sonucunda herhangi bir hastalığı saptanmamış kişiler alındı. Çalışmaya dahil olan tüm hastaların ve kontrol grubunun yazılı onamları alındı.

Pnömoni hastalarında; hastalık ağırlığını belirlemek için hemogram, biyokimya, arter kan gazı, postero-anterior (PA) akciğer grafisi, gereğinde toraks bilgisayarlı tomografi (BT) rutin olarak bakılmaktadır. Pnömoni hastalarının rutin olarak özgeçmiş, ek hastalık durumu, fizik muayeneleri değerlendirilmektedir. Çalışmamızda her hasta ve kontrol grubundaki her kişi için bu bilgiler kaydedildi.

CRP seviyeleri, bir BNII Nefelometre Analiz Cihazı (Siemens, Münih, Almanya) kullanılarak, CardioPhase hsCRP kiti (Siemens Healthcare Diagnostics Products, Marburg, Almanya) ile türbidimetrik olarak ölçülmüştür.

PMNL'ler, Sysmex XE-2100 otomatik hematoloji sistemi (Sysmex, Kobe, Hyōgo, Japonya) kullanılarak sayıldı.

İMA ölçümü ise albümin bağlama kapasitesine indirgenmiş kobalt (İMA seviyesi), Bar-Or ve arkadaşları tarafından geliştirilen hızlı ve kolorimetrik yöntem kullanılarak ölçüldü. Kısaca, 200 uL hasta serumu cam tüplere aktarıldı ve 50 uL%0,1

CoCl₂ x 6H₂O (Sigma Aldrich Lot: S38901-248; Sigma Aldrich, St. Louis, MO, ABD) eklendi. Hafifçe çalkalandıktan sonra, karışım yeterli kobalt albümin bağlanmasını sağlamak için 10 dakika boyunca inkübe edildi. Daha sonra, 50 µL 1,5 mg / mL dithiothreitol (DTT) (Sigma-Aldrich Lot: D5545-1G; Sigma-Aldrich) renklendirme ajanı olarak eklendi. 2 dakika sonra, kobalt ve albümin arasındaki bağı durdurmak için 1 mL%0,9 NaCl ilave edildi. Her örnek için bir boşluk hazırlandı. DTT ilave aşamasında, DTT içermeyen bir boşluk elde etmek için 50 µL 1,5 mg / mL DTT yerine 50 µL distile su kullanıldı. Absorbanslar, bir spektrofotometre ile 470 nm'de kaydedildi. DTT'li örneklerde renk oluşumu, boş tüplerdeki renk oluşumu ile karşılaştırıldı ve sonuçlar, absorbans birimleri (ABSU) olarak ifade edildi (Bar-Or D L. E., 2000).

3.1. Çalışma Grubuna Alınma Kriterleri

1. Çalışmayı katılmayı kabul eden, onam formunu imzalamış ve gönüllü olmak
2. ATS kriterlerine uygun şekilde TGP tanısı almış olmak
3. 18 yaşından büyük olmak

3.2. Kontrol Grubuna Alınma Kriterleri

1. Solunum sistemi ile ilgili şikâyeti olup, yapılan muayene ve tetkikler sonucunda herhangi bir hastalığı saptanmamış olmak.
2. Geçirilmiş akciğer hastalığı, radyolojik sekel kontrolü, tarama muayenesi gibi nedenlerle polikliniğimizde kontrolleri yapılmış olmak.
3. Çalışmayı katılmayı kabul eden, onam formunu imzalamış ve gönüllü olmak.
4. 18 yaşından büyük olmak

3.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

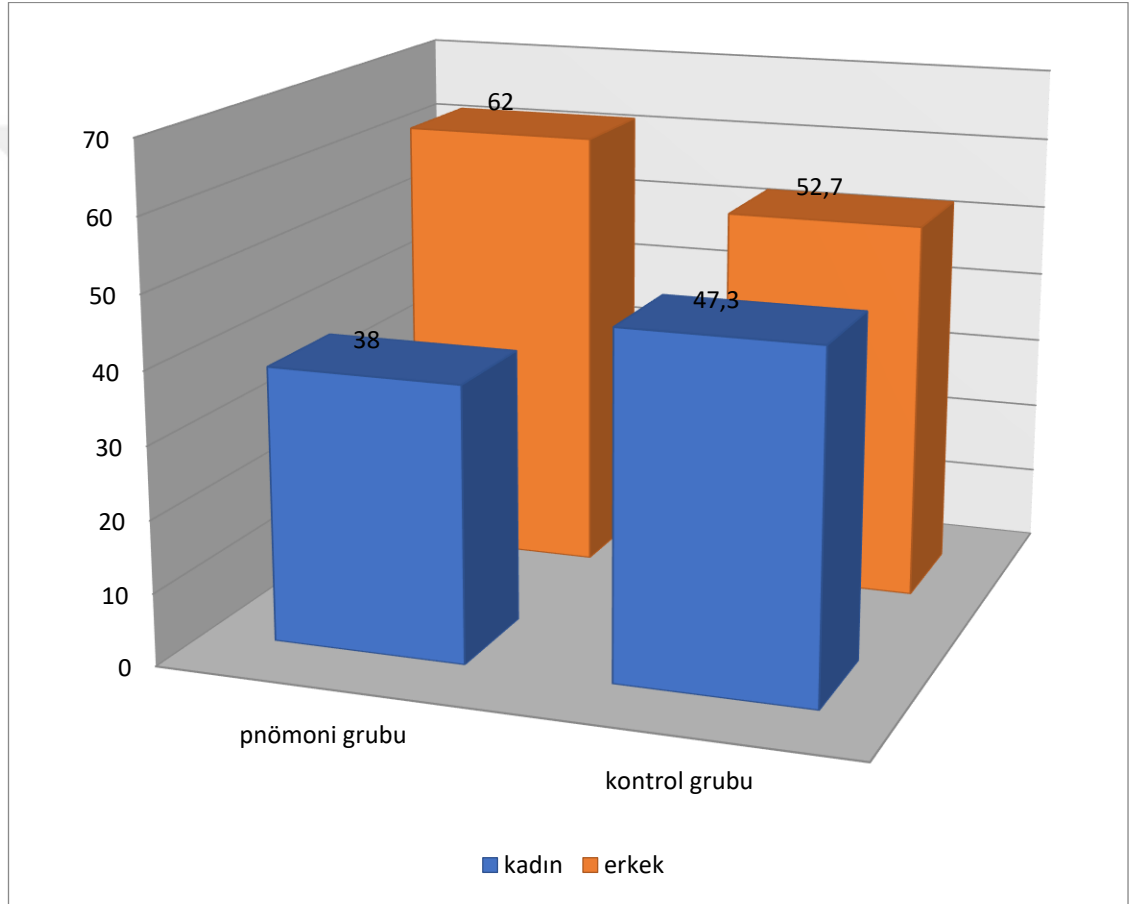
1. 18 yaşından küçük olan hastalar ve kontroller.
2. Gebeler
3. Çalışmayı kabul ettiğini gösterir yazılı belge imzalamayanlar
4. Zihinsel engelliler

3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi

Verilerin istatistik değerlendirmeleri IBM® SPSS® (ver. 20.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) istatistik programı ile istatistiksel analiz yapıldı. Verilerin normal dağılımını Kolmogorov-Simirnov testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama \pm standart sapma (SD) veya ortanca (minimum-maksimum), kullanıldı. Korelasyon analizinde parametrik testler için Pearson, non-parametrik testler için Spearman's rho analizi yapıldı. Grupların karşılaştırıldığı analizlerde kategorik değişkenler için Ki-kare test ile Fisher exact test, sürekli değişkenler için iki grup karşılaştırmalarında normal değere uyan veriler için Student-T testi, uymayanlar için Mann-Whitney U test ve ikiden fazla grup karşılaştırmalarında Anova testi, post hoc analizlerde Tukey testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde kabul edilerek değerlendirildi. Cut-off noktasının belirlenmesi için ROC analizi uygulandı.

4. BULGULAR

Çalışmaya pnömoni grubundan 150 ve kontrol grubundan 150 olmak üzere toplam 300 olgu dahil edildi. Pnömoni grubunun %38'i (n=57) kadın ve %62'si (n=93) erkek, kontrol grubunun %47,3'ü (n=71) kadın ve %52,7'si (n=79) erkek olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.102) (Şekil 2). 150 TGP tanılı hastanın yaş ortalaması 61.03 ± 1.7 , kontrol grubunun yaş ortalaması ise $58.0 \pm 10,6$ olarak bulundu (p=0.082).



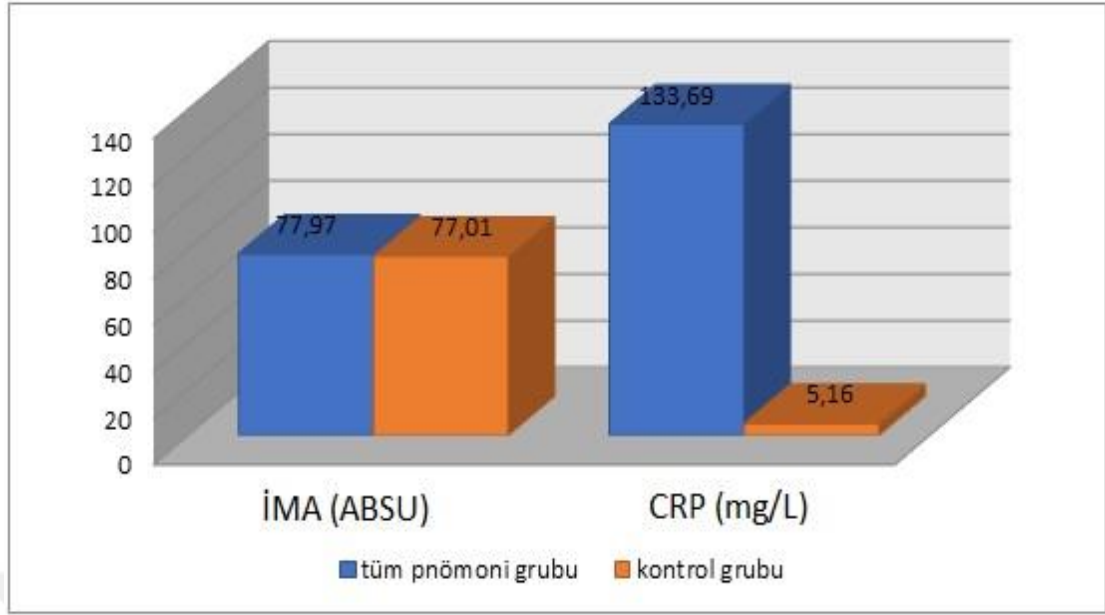
Şekil 2. Pnömoni grubunda ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı

Pnömoni grubu ile kontrol grubu arasında ağırlık, boy, VKİ, İMA ve sodyum değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Pnömoni ve kontrol grubunun demografik ve laboratuvar verileri tablo 17’de karşılaştırıldı. Pnömoni grubunda kontrol grubuna göre CRP, üre, kreatinin ile glukoz değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek ve hematokrit değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük saptandı ($p<0.001$). Pnömoni ve kontrol grubunun İMA ve CRP değerlerinin karşılaştırılması şekil 3’te gösterildi.



Tablo 17. Pnömoni grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılması

	Tüm pnömoni grubu		Kontrol grubu		p
	Ort.± SS	Median (Üst limit – Alt limit)	Ort.±SS	Median (Üst limit – Alt limit)	
Yaş (yıl)	61.03±17.77	66.00 (18-95)	58.07±10.69	58.00 (25-86)	0.082
VKİ (kg/m ²) (n=49/81)	26.16±5.12	26.23 (13.89-37.04)	27.61±5.29	26.95 (17.53-45.79)	0.285
İMA (ABSU)	77.97±6.17	78.35 (57.8-93.4)	77.01±7.51	79.90 (54-91.1)	0.742
CRP (mg/L)	133.69±105.44	106.26 (10.7-472)	5.16±9.64	3.20 (1.15-114)	0.001
Üre (mg/dl)	49.89±33.46	39.55 (11.7-207)	29.50±9.16	28.45 (12.2-58.3)	0.001
Kreatinin (mg/dl)	1.15±0.93	0.84 (0.27-5.64)	0.74±0.55	0.70 (0.4-7)	0.001
Sodyum (mEq/L)	139.34±4.96	139.00 (123-161)	140.12±2.76	140.00 (134-149)	0.086
Hematokrit (%)	36.83±7.01	36.40 (23.7-55.6)	42.80±4.37	43.35 (30.5-51.3)	0.001
Glukoz (mg/dl)	130.27±57.88	112.00 (65-364)	89.57±18.73	88.00 (65-240)	0.001

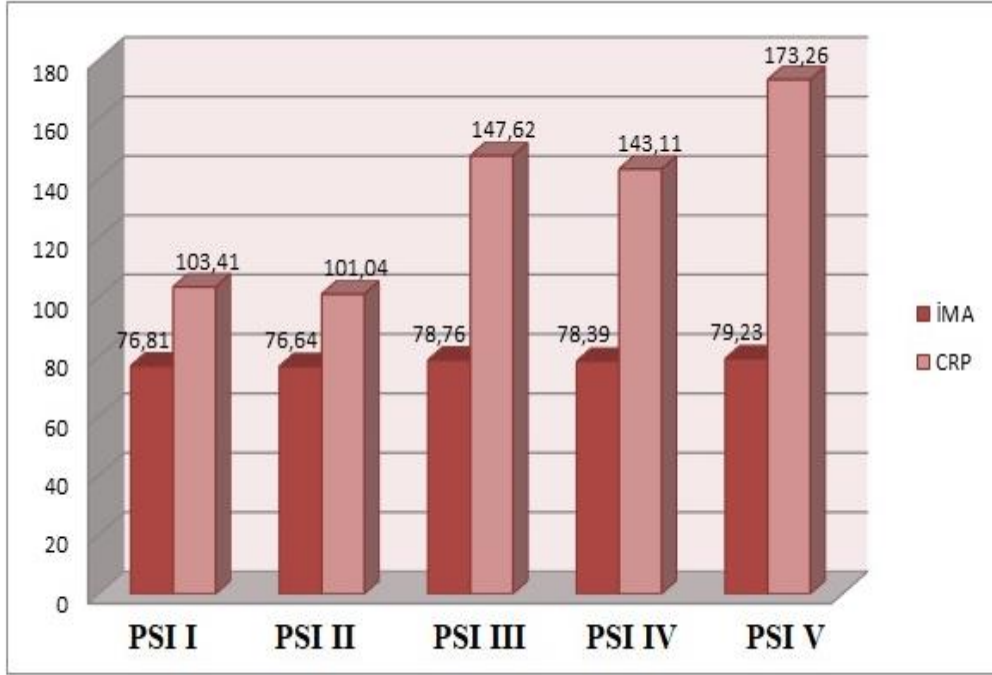


Şekil 3. Pnömoni grubu ve kontrol grubunda İMA, CRP ortalama değerleri

Tablo 18. Pnömoni grubunda İMA ile diğer ölçümler arasındaki ilişki

	İMA	
	r	P
Yaş (yıl)	0.116	0.159
Üre (mg/dl)	-0.043	0.601
Kreatinin (mg/dl)	-0.058	0.483
Sodyum (mEq/L)	0.023	0.783
Hematokrit (%)	-0.129	0.116
Glukoz (mg/dl)	0.077	0.352

Pnömoni grubunda İMA ile yaş, üre, kreatinin, sodyum, hematokrit, glukoz arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 18).



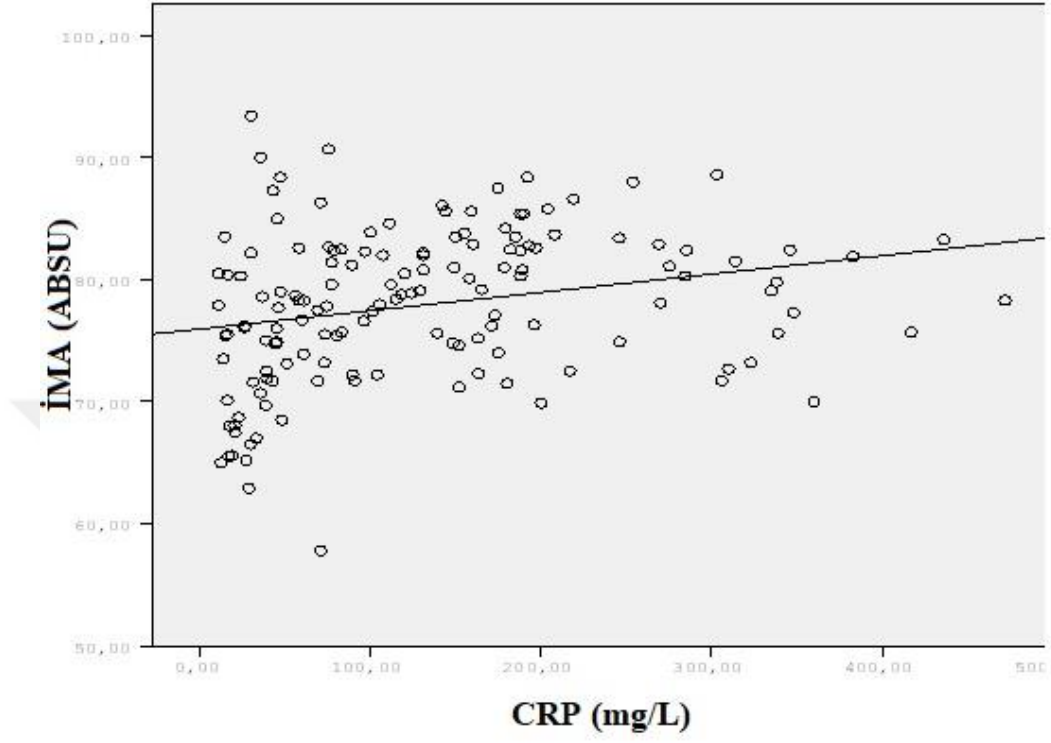
*PSI; Pnömoni ağırlık indeksi

Şekil 4. Pnömoni ağırlığına göre İMA ve CRP ortalama değerleri

Pnömoni ağırlığına göre İMA ve CRP ortalama değerleri şekil 4'te gösterildi. Gruplar arasında İMA ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

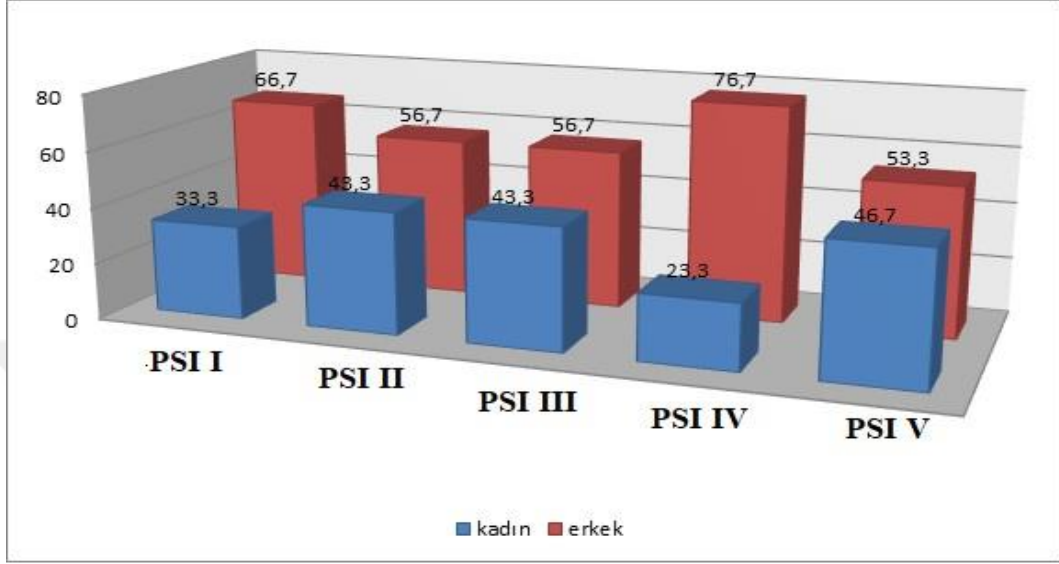
Pnömoni grubunda İMA ile CRP arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak pozitif yönde zayıf korelasyon saptandı ($r=0.343$; $p=0.001$). İMA ile prokalsitonin arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=-0.69$; $p=0.477$).

Pnömoni grubunda İMA ile CRP arasındaki ilişki Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5. Pnömoni grubunda İMA ile CRP ilişkisi

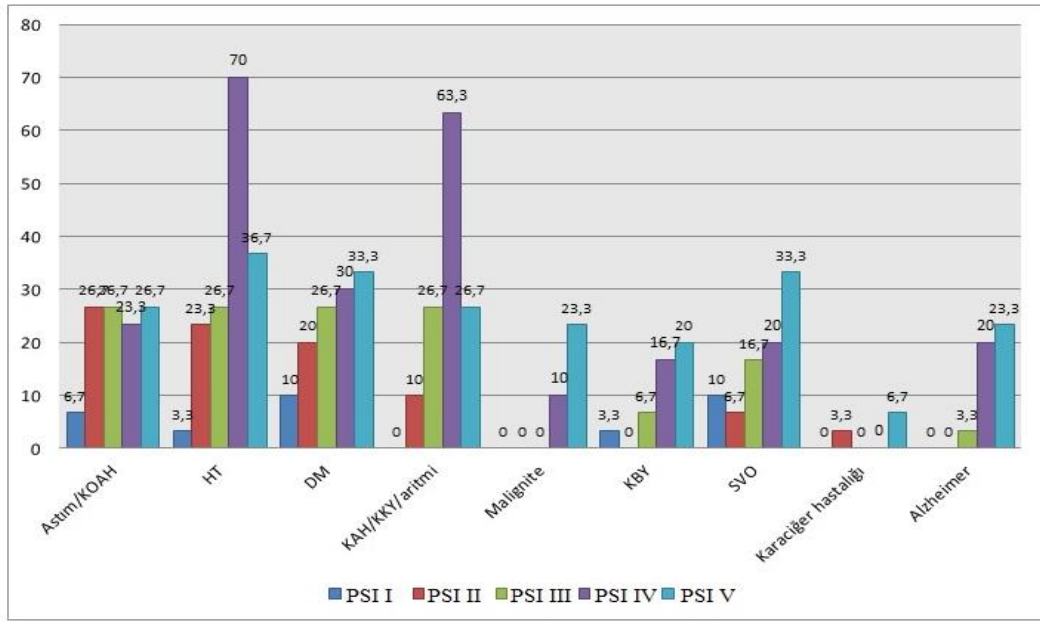
Pnömoni ağırlığına göre cinsiyet dağılımı şekil 6'da gösterildi.



*PSI: Pnömoni ağırlık indeksi

Şekil 6. Pnömoni ağırlığına göre cinsiyet dağılımı (%)

Pnömoni ağırlığına göre komorbidite varlığı Şekil 7’de gösterildi.

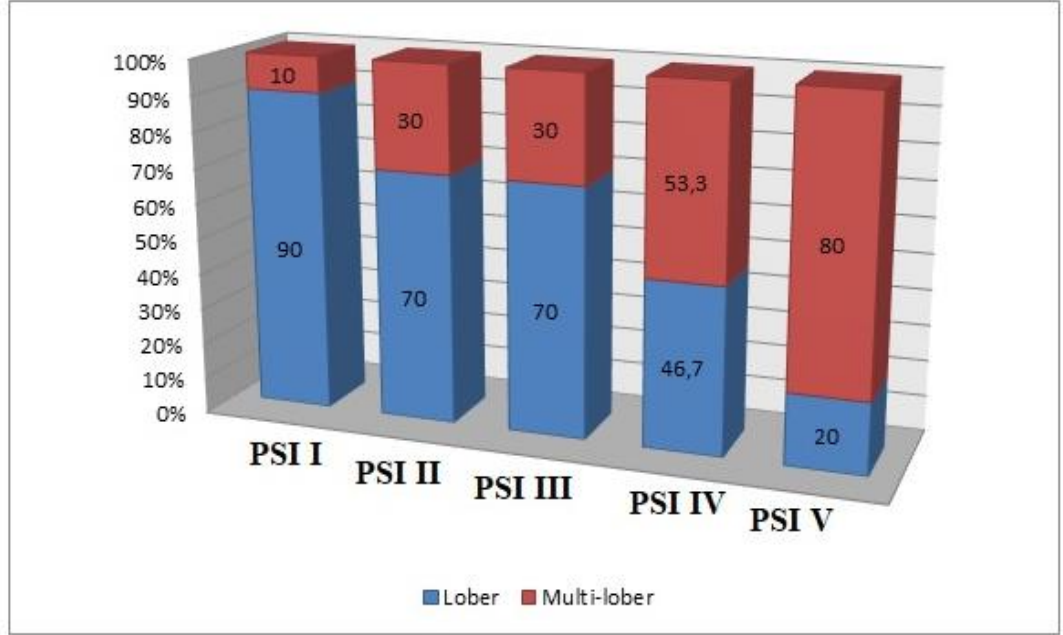


*PSI: Pnömoni ağırlık indeksi

Şekil 7. Pnömoni ağırlığına göre komorbidite varlığı (%)

KOAH; Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı, KAH; Koroner Arter Hastalığı, KBY; Kronik Böbrek Yetmezliği, DM; Diyabetes Mellitus KKY; Konjestif Kalp Yetmezliği, SVO; Serebrovasküler Hastalık

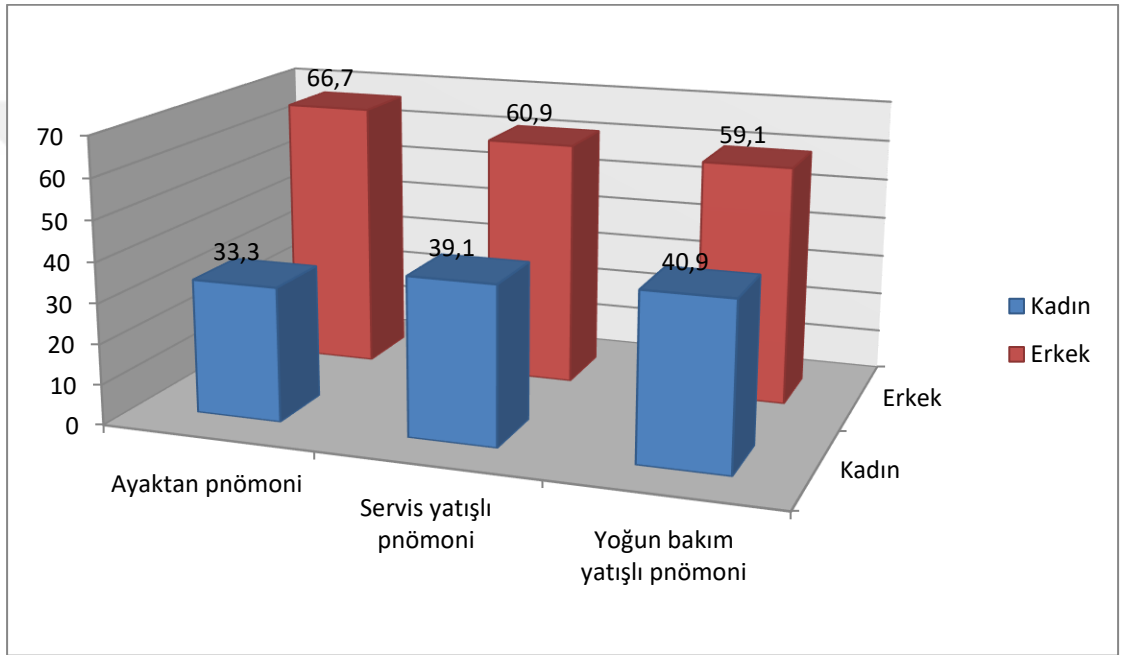
Radyolojik olarak multi-lober tutulum, PSI I pnömonide, PSI IV ve PSI V pnömonilere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük ($p=0.001$), PSI V pnömonide diğer dört grup pnömonilere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek oranda saptandı ($p=0.001$). Radyolojik tutulum dağılımı şekil 8’de gösterildi.



*PSI: Pnömoni ağırlık indeksi

Şekil 8. Pnömoni ağırlığına göre radyolojik tutulum (%)

Pnömoni grubu ayakta pnömoni, servis yatışı olan pnömoni ve yoğun bakım yatışı olan pnömoni hastaları olmak üzere 3 gruba ayrıldığında 36 ayakta pnömoni hastasının %33.3'ü (n=12) kadın ve %66.7'si (n=24) erkek, 92 serviste yatan pnömoni hastasının %39.1'i (n=36) kadın ve %60.9'u (n=56) erkek, 22 yoğun bakımda yatan pnömoni hastasının %40.9'u (n=9) ve %59.1'i (n=13) erkek olarak tespit edildi ve bu 3 grup arasında cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.794) (Şekil 9).



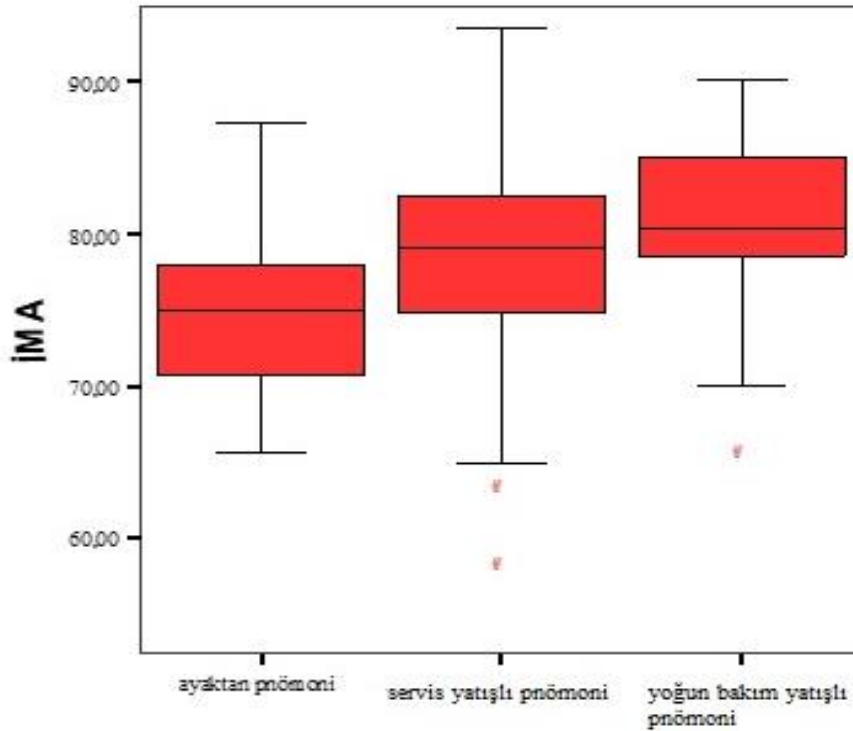
Şekil 9. Pnömoni grubunda cinsiyet dağılımı (%)

Tablo 19. Pnömoni olgularının demografik verileri ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

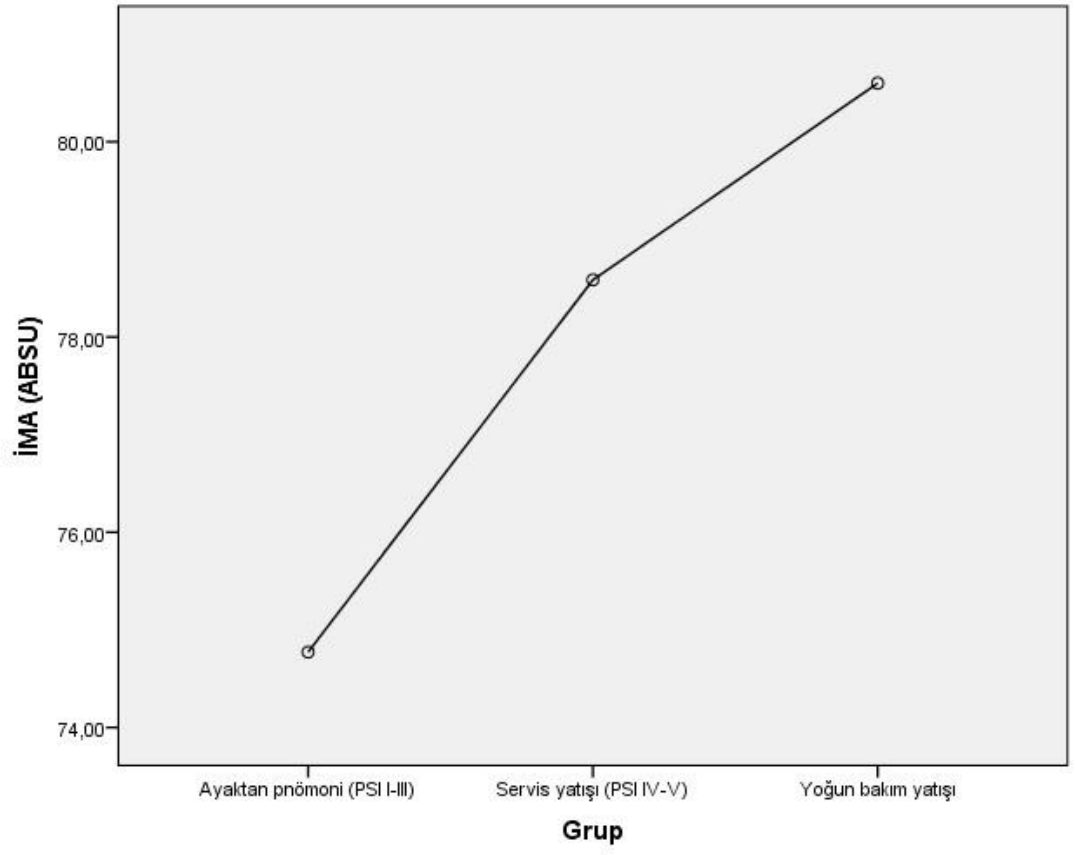
	Ayaktan pnömoni n=36 PSI I-III	Servis yatışlı pnömoni n=92 PSI IV-V	Yoğun bakım yatışlı pnömoni n=22	P
	Ort.±SS	Ort. ±SS	Ort. ±SS	
Cinsiyet, n (%)				
Kadın	12(33.3)	36(39.1)	9(40.9)	0.794
Erkek	24(66.7)	56(60.9)	13(59.1)	
Yaş (yıl)	55.47±15.43	61.64±19.08	67.59±12.90	0.035
İMA (ABSU)	74.77±5.57	78.58±6.01	80.60±5.97	0.001
CRP (mg/L)	63.64±69.05	156.42±105.49	153.26±107.92	0.001
Üre (mg/dl)	35.67±18.30	52.85±32.87	60.81±46.85	0.019
Kreatinin (mg/dl)	0.90±0.47	1.30±1.04	0.89±0.83	0.035
Sodyum (mEq/L)	139.14±4.22	138.93±4.82	141.36±6.26	0.268
Hematokrit (%)	42.61±6.19	35.00±5.86	34.99±7.76	0.001
Glukoz (mg/dl)	98.66±20.65	140.32±62.62	139.99±61.74	0.001
Satürasyon (%)	96.23±-1.79	88.08±9.08	84.68±9.68	0.001

Ayaktan pnömoni hastalarının yaş ortalaması yoğun bakım yatışlı pnömoni hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük saptandı ($p=0.031$). Servis yatışlı hastalar ile yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0.175$). Servis yatışlı pnömoni hastalarında üre değeri 52.85 ± 32.87 mg/dl, ayaktan pnömoni hastalarında 35.67 ± 18.30 mg/dl olarak ölçüldü, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.22$).

Ayaktan pnömoni hastalarında İMA 74.77 ± 5.57 ABSU, servis yatışlı pnömoni hastalarında 78.58 ± 6.01 ABSU ve yoğun bakım yatışlı pnömoni hastalarında 80.60 ± 5.97 ABSU ölçüldü. Buna göre İMA ayaktan hastalarda servis hastalarından ve yoğun bakım hastalarından ikili karşılaştırmalarda anlamlı derecede daha düşük saptandı (sırası ile $p=0.004$, $p=0.001$). Gruplar arası İMA ortalamalarının dağılımı şekil 10 ve 11’de gösterildi.



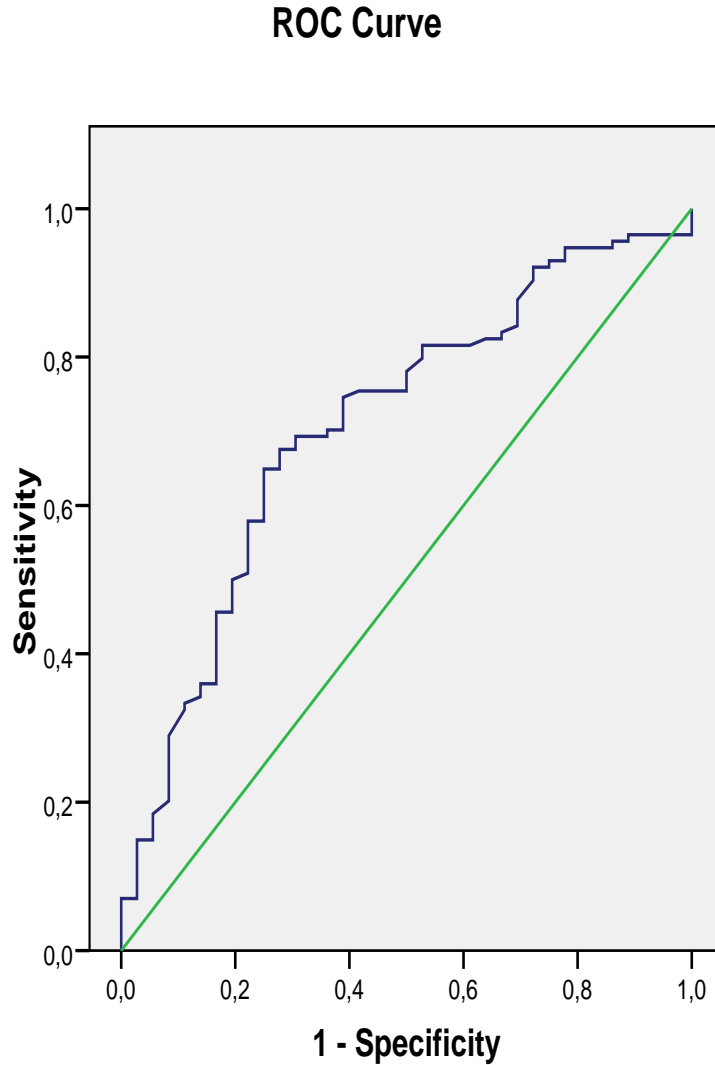
Şekil 10. Pnömoni olgularında İMA değerlerinin dağılımı



Şekil 11. Gruplar arasında İMA düzeylerinin dağılımı

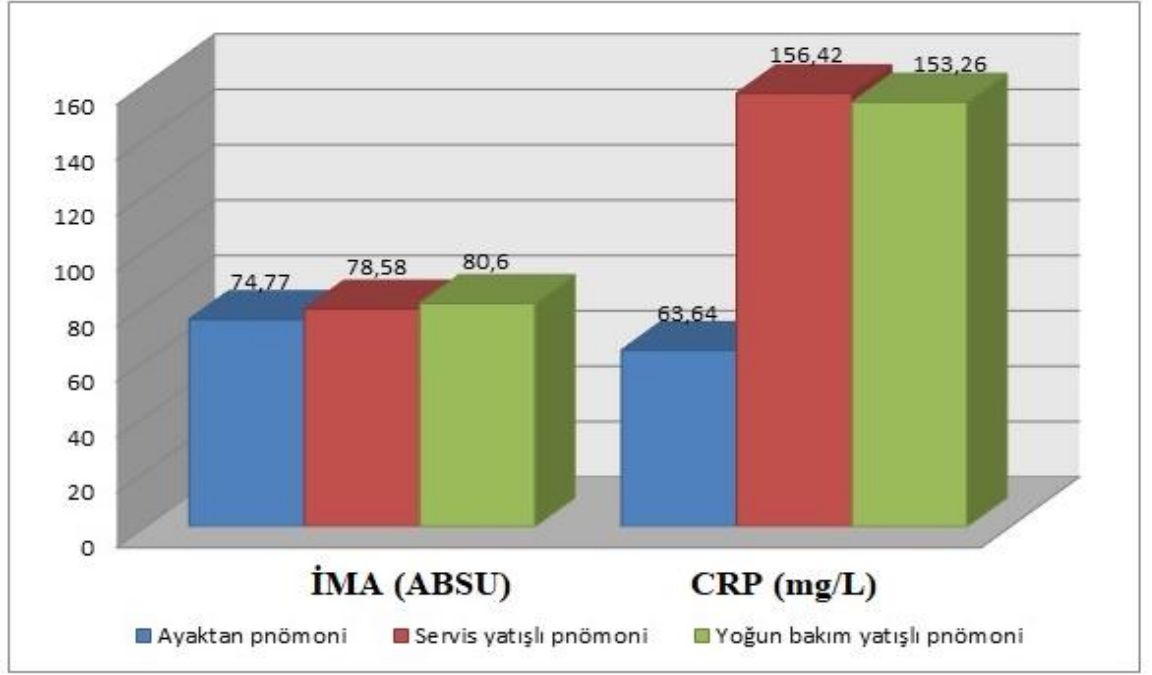
Ayaktan pnömoni hastalarında kreatinin değeri yoğun bakım hastalarına göre anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p=0.035$), diğer gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

İma için kliniğe yatan hastalarda bir cut-off değeri verebilir miyiz diye değerlendirme yaptığımızda; hastaları ayaktan ve yatan hastalar (yoğun bakım ve serviste yatan hastalar) olarak iki grupta değerlendirdik. Serum İMA düzeyleri için eğrinin altında kalan alan 0.708 ± 0.049 (%95 G.A.=0.612-0.804) $p<0.001$, cut-off değeri 77.60 ABSU, sensitivite=%64,9 spesifite=%75,0 pozitif prediktif değeri=%89.2, negatif prediktif değeri=%40.3 olarak saptandı (şekil 12).



Şekil 12. Toplum kökenli pnömoni ile İMA ilişkisini gösteren ROC eğrisi

Ayaktan pnömoni hastalarında CRP 63.64 ± 69.05 mg/dl, servis hastalarında 156.42 ± 105.49 mg/dl ve yoğun bakım hastalarında 153.26 ± 107.92 mg/dl ölçülmüş olup ikili karşılaştırmalarda ayaktan hastalarda CRP değerleri servis ve yoğun bakım hastalarına göre anlamlı derecede düşük saptandı (sırası ile $p=0,001$, $p=0,003$) (Şekil 13).



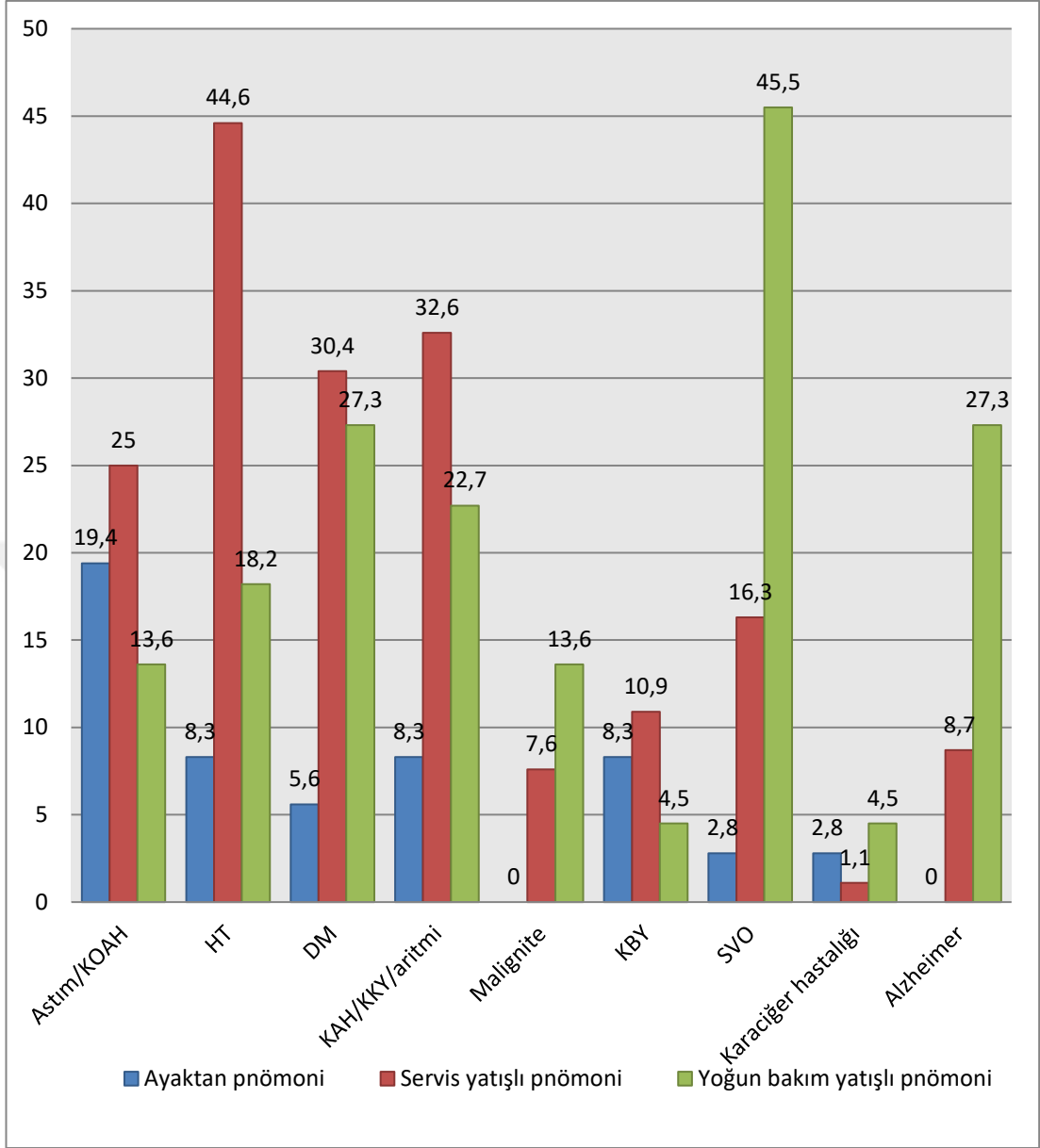
Şekil 13. Pnömoni olgularında İMA ile CRP ortalama değerlerinin dağılımı

Ayaktan hastalarda sodyum değeri servis yatışlı ve yoğun bakım yatışlı hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla; $p<0.976$, $p<0.220$). Servis ve yoğun bakım yatışlı hastalar arasında sodyum değeri bakımından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.098$)

Ayaktan hastalarda satürasyon değeri servis yatışlı ve yoğun bakım yatışlı hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptandı (sırasıyla; $p=0.001$, $p=0.001$). Servis ve yoğun bakım yatışlı hastalar arasında satürasyon değeri bakımından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.183$)

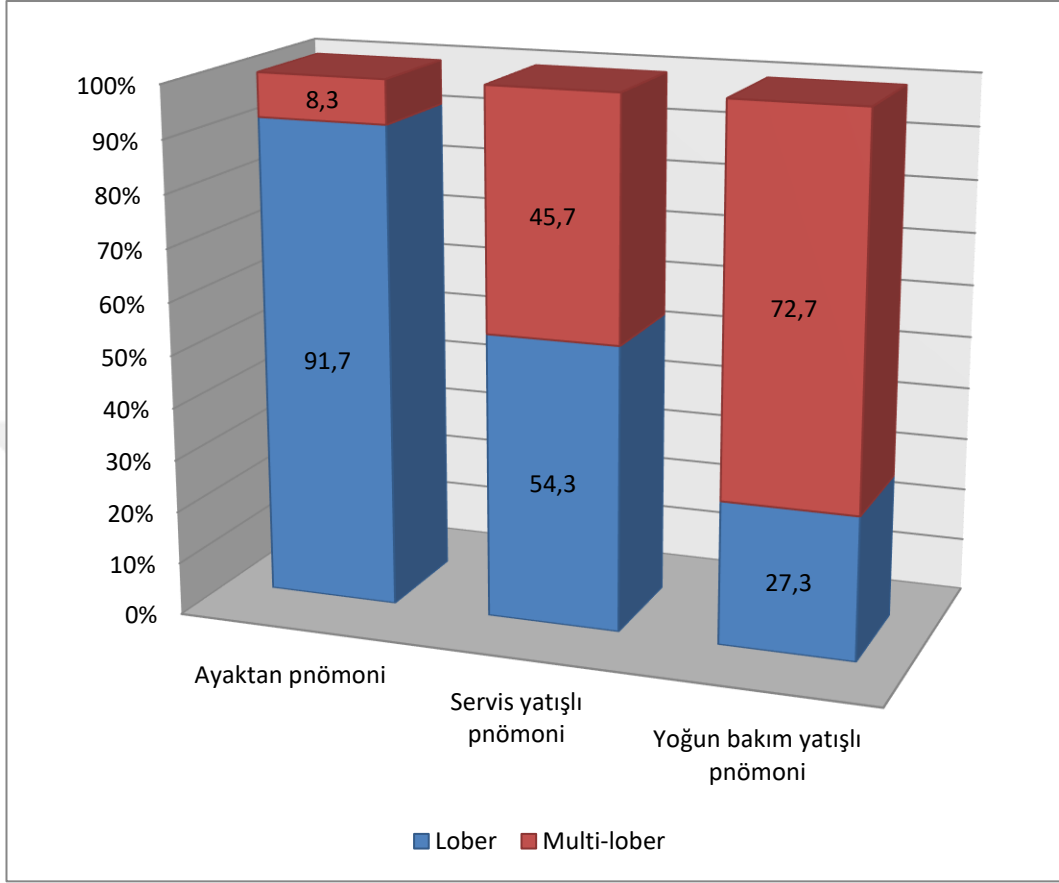
Ayaktan hastalarda glukoz değeri servis yatışlı ve yoğun bakım yatışlı hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük saptandı (sırasıyla; $p=0.001$, $p=0.018$). Servis ve yoğun bakım yatışlı hastalar arasında glukoz değeri bakımından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=1.000$) (Tablo 19).

Pnömoni olgularında; ayaktan hasta, servis ve yoğun bakım hastalarında eşlik eden komorbiditelerin durumu şekil 14'te ve radyolojik (lober-multilober) tutulumun dağılımı şekil 15'te gösterildi.



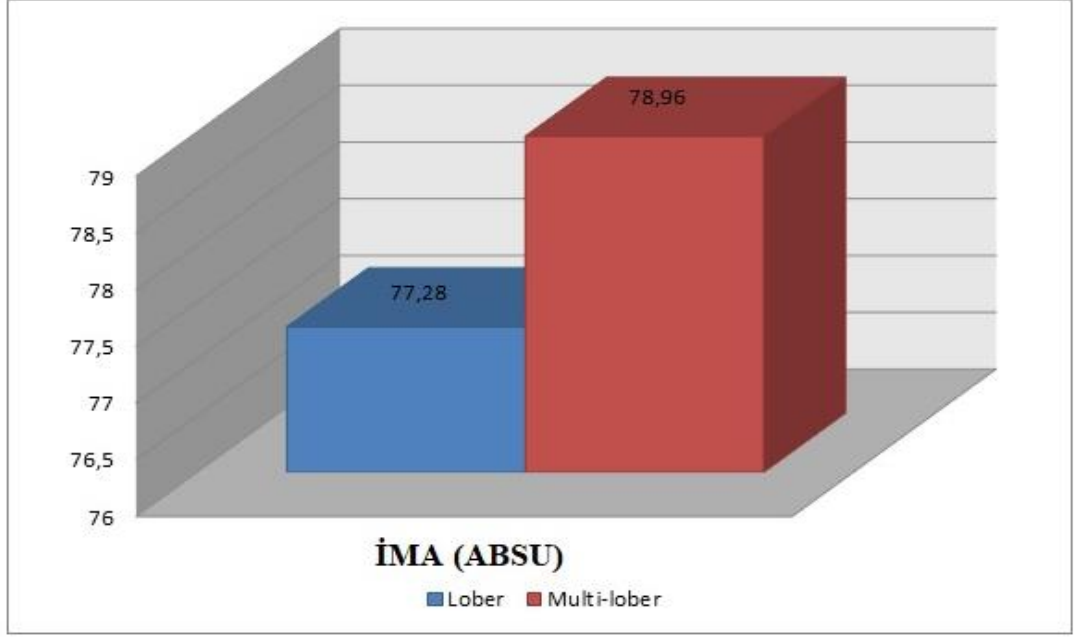
KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı KAH: Koroner Arter Hastalığı KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği DM: Diabetes Mellitus KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği SVO: Serebrovasküler Hastalık

Şekil 14. Pnömoni grubunda komorbidite varlığı (%)



Şekil 15. Pnömoni grubunda radyolojik tutulum (%)

İMA değeri pnömoni grubunda multi-lober tutulum olanlarda 77.28 ± 5.96 ve lobar tutulum olanlarda 78.96 ± 6.39 olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.053$) (Şekil 16).



Şekil 16. Pnömoni grubunda radyolojik tutulumu göre İMA ortalama değerlerinin dağılımı

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada serum İMA düzeyinin, toplumda gelişen pnömoni olgularında kontrole göre istatistiksel olarak benzer olduğu saptanmasına rağmen ayaktan pnömoni hastalarında, servis ve yoğun bakım hastalarına göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar serum İMA düzeylerinin TGP olgularının ağırlığının değerlendirilmesinde faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

Günümüzde antibiyotiklerin yaygın kullanılması ve etkin bağışıklama politikaları ile enfeksiyon hastalıklarından ölümler giderek azalmakta iken, TGP halen mortalite ve morbidite riski yüksek, önemli bir alt solunum yolu enfeksiyonudur.

Toplumda gelişen pnömonide hastalık şiddeti ve klinik sonuçların öngörülmesi, sağlık kaynaklarını yönetmek ve yeterli tedavi seçenekleri sağlamak için ön koşullardır. Bu, hastaneye veya yoğun bakıma yatış, erken taburculuk ve antimikrobiyal tedavi değerlendirilmesi ile ilgili kararları içerir. Gereksiz hastane yatış oranlarını azaltmak için, profesyonel meslek kuruluşları TGP'li hastaların mortalite riski tahminine dayalı sınıflandırmada tahmin kuralları (CURB-65, PSI) geliştirmiştir. CURB-65 ve PSI skorlama sistemi TGP'li hastalarda riski belirlemede sadece orta derecede duyarlı ve spesifik olduklarından, risk skorlarının prognostik performansını iyileştirmek için ek risk faktörleri ve prognostik belirteçlere olan ihtiyacı ortaya koymuşlardır (Schuetz P S.-W. I.-C., 2011).

İskemi modifiye albümin oksidatif stresle ilişkili olduğu bulunmuş yeni bir akut koroner sendrom belirteçidir. Yapılan son çalışmalarda sadece akut koroner sendromda değil, aralarında pnömoninin de olduğu oksidan-antioksidan sistemler arasındaki dengeyi bozan pek çok patolojik süreçte rol alabileceği ortaya konulmuştur. Akciğer, oksidanlardan en çok etkilenen organlardan biridir ve pnömonide iskemi modifiye albümin düzeyinin etkilenmesi beklenir.

TGP'nin insidansı, epidemiyolojisi, etiyolojisi, morbiditesi ve mortalitesi tüm dünyada ülkelere, yaşa ve cinsiyete bağlı olarak değişmektedir. Erişkin nüfusta TGP insidansı yaşla doğru orantılı olarak artmaktadır. Pnömoni, İngiltere ve Avrupa ülkelerinde 65 yaş ve üzerinde mortalitenin önemli bir nedenidir. İngiltere'de 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 komorbiditeler ve immün fonksiyonlardaki bozulmanın yaşlı popülasyonda enfeksiyon gelişimine zemin hazırladığı ve TGP yaşlı hastalarda altta yatan komorbid durumun ağırlaşmasının da ciddi sonuçlara neden olduğu düşünülmektedir (Millet et al, 2013). Bu çalışmada, 150 TGP tanımlı hastanın yaş ortalaması 61.03 ± 17.77 , kontrol grubunun yaş ortalaması ise 58.07 ± 10.67 olarak bulundu. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak 65 yaş üzeri hastalarda pnömoninin daha sık görüldüğü ve ek hastalıkların sıklıkla eşlik ettiği bu grupta pnömoninin daha ağır seyrettiği sonucuna varıldı.

Pnömoni grubunun %38'i (n=57) kadın ve %62'si (n=93) erkek, kontrol grubunun %47,3'ü (n=71) kadın ve %52,7'si (n=79) erkek olduğu görülmüştür. Hastaların çoğunluğunun erkek cinsiyetinde olması, erkek hastalarda risk faktörlerinin daha fazla olmasıyla açıklanabilir. Sever ve arkadaşlarının 2013'te yaptığı bir çalışmada bizim çalışmamız ile benzer şekilde pnömoni olgularında erkek cinsiyetin daha fazla saptanması komorbiditelerin erkeklerde daha fazla görülmesi ile ilişkilendirilmiştir (Sever, ve diğerleri, 2013)

Çalışmamızda TGP olguları ile kontrol grubunu karşılaştırdığımızda serum İMA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulunmadı ($p > 0.05$). Bolatkale ve arkadaşlarının yaptığı prospektif vaka kontrol çalışmasında sağlıklı kontrol deneklerine kıyasla TGP'li hastalarda serum İMA düzeylerinin anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir. Bildiğimiz kadarıyla, bu çalışma acil servise TGP ile başvuran yetişkin hastalarda serum İMA seviyelerini araştıran ilk çalışmadır. Bu çalışma, ilk kez İMA'nın acil serviste tanı alan hastalarda TGP tanısı için duyarlı ve spesifik, yeni bir biyobelirteç olabileceğini göstermiştir (Mustafa Bolatkale, 2017). Bizim çalışmamızda, pnömoni olguları ile kontrol grubu arasında İMA seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptanmadı. Çalışmamızda hasta grubumuzda 150 hasta, kontrol grubumuzda ise 150 vardı. Hasta grubumuzun 22 tanesi yoğun bakımda, 92'si yatarak, 36'sı ayaktan tedavi edilen hastalardan oluşmaktaydı. Bolatkale ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 81 hasta, 81 kontrol grubu vardı. Hasta grubunun 6 tanesi yoğun bakım hastası, 24'ü yatarak, 51'i ayaktan tedavi edilmişti. Bizim çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar ile Bolatkale ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada elde edilen sonuçlar arasındaki uyumsuzluğun, hasta

ve kontrol grubu sayıları ve hastaların tedavi şekli grupları arasındaki oran farklılığına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca bu çalışmada ayaktan pnömoni hastalarında, servis ve yoğun bakım yatışlı pnömoni hastalarına göre İMA değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük saptandı. Bildiğimiz kadarıyla literatürde daha önce pnömoni ağırlık indeksine göre pnömoni evreleri ve hastalık prognozuna göre İMA düzeyine bakılan bir çalışma mevcut değil. Bu bulgular ışığında, serum İMA düzeyinin toplumda gelişen pnömoni olgularının ağırlığının değerlendirilmesi, servis ya da yoğun bakım yatış kararının verilmesi ve hastaların takibinde faydalı bir biyobelirteç olabileceği sonucuna varılmıştır.

Pnömoni grubunda İMA ve CRP arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı derece korelasyon saptandı. Bolatkale ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer olarak CRP ve İMA arasında pozitif yönde korelasyon bulunmuştur. TGP gibi akut enflamatuar durumlar, sistemik ve lokal sitokin salınımı ve nötrofillerin alımını içeren bulaşıcı bir olaya yanıt olarak pulmoner parankimin iltihaplanması ile karakterize edilir. Aşırı sitokin üretimi, organ yetmezliğine ve ölüme neden olabilecek sistemik bir enflamatuar yanıtı tetikler. Enfeksiyonun ciddiyeti, immün sistemin enflamatuar yanıtının derecesi ile ilişkilidir (Delclaux C, 2003). İlk olarak 1930'da kaydedilmiş olan CRP, çoğu zaman duyarlı, ancak spesifik olmayan bir sistemik enflamasyon belirteci olarak kullanılan, çoğu enfeksiyon, enflamasyon ve doku hasarına yanıt olarak karaciğer tarafından üretilen akut faz reaktanı bir proteindir (Pepys MB, 2003). Enfeksiyon veya doku enflamasyonuna cevap olarak, CRP üretimi sitokinler, özellikle interlökin (IL) -6, IL-1 ve tümör nekroz faktörü ile hızlı bir şekilde uyarılır (Epstein F, 1999). İn vivo olarak tam işlevi bilinmemekle birlikte, muhtemelen enfeksiyöz ajanların ve hasarlı hücrelerin opsonizasyonunda rol oynamaktadır. Bu nedenle, bu protein erken tanı ve prognostik ölçümler için spesifik olmayan bir biyobelirteç olarak kabul edilmiştir (Lobo SM, 2003). Bununla birlikte, pnömoni gibi enfektif patolojiler ve maligniteler, travma ve pulmoner tromboembolizm gibi enfektif olmayan patolojiler dahil olmak üzere birçok akciğer hastalığında da CRP artışı görülmektedir (Liu A, 2010). Spesifik olarak CRP yüksek plazma konsantrasyonlu bakteriyel enfeksiyonlar için üstün tanısal değer gösterir. Bununla birlikte, çoğu viral enfeksiyon sırasında CRP seviyeleri normal kalır veya sadece biraz artar (Haran JP, 2013). Yakın zamanda yayınlanmış bir çalışma, CRP ile mortalite arasında ciddi bir

ilişki olduğunu bildirmiş ve CRP'yi komplikasyonlar ve 30 günlük mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlamıştır (Krüger S, 2008). Enflamasyon belirteçleri ile ilgili olarak, son çalışmalar CRP'nin pnömoni olasılığının %10'un altında olduğu durumlarda birinci basamakta pnömoni için sınırlı tanısal değere sahip olduğunu bulmuştur (Engel MF, 2012). Çalışmamızda CRP ile korelasyon gösteren serum İMA düzeyleri pnömoni gibi enfeksiyöz süreçlerin tanı ve takibinde CRP gibi kullanılabilir bir biyomarker olabilir.

Chalmers ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, düşük CRP seviyeleri (100 mg / L), 30 günlük mortalite, invaziv ventilasyon gereksinimi ve / veya inotropik destek ve karmaşık pnömonide yüksek negatif prediktif değerlere sahip bulunmuştur. Ek olarak, 4. günde tekrarlanan CRP ölçümünün güçlü bir tedavi yanıtı belirteci olduğu gösterilmiştir. CRP bu nedenle düşük riskli hastaları belirlemede klinik yargıya yardımcı olabilir (James D. Chalmers, 2008). Bizim çalışmamızda da buna paralel olarak PSI V pnömoni de CRP değerleri daha yüksek bulundu. Menendez ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışma da ise yüksek PSI ve CURB-65 değerlerinin yüksek CRP, prokalsitonin ve 30 günlük mortalite ile ilişkili olduğu görülmüştür (Menéndez R, 2009).

Yapılan çalışmalarda radyolojik olarak birden fazla lob tutulumunun olması ve plevral efüzyonun varlığı hastalarda prognozun belirlenmesinde önemli olduğu ve mortalite ile ilişkili olarak bulunmuştur (Riquelme R, 1997) (Almiral J, 1995). TGP'lerde radyolojik olarak en sık tek lob tutulumu görülmektedir. Tek lob tutulumu %82 ile 89 arasında, bilateral tutulum ise %18- 23 arasında rapor edilmektedir (Sopena N, 1998). Ancak ileri yaşta ve yoğun bakım tedavisi gerektiren TGP'lerde ise tek lob tutulumu %60-70, bilateral tutulum ise %30-37 arasında rapor edilmektedir (Neill AM M. I., 1996). Bizim çalışmamızda da radyolojik olarak multi-lober tutulum, PSI I pnömonide PSI IV ve PSI V pnömonilere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük, PSI V pnömonide diğer 4 grup pnömonilere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek oranda saptandı. Kolsuz ve arkadaşlarının servis veya yoğun bakımda tedavi gören TGP'li hastalarda yaptıkları çalışmada bilateral akciğer tutulumunun olması mortalite ile ilişkili bulundu, ancak tek taraflı birden fazla lob tutulumu mortalite ile ilişkili bulunmadı (KOLSUZ, UÇGUN, METİNTAŞ, & Sinan ERGİNEL, 2002). Bizim çalışmamızda ise radyolojik olarak multi-lober tutulum;

yoğun bakım yatışı olan pnömoni hastalarında ayaktan pnömoni ile servis yatışı olan pnömoni hastalarına göre ve servis yatışı olan pnömoni hastalarında ayaktan pnömoni hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek oranda tespit edildi.

PSI hastanın prognoz ve mortalitesini belirlemek için önemli bir indekstir (Durmuş-Koçak & Solakoğlu-Uçar, 2013). Pnömoni hastalarımızı PSI'ye göre sınıflandırdığımız çalışmamızda İMA düzeylerinin hastanın yatış kararının verilmesi ve prognozunun belirlenmesinde önemli bir parametre olabileceğini düşünüyoruz.

Maliyet oranlarına baktığımızda ise İMA'nın maliyet açısından kullanılan diğer biyomarkerlarla benzer olması İMA'nın ilerleyen zamanlarda daha kullanılabilir bir parametre olacağını düşündürmektedir.

Çalışmamızın zayıf tarafları İMA'nın referans aralığı tam bilinmemekte olup özellikle akciğer enfeksiyonlarında ne kadar yükselme bekleyeceğimiz bilinmemektedir. Bunun dışında; veri kaydı yapılırken sigara içme durumu hasta ve kontrol grubunda değerlendirilmeye alınmadı ve sigara içen hasta ve kontroller çalışma dışı bırakılmadı. Sigara içme durumunun iskemi modifiye albümin seviyesi üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir, sigara içme durumu ve İMA ile ilgili literatürde yapılmış bir çalışma bildiğimiz kadarıyla yok, bu durum İMA sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- İskemi modifiye albümin düzeyleri ayaktan tedavi olan hastalarda, serviste ve yoğun bakımda takip edilen olgulara göre anlamlı şekilde düşük saptandı.
- Pnömoni yatış ve takibinde kullanılan önemli bir marker olan CRP ile İMA arasında anlamlı korelasyon bulundu.
- İMA için cut-off değer 77.60 ABSU, sensitivite=%64,9 spesifite=%75,0 pozitif prediktif değer=%89,2, negatif prediktif değer=%40,3 olarak bulundu.

Sonuç olarak, iskemi modifiye albümin düzeyi TGP ağırlığının değerlendirilmesinde yararlı olabilir. Hastaların hastane yatış kararlarının verilmesinde de yararlı olacağı düşünülmüştür. Henüz referans değerlerinin tam olarak belirlenmemiş olması ve sigara içimi gibi yan etkenlerden etkilenme durumunun bilinmemesi gibi faktörler kullanımında kısıtlamalar oluşturmaktadır. Dolayısıyla yeni çalışmalarla bu konulardaki eksiklikler tamamlanabilir ve böylece İMA pratik kullanımında daha yararlı olabilir.

KAYNAKÇA

- Almiral J, M. E. (1995). Prognostic factors of pneumonia requiring admission to the intensive care unit. *Chest*, 511-516.
- Almirall J, B. I. (2000). Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J* , 757-63.
- Almirall J, B. I. (2004). Community-Acquired Pneumonia Maresme Study Group, Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community acquired pneumonia. *Chest*, 1335-1342.
- Almirall J, B. I.-P. (2008). Community-Acquired Pneumonia in Catalan Countries (PACAP) Study Group, New evidence of risk factors for community-acquired pneumonia: a population-based study. *Eur Respir J*, 1274-1278.
- Ana Vidal, L. S. (2017). Comorbidities impact on the prognosis of severe acute community-acquired pneumonia. *Porto Biomedical Journal*, 247-346.
- Antela A1, G. A.-S.-E. (1993). Community-acquired pneumonia: prospective study of 101 adult, immunocompetent patients for 1 year. *Enferm Infecc Microbiol Clin.*, 525-30.
- AR, K. (2001). *Toplum kökenli pnömoniler*. İstanbul: Çantay Kitapevi,.
- Aran T, U. M. (2012). Carbon dioxide Pneumoperitoneum Induces Systemic Oxidative Stres: a clinical study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* , 80-83.
- Armstrong P, D. P. (1995). Infections of the lungs and pleura. W. A. Armstrong P içinde, *Imaging of diseases of the chest, 2nd ed.* (s. 145-228). St. Louis: Mosby.
- Arnold FW, W. T. (2013). Mortality differences among hospitalized patients with communityacquired. *Respir Med*, 107(7), 1101-1011.
- Assicot M, G. D. (1993). High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*, 515-518.

- Barnes DJ, N. S. (1988). THE ROLE OF PERCUTANEOUS LUNG ASPIRATION IN THE BACTERIOLOGICAL DIAGNOSIS OF PNEUMONIA IN ADULTS. *Australian and New Zealand Journal of Medicine banner*, 754-757.
- Bar-Or D, L. E. (2000). A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—a preliminary report. *Emerg Med J*, 311-315.
- Bar-Or D, W. J. (2001). Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: A preliminary comparison to creatinekinase-MB, myoglobin, and troponin I. *Am Heart J*, 141:985-91.
- Bates JH, C. G. (1992). Microbial etiology of acute pneumonia in hospitalized patients. *Chest*, 1005-12.
- BL, J. (1994). Methicillin-resistant Staphylococcus a use of community-acquired pneumonia--a critical review. *Semin Respir Infect*, 199-206.
- Bohte R, v. F. (1995). Aetiology of community acquired pneumonia: a prospective study among adults requins admission to hospital. . *Thorax*, 50:543-7.
- Brull DJ, S. N. (2003). Human CRP gene polymorphism influences CRP levels: implications for the prediction and pathogenesis of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2063-2069.
- Calenoff TW, B. B. (1977). Bacterial or nonbacterial pneumonia:accuracy of radiographic diagnosis. *Radiology*, 607-612.
- Campbell, G. (1994). Overview of community-acquired pneumonia. Prognosis and clinical features. *The Medical Clinics of North America*, 1035-1048.
- Capelastegui A, E. P. (2006). Validation of a predictive rule for the management of community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*, 151-157.
- Cemek M, C. H. (2006). Oxidative stress and enzymic-non-enzymic antioxidant responses in children with acute pneumonia. *Cell Biochem Funct*, 269-73.
- Chan CH, C. M. (1992). A prospective study of community-acquired pneumonia in Hong Kong. *Chest.*, 442-6.

- Chawla R, G. N. (2006). Ischemia modified albumin:A novel marker for acute coronary syndrome. *Indian J Clin Biochem*, 77-82.
- Cohrane, C. (1991). Cellular injury by oxidants. *Am J Med*, 3c:23-9.
- Çetinkaya, Y. (2006). Koroner arter hastalığı tanısında efor testi ve iskemi-modifiye albüminin birlikte kullanımını. *Erciyes Üniversitesi*.
- D.L.Janzen, S. ., (1993). Acute pulmonary complications in immunocompromised non-AIDS patients: Comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. *Clinical Radiology*, 600-8.
- DC., G. (2009). Ischemia modified albumin: a novel biomarker for the detection of cardiac ischemia. *Drug Metab Pharmacokinet*, 24:333-41.
- Delclaux C, A. E. (2003). Inflammatory response to infectious pulmonary injury. *Eur Respir J*, 10-14.
- Dergisi, T. T. (2009). Türk Toraks Derneği Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu.
- Devouassoux G, H. J. (1994). Mycoplasma pneumoniae respiratory infections in hospitalized patients. *Rev Mal Respir.*, 473-7.
- Durmuş-Koçak, N., & Solakoğlu-Uçar, M. (2013). Yatan Hastalarda Pnömoni Ağırlık İndeksi Kullanılarak Pnömoni Tipi ve Şiddetinin Takip Parametrelerine Etkisinin Karşılaştırılması. *Klimik Dergisi*, 58-63.
- Duru, S. (2014). Pneumonia and Biomarkers. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*, 2(1), 78-85.
- El-Solh AA, A. A. (2010). Validity of severity scores in hospitalized patients with nursing home-acquired pneumonia. *Chest*, 1371-1376.
- El-Solh AA, S. P. (2001). Etiology of severe pneumonia in the very elderly. *Am J Respir Crit Care Med.*, 645-51.
- Engel MF, P. F. (2012). Evaluating the evidence for the implementation of C-reactive protein measurement in adult patients with suspected lower respiratory tract infection in primary care: a systematic review. review. . *Fam Pract*, 383–93.

- Eom JE, L. E. (2014). Development of an albumin copper binding (ACuB) assay to detect ischemia modified albumin. *Anal Sci*, 30:985-90.
- Epstein F. (1999). Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*, 340-448.
- Ewig S, K. T. (1999). Comparative validation of prognostic rules for community-acquired pneumonia in an elderly population. *Eur Respir J*, 370-375.
- Ewig S, S. M. (2002). Applying sputum as a diagnostic tool in pneumonia: limited yield, minimal impact on treatment decisions. *Chest.*, 1486-92.
- Fang GD, F. M. (1990). New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy. A prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine (Baltimore)*, 307-16.
- Fine MJ, A. T. (1997). A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*, 243-250.
- Fiore AE, S. D. (2009). Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*, 1-52.
- Fraser, C. M. (2006). *In Synopsis of Diseases of the Chest*. İstanbul: Güneş Kitapevi .
- García-Vázquez E, M. M.-V. (2004). Assessment of the usefulness of sputum culture for diagnosis of community-acquired pneumonia using the PORT predictive scoring system. *Arch Intern Med.*, 1807-11.
- Glaister, D. (1991). Early detection of lower respiratory tract infection: the value of the gram-stained sputum smear. *Med Lab Sci.*, 175-7.
- Haran JP, B. F. (2013). C-reactive protein as predictor of bacterial infection among patients with an influenza-like illness. *Am J Emerg Med*, 137-44.
- Hatipoğlu, O. (2001). Pnömonilerde ayırıcı tanı. *Toraks Derg*, 61-68.
- Hatzistilianou, M. (2010). Diagnostic and prognostic role of pro- calcitoninin infections. *Scientific World Journal*, 1941-1946.

- He H, S. M. (2006). Pulmonary infarction: spectrum of findings on multidetector helical CT. *J Thorac Imaging*, 1-7.
- Horvath I, L. S. (1998). Increased levels of exhaled carbon monoxide in bronchiectasis: a new marker of oxidative stress. *Thorax*, 867-70.
- Jacobs JW, G. R. (1981). Calcitonin messenger RNA encodes multiple polypeptides in a single precursor. *Science*, 457-459.
- James D. Chalmers, M. M. (2008). C-Reactive Protein Is an Independent Predictor of. *The American Journal of Medicine*, 219-225.
- Jarti A, R. E. (2011). Chest imaging findings in hospitalized patients with H1N1 influenza. *Acta Radiol.*, 297-304.
- Johnson, J. (2000). Slowly resolving and nonresolving pneumonia: questions to ask when response is delayed. *Postgrad Med*, 115-122.
- Johnston, B. (1994). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a cause of community-acquired pneumonia-a critical review. *Semin Respir Infect.*, 199-206.
- Justel M, S. L. (2013). IgM levels in plasma predict outcome in severe pandemic influenza. *J Clin Virol*, 564-567.
- Kalay N, Ç. Y. (2006). Koroner arter hastalığı tanısında efor testi ve iskemi-modifiye albüminin birlikte kullanımı. KAYSERİ.
- Kaupppinen MT, H. E. (1995). The etiology of community acquired pneumonia among hospitalized patients during a *Chlamydia pneumoniae* epidemic in Finland. . *J Infect Dis*, 172:1330-5.
- Kaziani K, S. A. (2017). Duration of pneumonia therapy and the role of biomarkers. *Curr Opin Infect Dis* , 221-5.
- Kim EA, L. K. (2002). Viral pneumonias in adults: radiologic and pathologic findings. *Radiographics*, 137-149.

- Kohn S, S. M. (2011). CAP Study Group, Evaluation of an assessment system for the JRS 2005: A-DROP for the management of CAP in adults. *Intern Med*, 1183-1191.
- KOLSUZ, M., UÇGUN, İ., METİNTAŞ, M., & Sinan ERGİNEL. (2002). Hastaneye Yatarak veya Yoğun Bakımda Tedavi Görmesi Gereken Toplum Kökenli Pnömonilerde Mortaliteyi Etkileyen Faktörler. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 229-238.
- Krüger S, E. S. (2008). Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur Respir J* , 349-55.
- Kumar A, Z. R. (2009). Canadian Critical Care Trials Group H1N1 Collaborative, Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA*, 302(17),1872-1879, 1872-1879.
- Lee E, E. J. (2014). Evaluation of albumin structural modifications through cobalt-albumin binding (CAB) assay. *J Pharm Biomed Anal*, 91:17-23.
- Lidman C, B. L. (2002). Limited value of routine microbiological diagnostics in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *Scand J Infect Dis.*, 873-9.
- Lim WS, v. d. (2003). Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*, 377-382.
- Lippi G, M. M. (2009). Ischemia Modified Albumin in Ischemic Disorders. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 15(2): 13.
- Liu A, B. T. (2010). Serum C-reactive protein as a biomarker for early detection of bacterial infection in the older patient. *Age Ageing*, 559-65.
- Lobo SM, L. F.-F. (2003). C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest*, 2043-9.

- Ma SG, W. C. (2011). Ischemia-modified albumin in type 2 diabetic patients with and without peripheral arterial disease. *Clinics* , 1677-80.
- Macfarlane, J. (1994). An overview of community acquired pneumonia with lessons learned from the British Thoracic Society Study. *Semin Respir Infect.*, 153-65.
- Mandell GL, B. J. (2010). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7TH ED.* Churchill Livingstone, London: 891-916.
- Mandell LA, W. R. (2007). Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*, 27--72.
- Mandell LA, W. R., America, I. D., & Society., A. T. (2007). Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.*, 27-72.
- Mastella AK, M. R. (2009). Evaluation of ischemiamodified albumin in myocardial infarction and prostatic diseases. *Biomed Pharmacother*, 762-6.
- Mayer KH, H. K. (1993). Community-acquired pneumonia. *Acta Med Austriaca.*, 124-6.
- Menéndez R, M. R. (2009). Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. *Thorax* , 587-591.
- Meram İ, A. Ş. (2002). Serbest radikallerin biyomoleküller üzerine etkileri Arşiv. *Serbest radikallerin biyomoleküller üzerine etkileri Arşiv*, 299– 304.
- Millet et al. (2013). Incidence of Community-Acquired Lower Respiratory Tract Infections and Pneumonia among Older Adults in the United Kingdom: A Population-Based Study . *PLOS One*.
- Miyashita N, M. T. (2006). Japanese Respiratory Society, The JRS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: an update and new recommendations. *Intern Med*, 419-428.

- Moya F, N. A.-C. (1975). Calcitonin biosynthesis: evidence for a precursor. *Eur J Biochem*, 407-413.
- Mustafa Bolatkale, v. a. (2017). A novel biochemical marker for community-acquired pneumonia: Ischemia-modified albumin. *The American Journal of Emergency Medicine*, 1121-1125.
- Neill AM, M. I. (1996). Community acquired pneumonia: aetiology and usefulness of severity criteria on admission. *Thorax*, 1010-6.
- Neill AM, M. I. (1996). Community-acquired pneumonia: aetiology and usefulness of severity criteria on admission. *Thorax*, 1010-1016.
- Ozdem S, C. Y. (2005). Serum levels of ischemia-modified albumin (IMA) in healthy adults and patients with acute coronary syndrome. *Tr J Emerg Med*, 169-74.
- Özlu T, A. T. (1996). Son 10 yıl içinde alt solunum yolu patojenlerinin spektrumunda ve bazı antibiyotiklere direnç durumlarındaki değişim. *Solunum Hastalıkları* , 7(3):425-430.
- Özlu T, B. Y. (2007). Community-acquired pneumonia based on the Turkish national data. *Tuberk Toraks*, 191-212.
- Özlu T, B. Y. (2007). Ulusal Verilerle Toplumda Gelişen Pnömoniler. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 191-212.
- Özlu T, K. A. (2010). *Solunum Sistemi Ve Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi.
- Özlu, T., & Bülbül, Y. (2014). ERİŞKİNDE PNÖMONİLER. T. Özlu, & Y. Bülbü içinde, *Erişkin ve Çocuklarda Solunum Sistemi Enfeksiyonları* (s. 201-236). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri.
- Pepys MB, H. G. (2003). C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* , 1805-1812.
- Philpott NJ, W. M. (1993). Lung abscess: a neglected cause of life threatening haemoptysis. *Thorax.*, 674-5.
- Pinner RW, T. S. (1996). Trends in infectious diseases mortality in the United States. *JAMA*, 275:189-93.

- Piwowar A, K.-K. M. (2008). Ischemia-modified albumin level in type 2 diabetes mellitus. *Preliminary report. Dis Markers*, 24:311-7.
- Prina E, F. M. (2013). Thrombocytosis is a marker of poor outcome in community-acquired pneumonia. *Chest*, 767-775.
- Quigley MJ, F. R. (1988). Pulmonary pneumatocele: pathology and pathogenesis. *AJR Am J Roentgenol.*, 1275-7.
- Reich, J. M. (1993). Pulmonary gangrene and the air crescent sign. *Thorax.*, 70–74.
- Remington LT, S. W. (2014). Community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med*, 20(3), 215-224.
- Remington LT, S. W. (2014). Community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med*, 215-224.
- Repine JE, B. A. (1997). Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. . *Oxidative Stress Study Group Am J Respir Crit Care Med*, 341-57.
- Riquelme R, T. A.-e. (1997). Communityacquired pneumonia in the elderly.Clinical and nutritional aspects. *Am J Respir Crit Care Med*, 1908-1914.
- Roig J, S. M.-B. (2003). Legionella spp.;community acquired and nosocomial infections. *Curr Opin Infect Dis*, 145-151.
- Rosón B, C. J. (2001). Etiology,reasons for hospitalization, risk classes, and outcomes of community acquired pneumonia in patients hospitalized on the basis of conventional admission criteria. *Clin Infect Dis*, 158-165.
- Sánchez J, M. M. (2001). Pneumonia due to mycoplasma pneumonia in a primary healthcare district [in Spanish]. *An Esp Pediatr*, 108-112.
- Sarah Sungurlu, D. R. (2018). The Role of Biomarkers inthe diagnosis and management of pneumonia. *Clin Chest Med* , 691–701.
- Sbarouni E, G. P. (2011). Ischemia modified albumin changes- review and clinical implications. *Clin Chem Lab Med*, 49:177-84.

- Sbarouni E, G. P. (2011). Ischemia modified albumin changes - review and clinical implications. *Clin Chem Lab Med*, 177-84.
- Schuetz P, B. M.-C. (2012). Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 651-662.
- Schuetz P, S.-W. I.-C. (2011). Prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. *ERJ*, 384-392.
- Sever, F., Kömüs, N., Esen, N., Gündüz, A. T., Öktem, M. A., & Çımrın, A. H. (2013). Türkiye’de Toplum Kökenli Pnömoni Etiyoloji ve Epidemiyolojisi. *Türk Toraks Derg*, 14: 5-10.
- Sies, H. (1997). Oxidative stress: Oxidants and antioxidants. *Exp Physiol*, 82:291-5.
- Simon L, G. F.-L. (2004). Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 206-217.
- Sopena N, S.-L. M.-B.-L.-B. (1998). Comparative study of Legionella pneumonia and other community-acquired pneumonias. *Chest* , 1195-1200.
- Sullivan RJ, D. W. (1972). Adult pneumoniae in a general hospital: Etiology and host risk factors. *Arch Intern Med*, 935-942.
- Syrjälä H, B. M. (1998). High-resolution computed tomography for the diagnosis of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*, 358-363.
- T.C. Sağlık Bakanlığı, R. S. (2004). *Başkent Üniversitesi Ulusal Hastalık Yükü ve Maliyeti Etkinlik Projesi*. www.toraks.org.tr. adresinden alındı
- Tanaka N, M. T. (1996). High resolution CT findings in community-acquired pneumonia. *J Comput Assist Tomogr.*, 20(4):600-8.
- Tanaka N, M. T. (1996). Highresolution CT findings in community-acquired pneumonia. *J Comput Assist Tomog*, 600-608.
- Taylan, M. (2014). Pnömonokok Aşıları. T. M içinde, *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* (s. 98-105). istanbul.

- Tel, N. (1992). *Solunum Sistemi.In Basic Pathology*. Nobel&Yüce Yayınevi.
- TJ, M. (1994). Community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*, 501-513.
- Torres A, E. S. (2006). *Respiratory Infections*. London: Hodder Arnold Ltd.
- Türk Toraks Derneği. (2009). *Türk Toraks Derneği Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu*.
- Türkiye İstatistik Kurumu. (2004, . .). [www. tuik.gov.tr](http://www.tuik.gov.tr). [www. tuik.gov.tr](http://www.tuik.gov.tr): <http://www.tuik.gov.tr> adresinden alındı
- Valdez LB, L. A. (2000). Free radical chemistry in biological systems. *Biol Res*, 33:65-70.
- Viasus D, G.-V. C. (2013). Prognostic value of serum albumin levels in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *J Infect*, 415-423.
- W Stratton, M. C. (2000). Utilization of blood cultures in the 21st Century. *Antimicrobics and Infectious Diseases Newsletter*, 9-13.
- Wagner AL, S. M. (1998). Radiologic manifestations of round pneumonia in adults. *AJR Am J Roentgenol*, 723-726.
- Welte T, S. N. (2004). CAPNETZ-community-acquired pneumonia competence network. *Infection*, 234-238.
- Wollschlager CM, K. F. (1987). Utility of radiography and clinical features in the diagnosis of community-acquired pneumonia. *Clinics in Chest Medicine* , 8(3):393-404.
- Wudkowska A, G. J. (2010). Ischemia-modified albumin in differential diagnosis of acute coronary syndrome without ST elevation and unstable angina pectoris. . *Kardiologia Polska*, 431-7.
- www.tuik.gov.tr. (tarih yok). Türkiye İstatistik Kurumu,Sağlık istatistikleri. adresinden alındı
- Young B, G. M. (1991). C-reactive protein: a critical review,. 118-124.

Zurawska-Płaksej E, G. E.-C. (2014). Oxidatively modified forms of albumin in patients with risk factors of metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest*, 37:819-27.

