

T.C.

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN ve TOPLUM KÖKENLİ PNÖMONİ
TANISI ALAN HASTALARDA 3 FARKLI PNÖMONİ AĞIRLIK
İNDEKSİ ve PROADRENOMEDULLİN'İN MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ**

Dr. HALİL İBRAHİM DAYANGAÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. YALÇIN GÖLCÜK

MANİSA - 2016

T.C.

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN ve TOPLUM KÖKENLİ PNÖMONİ
TANISI ALAN HASTALARDA 3 FARKLI PNÖMONİ AĞIRLIK
İNDEKSİ ve PROADRENOMEDULLİN'İN MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ**

Dr. HALİL İBRAHİM DAYANGAÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. YALÇIN GÖLCÜK

MANİSA - 2016

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve mesleki gelişimime çok büyük katkısı olan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Yrd. Doç. Dr. Murat ÖZSARAÇ'a;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, mesleki gelişimime çok büyük katkısı olan ve tezimin başından sonuna desteğini hiç esirgemeyen Sayın Yrd. Doç. Dr. Yalçın GÖLCÜK'e;

Bilgi ve deneyimlerinden uzmanlık eğitimim süresince faydalandığım, mesleki gelişimime çok büyük katkısı olan Sayın Yrd. Doç. Dr. Adnan BİLGE'ye;

Tezim için hasta toplama aşamasında destek olan, beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, her zaman desteklerini gördüğüm, hiçbir zaman yüzünden tebessüm eksik olmayan kliniğimizin değerli tüm asistanlarına;

Yoğun çalışma tempomuza rağmen hiçbir zaman yardımlarını bizden esirgemeyen kliniğimizin değerli tüm hemşirelerine;

Tüm değerli tıbbi sekreter ve personele;

Anlayışı ve desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim GÜLŞAH'a ve hayatımıza renk katan bir tanecik kızım MİNA'ya;

Hayatımın her anında desteklerini arkamda hissettiğim, bu günlere gelmemde büyük emekleri olan, bundan sonra da hep yanımda olacaklarını bildiğim sevgili annem, babam ve kardeşlerime;

Üzerimde emeği olan herkese sonsuz teşekkür ederim.

Halil İbrahim DAYANGAÇ / Haziran 2016

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
ÖZGEÇMİŞ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
GRAFİKLER DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
SİMGELER ve KISALTMALAR	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Pnömoni	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Sınıflama	3
2.2. Toplum Kökenli Pnömoni	4
2.2.1. Tanım	4
2.2.2. Epidemiyoloji	5
2.2.3. Patogenez	5
2.2.4. Etken Mikroorganizmalar	6
2.2.5. Tanı	8
2.3. Klinik Yaklaşım ve Pnömoni Ağırlık İndeksleri	17

2.3.1.1. PSI	18
2.3.1.2. CURB-65	20
2.3.1.3. CRB-65	22
2.3.1.4. A-DROP	23
2.3.1.5. SOAR	24
2.4. Sınıflama	25
2.5. Gruplara Göre Etkenler ve Tedavi	26
2.6. Toplum Kökenli Pnömoni Hastalarında Maliyeti	30
2.7. Prognoz	31
3. MATERYAL ve METOD	33
3.1. Çalışma Tasarımı	33
3.2. Hasta Seçimi	33
3.3. Veri Toplama	34
3.4. Çalışma Protokolü ve Takip	35
3.5. İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR	37
4.1. Demografik Özellikler	41
4.2. Eşlik Eden Hastalıklar	42

4.3. Hemodinamik Parametreler	42
4.4. Kullanılan İlaçlar	43
4.5. Laboratuar Parametreleri	44
4.6. Pro-ADM ve Mortalite ilişkisi	45
4.7. Klinik Skorelama Sistemleri	46
4.8. Pro-ADM, CRP, Prokalsitonin mortalite ile olan ilişkisi	46
4.9. ROC Eğrisi Analizi	47
4.10. Logistik Regresyon Analizi	47
5. TARTIŞMA	48
6. KISITLILIKLAR	53
7. SONUÇ ve ÖNERİLER	54
8. KAYNAKLAR	55
9. EKLER	67
9.1. Yerel Etik Kurul Kararı	68
9.2. Hasta Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	69

ÖZET

ARKA PLAN: Toplum kökenli pnömoni (TKP) acil servislerde en sık görülen enfeksiyon hastalıklarından biridir. Tedavi başarısızlığı yüksek morbidite ve mortalite oranları ile ilişkilidir. Bu nedenle TKP hastalarında mortaliteyi tahmin etmede, ayaktan tedavi edilen hastaların güvenli yönetiminde, hastaneye yatırılmada veya yoğun bakım ünitesine (YBU) alınmasında çeşitli kurallar geliştirip kılavuzlar yayınlanmaktadır. Bu amaçla son yıllarda birçok yeni biyobelirteçde araştırılmakta olup proadrenomedüllin (Pro-ADM) bunların en önemlilerindedir.

AMAÇ: Bu araştırmada acil serviste TKP tanısı alan hastalarda pnömoni ciddiyet indeksi (Pneumonia Severity Index [PSI]), CURB-65 (konfüzyon, üre, solunum sayısı, kan basıncı, <65 yaş) ve SOAR(sistolik kan basıncı, oksijen saturasyonu, yaş, solunum sayısı) indeksi hesaplandı.Yukarıda bahsi geçen 3 skorum sisteminin ve Pro-ADM seviyesinin hastaneye ve yoğun bakıma yatışı ve aynı zamanda 28 günlük mortaliteyi öngörmedeki prognostik değerini araştırılmıştır.

YÖNTEMLER: Bu çalışma prospektif, gözlemsel, tek merkezli, kesitsel bir çalışma olarak Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Acil Servisi'nde yapıldı. Acil serviste TKP tanısı alan hastaların klinik skorları hesaplanmış, çalışmaya dâhil edilmesinde engel olmayan hastaların plazma Pro-ADM değerleri belirlenmiştir. Bu hastalar başvuru sonrası 28 günlük sürede mortalite açısından takip edilmişlerdir.

BULGULAR: TKP tanılı toplam 90 hasta çalışmaya dâhil edilip 28 gün boyunca takip edildi. 28 günlük takip süresinin sonunda 20 (%22.2) hasta ölürken 70 (%77.8) hasta hayattaydı. Çalışmaya alınan hastalardan 57'si (%63.3) erkek, 33'ü (%36.7) kadındı. Yaşayan hastaların yaş ortalaması 68.3 ± 10.4 , ölenlerin yaş ortalaması

62.1±17.9 idi. Yaşayan 70 hastanın ortalama Pro-ADM değeri 45.7±21.2, ölen 20 hastanın ortalama Pro-ADM değeri 107.0±75.6 P <0.001 olarak bulunmuştur. Pro-ADM değeri ölenlerde, 28 günlük takip sonucu yaşayanlara göre daha yüksek olup mortalite ile ilişkili olduğu görülmüştür. Pro-ADM kesme değeri %75.0 sensitivite %21.4 spesifite ile 50 ng/mL bulunmuştur.

SONUÇ: Bu çalışmanın sonucuna göre; acil serviste TKP tanısı alan hastalardan 28 günlük takip süreleri içerisinde ölmüş olan hastaların başvuruındaki Pro-ADM seviyeleri anlamlı şekilde hayatta kalanlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Pro-ADM seviyesi TKP tanılı hastalarda 28 günlük mortaliteyi öngörmede güvenilir bir belirteç olarak kabul edilmiştir.

ANAHTAR KELİMELER: Toplum kökenli pnömoni; Poadrenomedüllin; Mortalite

ABSTRACT

BACKGROUND: Community-acquired pneumonia (CAP) is one of the most common infectious diseases presented in emergency departments (EDs). Treatment failure in CAP patients is associated with high morbidity and mortality rates. Several rules and guidelines therefore have been developed to predict mortality, safe management in the outpatient setting, and hospitalization or intensive care unit (ICU) admission of patients with CAP. For this purpose, in recent years, particularly new biomarkers have been studied and one of the most important is proadrenomedullin (Pro-ADM).

OBJECTIVE: The aim of this study is to compare the prognostic value of these three predictive rules; Pneumonia severity index (PSI), CURB65 (confusion, urea level, respiratory rate, blood pressure, <65 years of age), SOAR (systolic blood pressure, oxygenation, age, respiratory rate) and Pro-ADM levels at predicting hospitalization, admission to ICU and mortality among the patients with CAP.

METHODS: This prospective, observational, single-center, cross-sectional study was conducted at the ED of Celal Bayar University Hafs Sultan Hospital. Data were collected from patients with CAP at the ED. Eligible patients included to the study and their plasma Pro-ADM levels were determined. All patients were followed up for mortality within 28 days after ED presentation.

RESULTS: A total of 90 patients (63.3% men) with CAP were enrolled in this study. All-cause mortality at the 28-day follow-up evaluation was 22.2%. Admission Pro-ADM levels were significantly higher in nonsurvivors compared with 28-day survivors (107.0 ± 75.6 vs 45.7 ± 21.2 ng/mL, $P < 0.001$). Moreover, we determined

that the optimal Pro-ADM cutoff for predicting 28-day mortality at the time of ED admission was 50 ng/mL, with 75.0% sensitivity and 21.4% specificity.

CONCLUSION: Serum Pro-ADM level is valuable for predicting mortality and the severity of the disease among patients with CAP at ED admission. Thus, Pro-ADM might play a further role in the clinical assessment of the severity of CAP.

KEY WORDS: Community-acquired pneumonia; Proadrenomedullin; Mortality.



ÖZGEÇMİŞ

Dr. Halil İbrahim DAYANGAÇ, 1985 yılında Gölbaşı/Adıyaman'da doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Adıyaman'da tamamladı. 2004 yılında başladığı İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2011 yılında mezun oldu. Eylül 2011 ve Ağustos 2012 tarihleri arasında Adıyaman ili Gölbaşı ilçesinde pratisyen hekim olarak çalıştı. Sağlık Bakanlığı Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği'nde 2012 yılında uzmanlık eğitimine başladı. 2014 yılından itibaren Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimine devam etti. 4 yıl süren uzmanlık eğitimini 2016 yılında tamamladı.

TABLULAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>		<u>Sayfa</u>
1	: Akciğer savunma mekanizmaları	6
2	: Pnömoni tedavisinde dikkate alınması gereken değiştirici faktörler	10
3	: PSI'da puanlamalar	19
4	: PSI'da risk sınıflaması	20
5	: CURB-65 indeksi	21
6	: CRB-65 indeksi	22
7	: A-DROP indeksi	23
8	: SOAR indeksi	24
9	: Yoğun bakım ünitesine yatırılma ölçütleri	26
10	: Toplum Kökenli Pnömonide etkenlerin gruplara göre dağılımı	27
11	: Toplumda kökenli pnömonilerde ampirik tedavi	28
12	: Demografik özellikler	41
13	: Eşlik eden hastalıklar	42
14	: Hemodinamik parametreler	42
15	: Kullanılan ilaçlar	43
16	: Hemogram değerleri	44

17	: Biyokimya değerleri	44
18	: Kan gazı değerleri	45
19	: Pro-ADM ile mortalite arasındaki ilişki	45
20	: Klinik skorlama sistemleri	46
21	: Pro-ADM, CRP, PCT mortalite ile olan ilişkisi	46
22	: Akciğer tutulum yeri ile hasta sonlanımı arasındaki ilişki	46
23	: ROC eğrisi analizi	47
24	: Logistik regresyon analizi	47

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1	: Pro-ADM düzeylerinin grafiksel karşılaştırılması	39
Grafik 2	: ROC eğrisi analizi	40
Grafik 3	: Kaplan-Meier yaşam analizi	41



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 : Akut akciğer hasarında alveoldeki akut ve onarım fazları 13



SİMGELER ve KISALTMALAR

- ABD** : Amerika Birleşik Devletleri
- ADM** : Adrenomedullin
- A-DROP** : Yaş, Dehidratasyon, Solunum yetmezliği, Oryantasyon bozukluğu
- APACHE II** : Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi-II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-II)
- ASA** : Asetilsalisilik Asit
- ASYE** : Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları
- ATS** : Amerikan Toraks Derneği (American Thoracic Society)
- BT** : Bilgisayarlı Tomografi
- BTS** : İngiliz Toraks Derneği (British Thoracic Society)
- BUN** : Kan Üre Azotu (Blood Urea Nitrogen)
- CRP** : C-reaktif Protein
- CURB-65** : Konfüzyon, Üre, Solunum sayısı, Kan basıncı, <65 yaş
- DM** : Diabetes Mellitus
- EAA** : Eğri Altındaki Alan
- ELISA** : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

ERS	: European Respiratory Society
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı (Erythrocyte Sedimentation Rate)
GNB	: Gram-Negatif Basiller
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
IDSA	: Infectious Disease Society of America
Ig	: İmmunglobulinler
IL	: İnterlökin
IQR	: Ortalama Çeyrekler Arası (Interquartile Range)
JRS	: Japanese Respiratory Society
KOAH	: Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı
PCT	: Prokalsitonin
PORT	: Pneumonia Patient Outcomes Research Team
Pro-ADM	: Proadrenomedullin
Pro-ANP	: Pro-atriyal Natriüretik Peptid
PSI	: Pnömoni Şiddet İndeksi (Pneumonia Severity Index)
ROC	: Alıcı İşletim Karakteristiği

RSV : Respiratuar Sinsityal Virüs

SIRS : Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu (Systemic Inflammatory Response Syndrome)

SOAR : Sistolik kan basıncı, Oksijen saturasyonu, Yaş, Solunum sayısı

SPSS : Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi (Statistical Package for the Social Sciences)

SVO : Serebrovasküler Olay

TKP : Toplum Kökenli Pnömoni

TNF- α : Tümör Nekroz Faktör

TTD : Türk Toraks Derneği

WBC : Beyaz Kan Hücresi (White Blood Cell)

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Toplum kökenli pnömoni (TKP), hastane veya uzun süreli bakım merkezlerinde kazanılmamış, akut solunum semptomlarıyla başlayan akciğer grafisinde yeni bir infiltrasyonla birlikte veya infiltrasyon olmaksızın gelişen akciğer parankiminin inflamasyonu olarak tanımlanır (1).

TKP toplumda yaygın karşılaşılan bir enfeksiyondur ve sıklıkla yanlış tanı konular ve uygunsuz tedavi edilir. Bildirimi zorunlu olmadığından tam sayılar olmamakla birlikte Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yılda yaklaşık 5 milyon kişi tanı almakta, 1 milyon hastaneye yatış ve 60.000 ölüm olduğu tahmin edilmektedir (2). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı 2004 yılı sağlık istatistiklerine bakıldığında, tüm hastaneye yatışların %1.9'unu TKP hastalarının oluşturduğu gözlemlenmektedir (3). Ülkemizde alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE), ölüm nedenleri arasında %4.2 ile 5. sırada yer almaktadır (4). Ülkemizde yapılan değişik çalışmalarda pnömoni mortalitesinin, hastalığın ağırlığı ile ilişkili olarak %1-60 arasında değiştiği, özellikle hastanede tedavi edilen pnömonilerde mortalitenin belirgin yüksek olduğu (%10.3-60) gösterilmiştir (5). TKP hastalarının ortalama %80'i ayaktan ve %20'si hastaneye yatırılarak tedavi edilir. Ayaktan tedavi edilen hastaların ölüm oranı %1 iken hastaneye yatarak tedavi edilenlerin 30 gün içindeki ölüm oranları incelendiğinde %23 kadar rapor edilmiştir. İnsidans oranlarına bakıldığında ise erişkinlerde 5.16-6.11/1000 iken 4 yaş altı çocuklarda 12-18/1000, 60 yaş ve üzeri yaşlılarda 20/1000 bulunmaktadır (6). Diğer yandan, erken ölümler ve sakatlık nedeniyle yaşamdan kaybolan yılların toplamı bakımından, tüm hastalıklar arasında 5.sırada yer almaktadır (7). TKP tanısını koymak ve şiddetini

değerlendirmek klinisyen açısından zor ve bir o kadar da önemli olup bu bağlamda birçok risk sınıflandırma sistemi kullanılmaya başlanmıştır (8). Pnömoni şiddetini değerlendirmek için farklı indeksler tanımlanmış ve bu indeksler kullanılarak hastanın hastaneye yatış kararı, yatış süresi, tedavi, prognoz, mortalite ve maliyet hakkında öngörülebilir.

Amerikan Toraks Derneği (American Thoracic Society [ATS]) tarafından önerilen Pnömoni Şiddet İndeksi (Pneumonia Severity Index [PSI]) ve İngiliz Toraks Derneği (British Thoracic Society [BTS]) tarafından önerilen birinci basamakta da kolaylıkla uygulanabilen konfüzyon, kan üre azotu (Blood Urea Nitrogen [BUN]), solunum sayısı, kan basıncı ve yaş akroniminden oluşan CURB-65 skoru; yapılan birçok prospektif çalışma sonucunda tarafından onaylanmıştır (9). BTS tarafından CURB-65 skoru revize edilerek yaşlı TKP hastalarında kullanılabilen sistolik kan basıncı, oksijenizasyon, yaş, solunum sayısı kullanılarak SOAR (systolic blood pressure, oxygenation, age, and respiratory rate) indeksi geliştirilmiştir (10).

Adrenomedullin (ADM) en potent vazodilatasyon yapan ajanlardan biridir. Çeşitli metabolik ve immun düzenleyici özelliklere sahiptir. Birçok dokuda oto-ve/veya parakrin faktör olarak kabul edilmektedir. ADM aynı zamanda bakterisidal aktivitesi olup, kompleman aktivitesi ve regülasyonu ile daha yüksek derecede kuvvetlendirilebilmektedir (11). Fakat ADM'nin plazmada ölçümü oldukça zordur. Proadrenomedullin (Pro-ADM), ADM seviyelerini hızlıca gösterebilen daha stabil indirgenmiş bir peptittir (12).

Bu çalışmanın amacı; yukarıda sözü geçen pnömoni ağırlık indekslerine ek olarak Pro-ADM seviyesinin hastalığın şiddeti ile olan ilişkisi ve mortaliteyi göstermedeki başarısı araştırılmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pnömoni

2.1.1. Tanım

Pnömoni, akciğer parankiminin inflamasyonudur. Bu inflamasyon radyasyon gibi fizik nedenlere; gazyağı alımı sonrası olduğu gibi kimyasal nedenlere; kemoterapötik ajanlarla tedavi sırasında olduğu gibi ilaçlara; organik tozların inhalasyonu sonrasında oluşan aşırı duyarlılık reaksiyonlarına bağlı olarak meydana gelebilir de, en sık olarak virüs, bakteri, mantar, parazit gibi mikroorganizmalarla ortaya çıkar (13).

2.1.2. Sınıflama

Pnömoniler anatomik, etiyolojik, klinik, oluş yeri ve immün durumuna göre dört farklı sınıfa ayrılır (14).

2.1.2.1. Anatomik Sınıflama:

Radyolojik olarak etkilenen akciğer bölgesi ve ne kadarının etkilendiğini belirtmek için kullanılan ifadelerdir.

- a-** Lober pnömoni: Bir ya da daha fazla lobun tutulumunu ifade eder.
- b-** Lobüler pnömoni (bronkopnömoni): Küçük ya da terminal bronşiol distalindeki bölümün tutulumunu ifade eder.
- c-** İnterstisyel pnömoni: İnterstisyel mesafenin tutulumunu ifade eder.

2.1.2.2. Etiyolojik Sınıflama:

Etkene yönelik yapılan sınıflamadır.

- a-** Bakteriyel pnömoni
- b-** Viral pnömoni
- c-** Mantar pnömonisi
- d-** Paraziter pnömoni

2.1.2.3. Klinik Sınıflama:

- a-** Tipik pnömoni
- b-** Atipik pnömoni

2.1.2.4. Oluş Yeri ve İmmün Duruma Göre Sınıflama

- a-** Toplum kökenli pnömoni
- b-** Hastane kökenli pnömoni
- c-** Ventilatör kaynaklı pnömoni
- d-** Sağlık bakımıyla ilişkili pnömoni

2.2.TKP

2.2.1. Tanım

TKP hastane veya uzun süreli bakım merkezlerinde kazanılmamış, akut solunum semptomlarıyla başlayan akciğer grafisinde yeni bir infiltrasyonla birlikte veya infiltrasyon olmaksızın gelişen akciğer parankiminin infiltrasyonu olarak tanımlanır (1).

2.2.2. Epidemiyoloji

Tıptaki büyük ilerlemelere rağmen TKP'de mortalite oranı son 4 dekaddır çok az değişmiştir. TKP dün olduğu gibi bugün de, acil servis başvurularının en sık görülen sebepleri arasındadır (15). ASYE antibiyotiklerin geliştirilmesine rağmen hala önemli bir halk sağlığı problemidir çünkü tüm dünyada ölümler arasında %6.6 ile 3. hastalıktır (16). Avrupa'da yıllık insidans %0.5-1.1 olarak bildirilmiştir (17). Yaşlılarda daha sık görülmekle birlikte bu grupta tahmini TKP insidansı 2-15/1000'dir. Finlandiya'da her 1000 kişide yıllık insidans, 16-59 yaş grubunda 6, 60-74 yaş grubunda 20, 75 ve üstü yaş grubunda ise 34 olarak bildirilmiştir (18). ABD 'de ölümler arasında 6. sırada olup yılda 4 milyondan fazla kişiyi etkileyip bunların 1 milyona yakını hastanelerde yatarak tedavi almaktadır (19). Ülkemizde son yıllarda Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü ve Başkent Üniversitesi tarafından yapılan ulusal hastalık yükü ve maliyet etkinlik projesi sonuçlarında açıklanan ve Aralık 2004 raporuna göre ASYE, ölüm nedenleri arasında %4.2 ile 5. sırada yer almaktadır. Hane halkı araştırmasına göre ise son iki ay içinde tanı konulmuş akut ve kronik hastalıklar açısından pnömoniler %1.15 ile 15. sırada yer almaktadır (7).

2.2.3. Patogenez

Akciğer alveollerinin yüzeyi yaklaşık 140 m²'lik bir alanı kaplamakta ortalama her gün 10.000 litre hava solunum yollarından geçer ve tipik ortam havasında metre küp başına yüzlerce ile binlerce arasında mikroorganizma içermektedir. Solunum yolları potansiyel patojenlerin sürekli varlığına rağmen akciğerler enfeksiyonlara oldukça dirençlidir (20). Akciğerin savunma mekanizması

anatomik ve mekanik bariyer, humoral immünite, hücresele immünite ve fagositer aktiviteden oluşmaktadır (21). Akciğer savunma mekanizması tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1: Akciğer Savunma Mekanizmaları

Lokalizasyon	Konak savunma mekanizması
Nazofarenks	<ul style="list-style-type: none">- Burun kılları- Üst hava yolları anatomisi- Mukosilyer yapı- IgA sekresyonu
Orofarenks	<ul style="list-style-type: none">- Orofarengeal sekresyon- Epitelyum hücre değişimi- Kompleman ürünleri
Trakea, bronş	<ul style="list-style-type: none">- Öksürük- Epiglottik refleks- Keskin açılı bronş hava yolu- Mukosilyer yapı- İmmunglobulinler (IgG, IgM, IgA)- Hava yolu sekresyonları
Terminal hava yolları Alveol	<ul style="list-style-type: none">- Alveol yüzey sıvısı- Sitokinler (TNF-α, IL-1, IL-8)- Alveoler makrofajlar- Polimorfonükleer lökositler- Hücresele immünite

2.2.4. Etken Mikroorganizmalar

TKP ön planda bakteriyel ve viral kökenli olmakla birlikte daha az sıklıkla parazit ve mantarlar sorumlu tutulmaktadır. Etken mikroorganizmanın izolasyonu, ayaktan tedavi edilen hastalarda genellikle nadir olup tedaviye yanıtız ve YBU hastalarında daha sıktır. Mikrobiyolojik etken izolasyonu, antibiyotik kullanımına ve ayaktan tedavi edilen hastalarda invaziv tekniklerin kullanılmıyor oluşundan dolayı %50 altındadır. Mikrobiyolojik etken izolasyonu, hastalığın ciddiyetine göre ayaktan

hastalarda %6 iken YBU'de takip edilen hastalarda eşlik eden invaziv teknik kullanımıyla birlikte %83'lere kadar çıkmaktadır (22).

Streptococcus Pneumoniae, TKP hastalarında izole edilen bakteriyal etkenler arasında %5-35 arasında değişen üreme miktarıyla bakteriyal pnömoniye en sık neden açan etkidir (23). Pnömonokoksik pnömoni alkolikler, kronik obstruktif akciğer hastaları (KOA), Ig eksikliği, human immunodeficiency virus (HIV) enfeksiyonu olanlarda daha sık saptanmaktadır (24; 8).

Haemophilus İnfluenzae tip b, yenidoğan döneminden başlayarak hayat boyu nazofarenkste kolonize olan, asemptomatik kişilerde bile %25-80 oranında kültürde üretilen, TKP etkeni olarak %8 oranında görülen bir ajandır. Özellikle KOAH olan bireylerdeki TKP'nin en önemli etkenlerinden biridir (25). *Haemophilus İnfluenza* TKP etkeni olarak diğer mikroorganizmalarla, özellikle *S.Pneumoniae* (%21) ile ko-enfeksiyon oluşturabilir (26).

Gram-negatif basiller (GNB), *Enterobacteriaceae* ve *P. Aeruginosa* hastane kökenli pnömonilerin yaygın nedenlerindedir. Fakat selektif antimikrobiyal seçimi, kronik hastalıklarda (KOA, bronşektazi gibi) bakım kalitesinin artması ve uzun süreli bakım merkezleri gibi sağlık ortamındaki değişiklikler GNB'in TKP'nin önemli sebeplerinden olmasını sağlamıştır. GNB için risk faktörleri uzun süreli bakım merkezlerinde kalma, aspirasyon, hastanede yatış, pulmoner komorbidite varlığı sayılabilir (27).

Atipik patojenlerden *Mycoplasma Pneumoniae* ve *Chlamydia Pneumoniae* sağlıklı erişkinleri ve nadir olarakta yaşlıları (80 yaş üzeri hastalarda %1) etkilemektedir. Atipik etkenlerin orta şiddetli ve hastaneye yatırılmadan tedavi

edildiği düşünölmekte olup %17'lere kadar göröldüğü düşünölmektedir (28). *Legionella* türleri TKP'li olguların %1-5'ini, hastaneye yatırılan olguların %2-8'ini oluşturur. Olguları sporodik olarak veya salgın şeklinde oluşmaktadır. Epidemik olguların çoğu yazın ve sonbaharda oluşur (29). Pulmoner semptomların yanında ekstrapulmoner belirtiler de saptanabilir. Aspirasyon, infeksiyonun alınmasında alternatif bir yol olarak kabul edildiği halde, su ve nemli toprak gibi çevresel rezervuarlara maruz kalma aerosol yolla etkenin insanlara geçisini sağlar (30). Yakın zamanda yapılmış bir seyahat, evde su sistemi tamiri gibi risk faktörlerinin yanı sıra sigara içimi, kronik akciğer hastalığı, immünsüpresyon, böbrek veya karaciğer yetmezliği, diyabet, sistemik malign hastalıklar da risk faktörleridir (31).

Tüm yaş grupları ele alındığında immunsuprese olmayan, ayaktan ve yatarak tedavi edilen hastalarda %5 den %25'e varan polimikrobiyal etken saptanmıştır (32; 33). En sık görölen kombinasyonlar bakteri artı atipik etken ve bakteri artı virüslerdir (34).

Viral en sık nedenler arasında *İnfluenza A* ve *Respiratuar Sinsityal Virüs (RSV)* yer almakta olup bunları takiben *Adenovirüs*, *Parainfluenza tip 1, 2, 3* ve *İnflüenza* yer almaktadır. Daha önceden ihmal edilsede günümüzde *Rhinovirus*, *Coronavirus 229E* ve *OC43* pnömoni etkenleri arasında sayılmaktadır (35).

2.2.5. Tanı

Pnömoni, semptomların ve bulguların tümüne dayanılarak şüphelenilir, fakat bireysel semptomlar ve klinik bulgular kesin tanı için yetersizdir. Hekimin göğüs radyografilerini isteme veya pnömoniyi tedavi etme kararı, pnömoni tanısı için göğüs

radyografisine ihtiyacı tahmin etmede kullanılan skorlama sistemlerinden daha hassastır (36). Sonuçta radyografik doğrulamayla birlikte, ateş, öksürük, akciğer muayenesinde hırıltı veya ronküsün varlığına dayanarak klinik tanı konur (37). Bütün hastalara tanı testleri için tek düze öneriler uygulanamaz. Ek yardımcı çalışmalar klinik yargıya dayanılarak yapılmalıdır.

2.2.5.1.Fizik Muayene

Fizik muayenede ateş, taşikardi, takipne, hiperventilasyon, hipotansiyon, siyanoz, dinlemekle lokalize ince ral, bronşiyal solunum sesi, perküsyonda matite saptanabilir (1).

2.2.5.2.Akciğer Radyogramı

Pnömoni düşünülen her hastada ön-arka akciğer radyogramı çekilmeli eğer klinik şüphe durumuna göre ön-arka akciğer radyogramı desteklemiyorsa kalp ve diyafragma arkası alanları değerlendirmek amacıyla sol yan grafide çekilmelidir (1). Değiştirici faktör taşımayan (Tablo 2) hastalarda eğer tedaviye klinik yanıt alınıyorsa, erken dönemde kontrol grafisine gerek yoktur; çünkü radyolojik düzelme klinik iyileşmeye göre daha geç olmaktadır. Klinik durumu düzelmeyen, hatta kötüye giden ya da tümör gibi eşlik eden bir başka patolojiden kuşku edilen hastalarda birden fazla grafi kontrolü gerekebileceği gibi, toraks bilgisayarlı tomografisine (BT) de başvurulabilir (1).

Tablo 2: Pnömoni tedavisinde dikkate alınması gereken değiştirici faktörler

- 65 yaş ve üzeri
- Komorbidite
KOAHA, bronşektazi, kistik fibrozis, böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı, diabetes mellitus (DM), konjestif kalp yetmezliği, serebrovasküler olay (SVO), malignite
- Bir yıl içinde pnömoni nedeni ile yatış öyküsü
- Aspirasyon şüphesi
- Splenektomi
- Alkolizm, malnütrisyon
- Huzurevinde yaşamak

2.2.5.3.Mikroskopik İnceleme

Balgam incelenmesi ampirik antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen hastalar için düşünölmelidir (38). Balgam örneği; bol su ile ağız temizliği sonrası elde edilir ve bekletilmeden incelenmelidir. Balgam örneğini değerlendirmede mikroskopide 10 kat büyütmede 10'dan az yassı epitel hücresi bulunmalı ve polimorfnüveli lökosit sayısının 25'in üzerinde olması beklenir. Uygun klinik bulguları olan bir hastada; balgamın gram boyanmasında, gram pozitif diplokoklar görölməsi pnömokoksik pnömoni, gram negatif çomaklar görölməsi bu etkenlerle gelişmiş pnömoniyi, bol polimorfnüveli lökosite karşı etken görölmemesi *M. Pneumoniae*, *C. Pneumoniae*, *Leigonella* türleri gibi gram boyanmayan bakterilerle oluşmuş pnömoni lehine değerlendirilir (5).

2.2.5.4. Kültür

a-Balgam Kültürü

Hastaneye yatırılması gereken tüm hastalardan ve ayaktan tedavi edilmesine rağmen tedaviye yanıt­sız hastalardan balgam kültürü yapılmalıdır (1).

b-Kan Kültürü

Hastaneye yatırılan, yaşı ve ağır TKP hastalarında ateşı olsun ya da olmasın tercihen antibiyotik tedavisine başlanmadan önce alınmalıdır. Kolay, güvenilir nispeten ucuz tanı aracıdır. Etkene göre değişmekle birlikte ortalama %11 pozitif bulunmaktadır (39).

c-Diğer Kültürler

TKP olgularında, etkenin saptanması için bronkoskopi, transtorasik girişimler ve diğer invazif işlemler rutin olarak kullanılmaz; ancak tedaviye yanıt alınamayan, kliniği ağır seyreden veya kötüleşen hastalarda uygulanması gerekebilir. Komplike parapnömonik plörezi düşünülen olgularda plevral sıvı kültürleri yapılmalıdır. Kan ve plevra sıvısının kültürü, başlangıç tedavisini ynlendirmemesine karşın, tedavinin modifikasyonunda yararlı olabilir (40).

2.2.5.5.Serolojik Testler

Antikorların geç dönemde oluşması nedeniyle serolojik testlerin erken tanıda yararı sınırlıdır (41). *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella* ve *Coxiella* enfeksiyonlarında akut dönemde IgM antikorlarının gösterilmesi ya da sınır değerin üzerindeki yüksek IgG titresinin saptanması tanıyı destekler. Erken ve iyileşme

döneminde alınan serum örneklerinde dört kat titre artışının veya serokonversiyonun gösterilmesi retrospektif tanıda yararlıdır (1).

2.2.5.6. Rutin Laboratuvar İncelemeleri

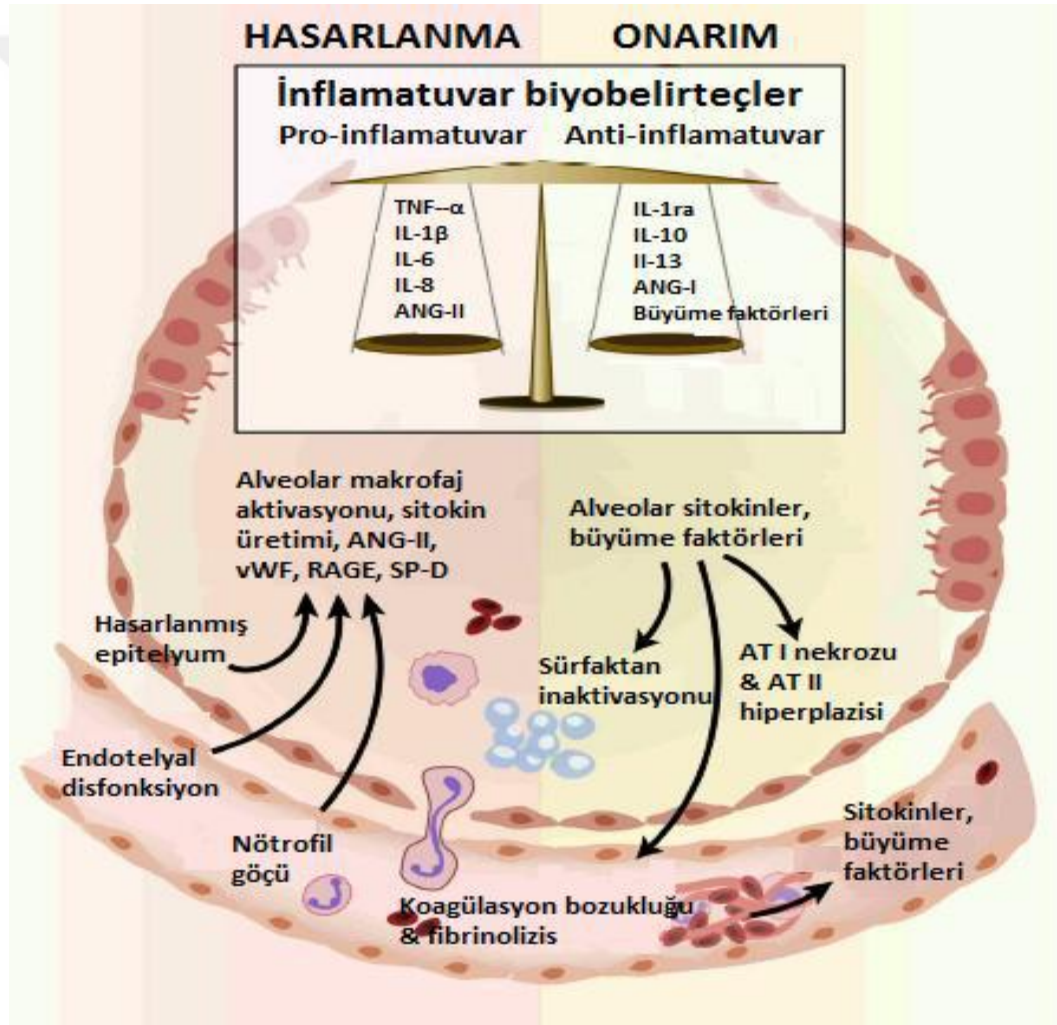
Tam kan sayımı, serum elektrolitleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin pnömoni tanısındaki katkıları sınırlıdır. Ancak, hastalığın prognozunu tayinde, hastaneye yatış kararı verilmesinde, tedavi seçiminde ve antibiyotik dozunun belirlenmesinde yararlıdır. Solunum sıkıntısıyla başvuran hastalarda nabız oksimetresiyle oksijenizasyon değerlendirilmelidir. Pnömonili bir hastada siyanoz, ciddi dispne, hipotansiyon, KOAH, bilinç bulanıklığı varsa, kan gazlarına mutlaka bakılması gerekir. Ağır TKP'li olgularda oksijenizasyonun değerlendirilmesinde üç saatlik bir gecikmenin mortaliteyi artırdığı bildirilmiştir (42). Bütün bu laboratuvar incelemelerine ek olarak üzerinde çalışma yapılan birçok belirteç bulunmaktadır.

2.2.5.7. Yardımcı Tanısal Testler

Biyolojik belirteçler; hücresel, biyokimyasal veya moleküler özelliklere sahip olup; hücreler, dokular ve vücut sıvıları gibi alanlarda ölçülebilirler. Bu özellikleri nedeniyle normal, patolojik durumların veya tedaviye yanıtın farmakolojik göstergeleri olarak kullanılabilirler (43). İnflamatuvar süreç, inflamatuvar hücreleri uyarak inflamatuvar mediyatörlerin salınımına sebep olmaktadır. Fakat bu süreç içerisinde anti-inflamatuvar mediyatörler de bölgeye göç edebilmektedir ve akciğer hasarı veya onarımı ancak bu iki mekanizmanın dengesi ile gerçekleşebilmektedir (44).

Akut akciğer hasarını detaylandırarak olursak bu süreçte iki farklı faz karşımıza çıkmaktadır. İlk faz erken dönemde gerçekleşen eksüdatif fazdır. Bu fazda

alveoler makrofajların aktivasyonu ile birçok pro-inflamatuvar mediyatör üretimi olur. Bunun sonrasında nötrofillerin kemotaksisi ve aktivasyonu ile pro-inflamatuvar moleküllerin sayısı daha da artar ve alveoler epitelyal ve endotelyal hasarlanma oluşur. İkinci faz ise fibro-proliferatif fazdır ve bu fazda fibroblastların proliferasyonu, tip II pnömositlerin hiperplazisi ile akciğer onarımı gerçekleşmektedir. Büyüme faktörleri ve anti-inflamatuvar sitokinler bu onarımda önemli rol oynamaktadırlar (45) (Şekil 1).



Şekil 1: Akut akciğer hasarında alveoldeki akut ve onarım fazları

Beyaz Kan Hücresi (White Blood Cell [WBC]), mutlak nötrofil sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı (Erythrocyte Sedimentation Rate [ESR]), C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) sonuçlarının, bakteriyel-viral pnömoni ayırımında ve antibiyoterapi kararında duyarlık, özgüllük ve pozitif kestirim değerleri geniş bir değişiklik göstermektedir. Bu nedenle birinci basamak hekimlik uygulamalarında rutin olarak önerilmemektedirler. CRP erken yükselen fakat özgün olmayan bir inflamatuvar biyobelirteçtir. Pnömonokokal pnömoni tanısında yararlığı kanıtlanan ilk akut faz proteini'dir. Sistemik inflamasyona ve doku hasarına duyarlılığı ile bilinmektedir. Ana biyolojik rolü ise kompleman sistemini ve diğer proinflamatuvar yolları aktive etmesidir. CRP inflamatuvar bir uyarı sonucunda serum konsantrasyonunda yaklaşık 6 saat sonra yükselmeye başlar. 48 saat içerisinde de azami konsantrasyonuna ulaşır. Bu nedenle hızlı ilerleyen pnömonilerde ilk değerlendirme sırasında alınan kan örneğinde ölçülen seviyeleri beklenenden düşük saptanabilir. WBC ve ESR gibi diğer akut faz reaktanları ile karşılaştırıldığında inflamatuvar yanıtı karşı daha duyarlıdır. Bu duyarlılığı ve düşük maliyeti nedeniyle birçok klinikte yaygın olarak kullanılmaktadır (46). PCT aktif hormon kalsitoninin prohormonu olarak kabul edilmektedir. Tiroidin C hücreleri ve akciğerin K hücreleri tarafından sentez edilir (46; 47). Mikrobiyal toksinler ve proinflamatuvar mediyatörler (IL-1 β , Tümör nekroz faktör- α [TNF- α], IL-6) ile bu parankim organlarda salınımı anlamlı şekilde artmaktadır. Artmış PCT seviyeleri bakteriyel uyarımdan yaklaşık 2 saat sonradan itibaren serum örneklerinde saptanabilir. Bu süreç CRP ile karşılaştırıldığında oldukça hızlı sayılabilir fakat IL-1 β gibi sitokinlerle kıyaslandığında ise oldukça yavaş olarak değerlendirilebilir (46). PCT'nin CRP'yle kıyaslandığında bir diğer avantajı bakteriyel enfeksiyonlara daha

spesifik olmasıdır. Viral enfeksiyonlarda serum konsantrasyonu anlamlı bir şekilde artmamasına rağmen yine de direk etioloji tayininde kullanılmaktadır (48). Bu biyobelirteçlerin diğer bir problemi ise yüksek riskli hastalardaki düşük tahmin güçleridir. Son yapılan büyük ölçekli çalışmalarda PCT'nin pozitif olabilirlik oranı 1.4-1.5 gibi düşük değerlerde bulunmuştur (49; 50).

Son yıllarda yaygın olarak kullanılan CRP ve PCT'ye benzer, belki daha da etkili olarak inflamatuvar yanıtı tanımlayacak yeni biyobelirteçler araştırılmaktadır. Bunlar pro-atriyal natriüretik peptid (proANP), kopeptin, Pro-ADM'dir.

Pro-atriyal natriüretik peptid, diürez ve natriüresi de içeren çok sayıda fizyolojik parametreyi düzenlemekte ve sistemik kan basıncını düşürmektedir. Uzun yarı ömründen dolayı, proANP'nin amino terminal kısmı, özellikle de bu molekülün orta bölgesi (MR-proANP) daha güvenilir bir bileşik olarak kullanılmaktadır (51). TKP'de MR-proANP düzeyleri pnömoni şiddeti ile korele olarak hem inflamatuvar sitokin cevabını hem de hastalığa bağlı eşlik eden hastalıkların varlığını yansıtıldığı gösterilmiştir (52).

Kopeptin, vazopressin ile birlikte sentezlenir, vazopressin düzeylerini direkt olarak yansıtır, plazma ve serumda daha stabil seyreder (53). Kopeptin düzeyleri ASYE'li hastalarda kontrol grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek saptanmışken en yüksek seviyeler de TKP hastalarında saptanmıştır (54).

Prognostik değerlendirme ve tedavi kararları gibi önemli durumları sadece biri yerine çok sayıda parametre üzerine dayandırmak, her birinin farklı patofizyolojik durumu yansıttığı dikkate alındığında daha akılcı olabilir. Bu anlamda yeni biyobelirteçlerden biri olan Pro-ADM'nin prognostik etkinliğini değerlendirmişlerdir.

Hormonlar endokrin hücrelerde üretilir ve sistemik olarak etkilidirler. Sitokinler ise birçok hücre tarafından üretilir ve lokal etkileri vardır. ‘Hormokinler’ hem klasik hormonal ekspresyonu hem de inflamatuvar stimülasyonu takip edebilir ve daha çok sitokin benzeri davranış paterni gösterirler. Kalsitonin gen ailesi üyeleri; PCT, Kalsitonin geni ilişkili peptidler ve ADM hormokin mediyatörlerinin bir prototipidir. Bunlar nöroendokrin hücrelerde klasik hormon ekspresyonu veya alternatif olarak farklı hücre tiplerinde hazır sitokin benzeri ekspresyon yollarını takip edebilirler. İnflamatuvar salınım, mikrobiyal toksinlerle (endotoksin), direk veya hümmoral - hücre aracılı konak yanıtı ile (IL-6, IL-8, TNF- α , vb.) indirek olarak uyarılabilir (47).

Parankimal hücreler (karaciğer, böbrek, adipositler ve kas dokusu) sepsiste dolaşımdaki hormokinlerin asıl kaynağıdır. ADM en potent vazodilatasyon yapan ajanlardan biridir. Çeşitli metabolik ve immün düzenleyici özelliklere sahiptir, birçok dokuda oto-ve/veya parakrin faktör olarak kabul edilmektedir. Sepsiste azalmış sistemik kan basıncı ve kan akımı için organlar arasında yarışma ortaya çıkar. Potent vazodilatör etkisi ile ADM’nin dokularda yaygın olarak üretilmesi belirgin organlara kan akımını sağlar. ADM aynı zamanda bakterisidal aktivitesi olup, kompleman aktivitesi ve regülasyonu ile daha yüksek derecede kuvvetlendirilebilmektedir (12).

ADM 52 aminoasitten oluşan bir peptiddir ve büyük bir prekürsör olan pre-proADM’den sentezlenir. Fakat ADM sentez bölgesinin hemen yanındaki reseptörlere hızlıca bağlanması nedeniyle plazmada ölçümü oldukça zordur. Pro-ADM, ADM seviyelerini hızlıca gösterebilen daha stabil indirgenmiş bir peptiddir (12). Pro-ADM seviyelerinin sepsis ve özellikle pnömoni vakalarında anlamlı derecede arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (55).

2.3.Klinik Yaklaşım ve Pnömoni Ağırlık İndeksleri

Pnömoni tanısı almış bir hastada hemen tedaviye başlama endikasyonu vardır. Pnömoni olgularında, tedaviye gecikmeden başlanması, özellikle yaşlı hastalarda prognozu olumlu yönde etkilemektedir (56). Tüm invaziv işlemler ve gelişmiş laboratuvar desteğine karşın, TKP olgularının yaklaşık yarısında etken saptanamamaktadır (57). Üstelik bu mümkün olsa bile zaman gerektirmektedir. Bu durum hiç olmazsa, başlangıçta ampirik antibiyotik tedavisini zorunlu hale getirmektedir (58). Pnömonili bir hastada doğru ampirik antibiyotiğin seçimi ve hastanın hastaneye yatırılmasının gerekip gerekmediği kararının verilmesi için olgular gruplara ayrılmaktadır. Gruplamada göz önüne alınan başlıca ölçütler; yaş, hastaneye yatırılma gereksinimi, eşlik eden başka bir hastalığın varlığı, pnömoninin şiddeti ve belirli patojenlere karşı predispozisyon durumudur (58). Pnömoni olguları karşısında verilmesi gereken ilk karar, hastanın hastaneye yatırılmasının zorunlu olup olmadığıdır. Bu kararı verirken hekime yardımcı olması için bazı objektif ölçütler tanımlanmıştır. Bu ölçütleri kullanmak, bir yandan gereksiz hastaneye yatışları azaltacağı gibi, diğer yandan yüksek riskli hastaların da tanınmasını kolaylaştıracaktır. Son yıllarda güncellenen birçok tedavi rehberi, bu konuda CURB-65 ve PSI önermektedir. Her iki indeksin geçerliliği çok sayıda hasta üzerinde denenerek gösterilmiştir (8; 59; 60; 61). 2009 yılında revize edilen Türk Toraks Derneği (TTD) Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşım Raporu'nda da gruplama yapılırken CURB-65 ve PSI kullanılmıştır. Bunun dışında CRB-65, JRS (Japanese Respiratory Society) tarafından kullanılan A-DROP ve yaşlı TKP'li hastalar için geliştirilen SOAR indeksi kullanılabilmektedir.

2.3.1.1. PSI

İlk kez 1991 yılında PORT (Pneumonia Patient Outcomes Research Team) araştırmacıları hastaları risk açısından 5 grupta sınıflandıran ve 19 değişkene dayanan bir kümülatif skorlama sistemi geliştirmişlerdir. Sistemin geçerliliği 38039 yatan hastada doğrulanmış ve hasta ile mortalite arasında doğrudan bir korelasyon bulunduğu saptanmıştır. Skorlama sisteminin mortalite oranlarının tahmininden çok, hangi hastaların hastaneye yatırılmaları gerektiği konusunda yardımcı olacağı belirtilmektedir. PSI öncelikle poliklinik ortamında güvenle tedavi edilebilecek hastaları saptamak için geliştirilmiştir. Bu skora göre, pnömoni şiddetinin ana belirleyicileri artan yaş, komorbidite ve vital bulgu anormallikleridir. Fakat PSI skorlarının hesaplanması ek laboratuvar, kan gazı ve göğüs grafisi verilerini gerektirir (59).

PSI'in geçerliliği birçok çalışmada güçlü bir biçimde doğrulanmıştır; %3'e kadar mortalite riski olan hastaların (PSI sınıfları I-III), %8 mortalite riski olan hastalardan (PSI sınıf IV) ve %35 mortalite riski olan hastalardan (PSI sınıf V) güvenli bir biçimde ayrılmasına olanak tanır (62). PSI klinik yolakların geçerliliğinin doğrulanması için kullanılmıştır. Kaçınılabilir hastane yatışlarını, hastanede kalma süresini ve böylece genel giderleri azaltmada yararlı bulunmuştur. Mortalite üzerine bir etkisi gösterilememiştir (63). PSI'in 3 dezavantajı vardır; risk sınıflaması, bir mortalite riski sınıflamasıdır. Hastaneye yatış kararının verilmesinde göz önünde bulundurulacak tek nokta olmamakla birlikte, bu kararın dayandırılması gereken en önemli noktadır. Ek oksijene veya plevral efüzyonların drenajına duyulan gereksinim düşük riskli hastaları hastaneye yatırmanın ana nedenleri olarak saptanmıştır. İkinci olarak, artan yaş, skorlama sisteminde en önde gelen

belirleyicidir. Bu durum daha genç hastalarda pnömoni şiddetinin azımsanmasına yol açabilir. Üçüncü dezavantaj 20 değişkeni değerlendirerek bir skor hesaplama ihtiyacından ötürü skorun karmaşık olmasıdır (64).

Tablo 3: PSI' da puanlamalar

Kriterler	Puan	Kriterler	Puan
Yaş		Laboratuvar bulguları	
Erkek	Gerçek yaş	BUN >30 mg/dL	30
Kadın	Yaş-10	Na <130 mmol/L	20
		Glukoz >250 mg/dL	10
		Htc <%30	10
Huzurevinde yaşama	10	Radyolojik değişiklikler	
		Plevral sıvı	10
Eşlik eden hastalık		Oksijenasyon parametreleri	
Malignite	30	Arteriyel pH <7.35	30
Karaciğer hastalığı	20	PaO ₂ <60 mmHg	10
KKY	10	SO ₂ <%90	10
SVO	10		
Renal hastalık	10		
Fizik muayene bulguları			
Bilinç bulanıklığı	20		
SS >30/dk	20		
Sistolik basınç <90 mmHg	20		
Ateş < 35 ⁰ C, >40 ⁰ C	15		
Taşikardi (>125/dk)	10		

Tablo 4: PSI'da risk sınıflaması

Risk sınıfı I:	<50 yaş altı, eşlik eden hastalığı, fizik muayene bulguları olmayan
Risk sınıfı II:	<70 puan
Risk sınıfı III:	71 - 90 puan
Risk sınıfı IV:	91 – 130 puan
Risk sınıfı V:	>130 puan

IDSA/ATS (Infectious Disease Society of America/ American Thoracic Society) rehberi risk sınıfı I ve II hastaların ayaktan tedavi edilmesini, risk sınıfı III hastaların ayaktan veya kısa süreli yatırılarak tedavi edilmesini ve risk sınıfı IV ve V olan yüksek riskli hastaların ise yatırılarak tedavi edilmesini önermiştir (37). ERS (European Respiratory Society) rehberine göre ise, risk sınıfı IV ve V olan hastaların yatırılması gerektiği belirtilmiştir (65).

2.3.1.2. CURB-65

CURB-65, BTS tarafından önerilir. İlk olarak Neill ve arkadaşları tarafından CURB skoru modifiye edilmiştir. 2003 yılında Lim ve arkadaşları tarafından CURB skoruna bir risk faktörü olarak yaş (>65 yaş) eklenmesi ile CURB-65 oluşturulmuştur. Mortalite riski yüksek hastaları ayırt etmek için tanımlanmıştır, birinci basamakta bile kolaylıkla uygulanabilir (66). Bu skorun hatırlanması ve kullanılması PSI'den önemli ölçüde daha kolaydır. Sadece beş kriterden oluşmaktadır (Tablo 5).

Tablo 5: CURB-65 İndeksi

Kriter	Puan
Mental konfüzyon	1
Kan üre azotu >20 mg/dL (7 mmol/L) veya üre >42.8 mg/dL	1
Solunum sayısı \geq 30/dk	1
Sistolik kan basıncı <90 mmHg veya diastolik kan basıncı <60 mmHg	1
Yaş \geq 65yıl	1

Skor (1-5) beş kriterin her birinin varlığı için bir puan eklenerek hesaplanır. 214 hastada yapılan kohort çalışmada; CURB-65 göre hastalar 3 risk sınıfına ayrılmıştır.

0-1: düşük risk, mortalite %1.5,

2: orta derecede risk, mortalite %9.2,

3-5: yüksek risk, mortalite %22 olarak saptanmıştır (18).

CURB-65 kriterleri; düşük riskli hastalarda gereksiz hospitalizasyonlardan kaçınmada oldukça yardımcı olmakla birlikte bu kriterlerin diğer önemli bir görevi de hospitalizasyondan fayda görecektir yüksek riskli hastaları belirlemek olabilir. PSI'nin mi yoksa CURB-65'in mi daha üstün olduğu bilinmemektedir, çünkü alternatif bir yatış kriteri kullanılan randomize çalışmalar bulunmamaktadır. Kullanım kolaylığından dolayı ve mortalite riskinden ziyade hastalık şiddetini değerlendirmeye yönelik olduğundan; klinik pratikte CURB-65 kriteri tercih edilmiştir (67; 65). En son çalışmalar CURB-65 skoru ve modifikasyonlarının (özellikle CRB- 65 skoru) poliklinik ve servis hastalarında pnömoniye bağlı ölüm oranlarını tahmin etmede pnömoni ağırlık indeksiyle karşılaştırılabilir olduğunu

göstermiştir (10; 66; 68). Ayrıca, CURB-65'in sepsis ve erken uyarı skorlarından üstün olduğu gösterilmiştir (65).

2.3.1.3. CRB-65

Bu skor, CURB-65 skorundan üre kriterinin çıkarılmasıyla elde edilmiştir. Kan üre ölçümü gereksinimi olmadan, özellikle ayakta tedavi edilen TKP hastalarında kullanımı önerilir. Avrupa'da hastanede yatan hastalar da dahil olmak üzere yaygın olarak kullanılır (66; 69). CRB-65 ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda, TKP'de 30 günlük mortalitenin tahmininde CURB-65 ve PSI skorları ile eşdeğer olabilecek bu daha basit skora sisteminin kullanılması tavsiye edilmiştir (70; 71). Basitliği ve her yerde bulunmayan laboratuvar ve radyoloji kriterlerine gerek duymaması nedeniyle CRB-65 skoru pnömoninin ağırlığını değerlendirmede seçilecek araçtır (65). Serum üre düzeyinin bakılmadığı durumlarda, idrar miktarının azalması dikkate alınabilir veya üre ölçümünün dahil edilmediği CRB-65 indeksi kullanılabilir. CRB-65 indeksinde de puanlama CURB-65 de olduğu gibi yapılır.

Tablo 6: CRB-65 İndeksi

Kriter	Puan
Mental konfüzyon	1
Solunum sayısı ≥ 30 /dk	1
Sistolik kan basıncı < 90 mmHg veya diastolik kan basıncı < 60 mmHg	1
Yaş ≥ 65 yıl	1

IDSA/ATS, BTS rehberleri, ERS ve 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 ≥ 3 olan hastalar ise yüksek risklidir ve hastaneye yatırılmalıdırlar (67; 37; 65).

2.3.1.4. A-DROP

1990'larda sırayla Avrupa ve Amerika'da TKP için rehberler yayınlanıp revize edilirken Japonya'da da ilk olarak 2000 yılında JRS kendi yetişkinlerde TKP'de temel kavramlarını yayımladı (72). Sonraki revizyon 2005 yılında yetişkinlerde TKP yönetim rehberi adı altında yayımlandı (73). Bu rehber genel popülasyon tarafından kabul edilecek şekilde düzenlendi. Karmaşık hesaplamalarla ilişkili olan skorlamaları kullanmaktansa JRS basit bir skorlama sistemi geliştirdi. Bu ölçek BTS'nin CURB-65 skorunun modifiye edilmiş bir versiyonu olan A-DROP puanlama sistemi olarak bilinmektedir. Şu anda Japonya'da göğüs hastalıkları uzmanları dışındaki doktorlar tarafından da kullanılmaktadır. A-DROP, TKP klinik şiddetini değerlendirmek için Tablo 7'deki parametreleri içerir.

Tablo 7: A-DROP İndeksi

Kriterler	Puan
Yaş (erkek ≥ 70 yaş, kadın ≥ 75 yaş)	1
Dehidratasyon (BUN ≥ 210 mg/L)	1
Solunum yetmezliği ($SaO_2 \leq \%90$ ya da $PaO_2 \leq 60$ mmHg)	1
Oryantasyon bozukluğu (konfüzyon)	1
Düşük kan basıncı (sistolik kan basıncı ≤ 90 mmHg)	1

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. JRS kılavuzları A-DROP skoru 0 olanların ayaktan tedavi edilmesini, 1-2 skoru olanların ayaktan veya yatırılarak, 3 puan olanların yatırılarak ve 4-5 skoru olanların yoğun bakımda tedavi edilmesini önerir (74).

2.3.1.5. SOAR

Myint ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Tablo 8'deki kriterleri içermektedir.

Tablo 8: SOAR İndeksi

Kriterler	Puan
Sistolik kan basıncı (<90 mmHg)	1
Oksijenasyon ($PaO_2/FiO_2 < 250$)	1
Yaş (≥ 65)	1
Solunum sayısı ($\geq 30/dk$)	1

Her bir kriter için 1 puan verilmiştir. Yukarıdaki 4 kriterden ≥ 2 kriteri olan hastalar şiddetli pnömoni olarak tanımlanmıştır. 2006 yılında yapılan iki gözlemsel prospektif kohort çalışması derlemesinde, iki çalışmada da CURB-65 ve CRB 65'in yaş kriterlerini içerdiği halde spesifikite açısından yüksek riskli hastaları değerlendirmede sonuca katkısı olmadığı gösterilmiştir. PaO_2/FiO_2 oranının sonuç için en iyi prediktör olduğu bulunmuştur. Daha önce de belirtildiği gibi PSI'in günlük pratikte kullanımı çok zordur, çok fazla parametre içerir. CURB-65 ve CRB-65 skorları, konfüzyon ve üre yüksekliği kriterlerini içerir ancak bu iki değer de

akut olarak kötüleşen tüm yaşlı hastalarda siktir ve prognozu belirleme özelliği sınırlıdır. İleri yaş, solunum sayısında artış, düşük sistolik kan basıncı ve oksijenizasyonda azalma TKP'ye bağlı ölümle ilişkili bulunmuş ve bu kriterler kullanılarak yeni SOAR indeksi geliştirilmiştir. Myint ve arkadaşlarının geliştirdiği SOAR kriterleri ileri yaşlı hastalarda şiddetli TKP'de, üre >7 mmol/L ve konfüzyonu olan hastalarda ciddiyeti daha iyi değerlendiren alternatif kriter olarak kullanılabilir (10).

2.4. Sınıflama

CURB-65 veya PSI indeksine göre hastaneye yatışı gerekmeyen olgular (Grup I) ayakta takip ve tedavi edilebilir. Ayakta takip ve tedavi edilebilen bu olgular, değiştirici faktörlerinin varlığı veya yokluğuna göre Grup IA ve IB olarak iki alt gruba ayrılırlar. Bunun dışında kalan, yani CURB-65 skoru ≥ 2 veya PSI puanı IV ve V ile uyumlu olan hastaların (Grup II ve III) tedavisi ise hastaneye yatırılarak yapılmalıdır. Hastaneye yatırılan olgulardan yoğun bakım desteği gerektirenler, (Grup III) yoğun bakım ünitesine veya yoğun bakım ünitesi olan bir merkeze nakledilmelidir. Hangi hastaların yoğun bakıma alınması gerektiği konusunda tanımlanan ölçütler Tablo 9'da görülmektedir. Bu ölçütlerden bir majör veya en az üç minör kriteri taşıyan hastaların yoğun bakımda izlenmesi uygun olacaktır. TKP olguları için tanımlanan bu ölçütler yanında, hekim, genel yoğun bakıma yatış kriterleri açısından da hastayı değerlendirmelidir.

Tablo 9: Yoğun bakım ünitesine yatırılma ölçütleri(*)

Majör
<ul style="list-style-type: none">• İnvaziv mekanik ventilasyon gereği• Vazopressör gerektiren septik şok
Minör
<ul style="list-style-type: none">• Solunum sayısı ≥ 30/dk• $PaO_2/FiO_2 \leq 250$• Akciğer radyogramında multilober infiltratlar• Konfüzyon, dezoryantasyon• Üremi (BUN ≥ 20 mg/dL)• Lökopeni (lökosit $< 4000/mm^3$)• Trombositopeni (Trombosit $< 100.000/mm^3$)• Hipotermi (< 36 °C)• Yoğun sıvı yüklemesi gerektiren hipotansiyon

* Tek majör veya en az üç minör ölçütün var olması koşulu aranmalıdır.

2.5. Gruplara Göre Etkenler ve Tedavi

Tanımlanan hasta gruplarında sorumlu etkenler, mortalite riski ve buna bağlı olarak ampirik tedavi yaklaşımı farklıdır. Bu üç grup hastada pnömoniden sorumlu etkenlerin dağılımı Tablo 10'da gösterilmiştir (58).

Tablo 10:TKP’de etkenlerin gruplara göre dağılımı

Grup I	Grup II	Grup III
Ayaktan tedavi CURB-65 0-1; PSI I, II, III	Hastanede yatarak tedavi CURB-65 ≥ 2 ; PSI IV, V	Yoğun bakımda tedavi (Yoğun bakıma yatış kriterleri var) Psödomanas riski yok → A Psödomanas riski var → B
Grup IA	Grup II	Grup IIIA
<i>S.pneumoniae</i> <i>M.pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>H.influenzae</i> Karma enfeksiyon Virüsler Diğerleri	<i>S.pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M.pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> Karma enfeksiyon Enterik Gram Negatifler Anaeroblar Virüsler Diğerleri <i>Legionella spp.</i> <i>S.aureus</i>	<i>S.pneumoniae</i> , <i>Legionella spp.</i> <i>H. influenzae</i> , Enterik Gram Negatifler <i>S.aureus</i> Virüsler Diğerleri
Grup IB		Grup IIIB
<i>S. Pneumoniae</i> <i>M. Pneumoniae</i> <i>C. Pneumoniae</i> Karma enfeksiyon <i>H. İnfluenza</i> Enterik Gram negatifler Viruslar		Grup A + <i>P.aeruginosa</i>

Hastanın hangi grupta yer aldığı yukarıda tanımlanan ölçütlere göre belirlendikten sonra, ilgili grup için önerilen ampirik tedavi rejimi başlanmalıdır (Tablo 11). Bu öneriler hazırlanırken, her grup için sık rastlanan sorumlu bakterileri kapsayan, etkin, en dar spektrumlu ve ekonomik ilaçlar esas alınmıştır. Etiyolojik tanı kesinleştirildiğinde etkene yönelik tedavi düzenlenir (58).

Tablo 11: Toplumda kökenli pnömonilerde ampirik tedavi

Grup I	Grup II	Grup III
IA Amoksisilin ya da Makrolid	3. kuşak Sefaloparin ya da beta-laktamaz inhibitörlü aminopenisilin + Makrolid ya da Tek başına Fluorokinon	IIIA 3. kuşak Sefaloparin ya da beta-laktamaz inhibitörlü aminopenisilin + Makrolid ya da Fluorokinon
IB Amoksisilin+ Klavulanik asit ya da 2./3. Kuşak sefalosporin ± Makrolid/Doksisiklin		IIIB Antipseudomanal betalaktamlar + Siprofloksasin ya da Aminoglikozid + Makrolid

Sorumlu patojene, bakteriyeminin varlığına, pnömoninin şiddetine ve eşlik eden hastalığın varlığına göre tedavi süresi değişmekle birlikte, genellikle hastanın

ateşi düştükten sonra tedaviye bir hafta daha devam edilmelidir. Klinik ve laboratuvar bulguları yeterli hızda düzelen pnömoniler için tedavi süresi genellikle 5-10 gündür (31). Etken belli ise tedavi süresi Pnömonokok pnömonisinde 7, Mikoplazma ve klamidya pnömonilerde 10-14, Legionella pnömonisinde ise 14-21 gün olmalıdır. Etken saptanamayan ağır pnömonilerde tedavi, en az 2-3 hafta sürdürülmelidir. Bununla birlikte etken ne olursa olsun tüm pnömonilerde hastanın klinik seyri tedavi süresinin uzatılmasını gerektirebilir (31). TKP olgularının hastanede yatış süreleri etiyojolojiye ve konak faktörlerine göre değişmektedir. Bu süreyi etkileyen en önemli faktör, intravenöz antibiyotik kullanım zorunluluğudur. Günümüzde özellikle tedavi maliyetini azaltmak amacıyla mümkün olduğunca kısa sürede parenteral tedaviden oral tedaviye geçilerek hastanın yatış süresinin kısaltılması hedeflenmektedir. Hastaların çoğu için öngörülen süre 5-7 gün arasındadır. Başlangıçta uygulanan ampirik antibiyotik tedavisine rağmen, hastanın klinik durumunda 72 saat içinde düzelme yoksa veya kötüleşme varsa, aşağıda sıralanan olası nedenler dikkate alınarak tedavi yeniden gözden geçirilmelidir.

- a) Uygunsuz antibiyotik kullanımı (etkinlik, doz, doz aralığı)
- b) İlaç direnci
- c) Hastanın tedaviye uyumsuzluğu
- d) Komplikasyon gelişmesi (apse, ampiyem, plevral efüzyon, endokardit, dekübit yarası, kateter enfeksiyonu gibi)
- e) Beklenmedik bir etkenle enfeksiyon (*M. tuberculosis*, *P. jiroveci*, *C. urnetii*)
- f) Önceden bilinmeyen bir immunosüpresyon

g) Enfeksiyon dışı bir nedenin varlığı (bronş kanseri, akciğer embolizmi, konjestif kalp yetmezliği, bronşiyolitis obliterans organize pnömoni, Wegener granülomatozu ve eozinofilik pnömoni) (58).

2.6. TKP Hastalarında Maliyet

TKP'nin maliyeti yüksektir. Hasta uyumu, pnömoninin ağırlığı, komorbidite varlığı, seçilen tedavi, tedavinin etkinliği, hastanede kalış süresi, servis veya yoğun bakımda izlenme gibi maliyet üzerine etkili olan çeşitli faktörler vardır (75). Maliyette en önemli pay tetkik, tedavi bölümüne aittir. Yapılan incelemelerin maliyet-etkinlik analizlerinin yapılması gerekmektedir. ABD'de her yıl, hastanelere kabul edilen 60.000 TKP tanılı hasta vardır ve bunlar sağlık harcamalarının önemli bir bölümünü oluştururlar (76; 77). TKP tedavileri için yılda maliyet 8.4-9.700.000.000 Amerikan Doları'dır (75). Türkiye'de TKP'de dolaylı veya doğrudan maliyet ile ilgili veriler yetersizdir. Kolsuz ve arkadaşının yaptığı bir çalışmada eski TKP rehberine göre Grup 4 pnömonide maliyetin Grup 3'e göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (78). Süreyyapaşa Göğüs ve Kalp Damar Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yatırılarak tedavi edilen TKP olgularında, 2001 yılında maliyet analizi yapılmış, hasta başına tedavi maliyeti 382 Amerikan Doları olarak bulunmuştur. Yatış öncesinde antibiyotik kullanımı, lökosit ve kreatinin düzeyleri, sol akciğer ve plevral tutulum, kullanılan antibiyotik sayısı, değiştirilen ilacın kullanım süresi, yatış ve rezolüsyon süresi, maliyeti arttıran faktörler olarak bildirilmiştir (79). Hastanede kalış süresi ve YBU'de izlemi tedavi maliyetini arttıran en önemli iki etkidir. Yatarak tedavi edilen TKP'lilerde maliyet, ayakta tedaviler ile karşılaştırıldığında 15-20 kat daha yüksektir (80). Uygun olmayan tedavilerin hastanede kalış süresini arttırdığı bildirilmiştir. YBU'de günlük yatak maliyeti

toplam giderlerin büyük bir kısmını oluşturur. Kalış süresi kısaltıkça maliyet azalacaktır (76). Komorbidite varlığının önemli ölçüde maliyeti arttırdığı gösterilmiştir. İleri yaşlı TKP hastalarında sıklıkla bulunmaktadır. Komorbiditesi olan hastaların toplam maliyetinin diğer hastalara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu artış, komorbid durumlarla ilgili tedavilerin eklenmesi ve ilgili bölümlerle konsülte edilmesiyle de ilişkili olabilir. TKP için oluşturulan rehberlerin maliyet açısından birçok avantajı vardır. Gereksiz hastaneye yatışları önlemeyi, servis ve YBU'de izlenecek hastaları belirlemeyi, tedaviye bir sıra içinde yaklaşımı ve başlangıç ampirik tedavisinin medikal ve maliyet açısından doğru yapılmasını sağlar (78). Tüm dünyada en çok satılan ilaçlar arasında antibiyotikler 4., Türkiye'de ise 1. sıradadır. 2007 yılında Türkiye'de sistemik antibiyotik kullanımının yıllık maliyeti 1.460.769.433 lira olarak belirtilmiştir ve tüm ilaç grupları arasında 1. sıradadır (79). Rehberlere uygun tedavilerin etkileri uzun yıllar araştırılmıştır. Yapılan retrospektif çalışmalarda uygun antimikrobiyal tedavinin hastanede kalmayı ve maliyeti azalttığı ve bunun mortalite üzerinde de önemli bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Brown ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli, prospektif, randomize çalışmada, yine uygun antimikrobiyal tedavinin hastanede kalış süresi ve maliyeti azalttığı gösterilmiştir (76).

2.7. Prognoz

TKP prognozunun anlaşılması klinik olarak önemlidir. Prognoz, semptomlar ve fonksiyonel bozukluklarda hızlı iyileşme ya da ciddi morbid komplikasyonlar ve ölüm arasında değişir. Prognozu önceden tahmin edebilme gücü, yatış kararı ve yatış süresi de dâhil olmak üzere hastanın yönetimini etkiler. Prognoz hastanın türüne bağlıdır. Morbidite ve mortalite, hastanede özellikle de YBU'de yatan TKP

hastalarında, yaşlılarda, eşlik eden hastalığı olanlarda, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda yüksektir. Prognoz tahmininde kullanılan diğer faktörler, solunum hızında artış, hipotansiyon, ateş, multilober tutulum, anemi, hipoksi, eşlik eden komorbiditelerdir. Pnömonili hastanın yönetiminde pnömoni ağırlık skorlamaları ve rehberler yol göstericidir. Hastalar ağırlık skorlamalarına göre gruplara ayrılmıştır. Tanımlanan hasta gruplarında sorumlu etkenler, mortalite riski ve buna bağlı olarak ampirik tedavi yaklaşımı farklıdır. Prognozu belirlemede pnömoni ağırlık skorlamalarının karşılaştırıldığı birçok çalışma yapılmıştır. Shindo ve arkadaşlarının TKP'de 30 günlük mortaliteyi değerlendirdiği bir çalışmada, prognozu tahmin etme açısından A-DROP skorlama sistemi, CURB-65 skorlama sistemine eşdeğer bulunmuştur (81). Yine Kohno ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, CURB-65, PSI ve A-DROP'a göre ağırlık değerlendirmesi arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur. Mortalitede de üç skorlama sistemi arasında iyi korelasyon gösterilmiştir (82).

3. MATERYAL ve METOD

3.1. Çalışma Tasarımı:

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hafsa Sultan Hastanesi, Manisa ili içerisindeki tek üniversite hastanesidir. Hastanemiz acil servisi 3. seviye bir acil servis olup yıllık hasta başvuru sayısı yaklaşık 50.000'dir. Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hafsa Sultan Hastanesi acil servisine Mart 2015 ile Kasım 2015 tarihleri arasında nefes darlığı, öksürük, balgam, ateş yüksekliği şikayetleriyle başvuran ve TKP tanısı alıp tedavisi yapılan 107 hasta prospektif olarak çalışmaya dâhil edildi. Araştırma, Helsinki Deklarasyonu Prensiplerine uygun olarak hazırlandı ve fakültemiz etik kurulundan izin alındı (karar tarihi:11.03.2015, karar no:20478486-126). Araştırmaya katılacak olan bütün hastalar veya yakınları araştırma hakkında bilgilendirildi ve bilgilendirilmiş yazılı onamları alındı. Araştırmanın ilk aşamasından itibaren katılma veya katılmamaya özgür oldukları, katılmalarını herhangi bir aşamada sonlandırabilecekleri ve tedavilerinin bu çalışmadan bağımsız olarak devam edeceği söylenerek otonomi ilkesine bağlı kalmıştır. Araştırmayı kabul eden hastaların bilgilerinin gizliliği sağlanmıştır.

3.2. Hasta Seçimi:

Çalışmamıza 18 yaş üstü TKP tanılı bütün hastalar alınmıştır. Bu hastalardan

1. Hastane kökenli pnömoni, ventilatör kaynaklı pnömoni, sağlık bakımıyla ilişkili pnömoni tanısı alan
2. Gebe
3. Aktif akciğer tüberkülozu
4. Bilinen HIV pozitif hasta
5. Kronik immünsüprese

6. Herhangi bir sebeple çalışma için kan alınamayan
7. Çalışmaya katılmak istemeyen hastalar dışlanmıştır

3.3. Veri Toplamı:

Hastaların yaşı, cinsiyeti, ek hastalıkları, kullandıkları ilaçları, acil servise başvuru günü ve saati kaydedildi. Hastaların kan basıncı, nabız, solunum sayısı, ateş, oda havasında periferik oksijen saturasyonu gibi hemodinamik parametreleri kaydedildi. Ayrıca hastaların acil servisteki laboratuvar test sonuçları, akciğer grafisi ve lüzum halinde çekilen toraks BT bulgular, hastanın sonlanım sonuçları (acil servisten taburcu, servis yatış, yoğun bakım yatış), hastaneden veya acil servisten taburcu süresi, acil serviste aldığı tedavileri kaydedildi. Çalışmamızda TKP tanısı alan hastaların, demografik özellikleri, laboratuvar test sonuçları, akciğer grafisi ve toraks BT sonuçları değerlendirilerek PSI, CURB-65, SOAR skorlarını hesaplandı. Serum Pro-ADM düzeyleri kantitatif olarak araştırılmasında, otomatize Eti-Max 3000 (Diasorin S.p.A., İtalya) mikroELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) cihazı kullanılarak sandviç ELISA yöntemi uygulandı. ELISA yöntemi ticari olarak sağlanan Human Pro-ADM ELISA Kit (CUSABIO, P.R.C.) ile çalışıldı. Referans aralığı: 0.13 ng/mL - 8.90 ng/mL olarak alındı. Steril düz 10 ml'lik tüplere alınan kan örnekleri bekletilmeden laboratuvara gönderildi. Hemolitik, ikterik veya lipemik örnekler çalışmaya alınmadı. Hasta kanlarının oda sıcaklığında tam olarak pıhtılaşması beklendi ve 5000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serumlar steril ependorflara alınarak -80°C'de stoklandı. Serumlar çalışma öncesinde çözdürüldü ve birkaç kez altüst edilerek homojenize hale getirildi. Her hasta serumu inter-assay sonucu değerlendirmek için 2 kez çalışıldı ve bu iki sonucun ortalaması alındı.

3.4. Çalışma Protokolü ve Takip

TKP tanısı; dispne, ateş yüksekliği ($>38.0^{\circ}\text{C}$) ya da hipotermi ($<36.0^{\circ}\text{C}$), plöretik göğüs ağrısı ve öksürük (balgamlı ya da balgamsız) gibi pnömoni ile uyumlu semptomların olması ve akciğer grafisinde yeni infiltrasyon bulgularının bulunup diğer pnömoni nedenlerinin (hastane kökenli pnömoni, sağlık bakımıyla ilişkili pnömoni, ventilatör ilişkili pnömoni) ekartasyonu ile konuldu. Çalışmaya alınan bütün hastalar ilk değerlendirme sonunda elde edilen demografik veriler, laboratuvar sonuçları, eşlik eden ek hastalıklarına göre PSI, CURB-65, SOAR indeksleri hesaplandı. TTD Erişkinde TKP Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu'nda önerilere uygun bir şekilde gruplandırılarak ampirik antibiyotik tedavisine başlandı.

Çalışmada birincil sonlanım noktası 28 gün sonundaki tüm nedenlere bağlı mortalitedir. İkincil sonlanım noktası servise veya yoğun bakıma yatış, mekanik ventilasyon gereksinimi, hastanede toplam kalış süreleridir. Çalışmaya dâhil olan hastalar veya yakınları başvuru tarihinden 28 gün sonra telefonla aranarak hastaların durumu hakkında bilgi alınmıştır. Bu süre içerisinde ölen hastaların ölüm tarihleri ise Merkezi Nüfus İdare Sistemi'nden kontrol edilmiştir. Ayrıca veriler hastanenin kayıt sistemi gözden geçirilerek doğrulanmıştır.

3.5. İstatistiksel Analiz:

Hastalar 28 günlük takiplerine göre 2 gruba ayrılmıştır (hayatta kalanlar ve ölenler). Verilerin analizi Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences [SPSS]) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortalama çeyrekler arası (interquartile range [IQR]) biçiminde, nominal değişkenler ise olgu sayısı

yüzde (%) olarak ifade edildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler Student *t* testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ise Mann Whitney-*U* testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi veya Fischer Exact testi kullanıldı. Pro-ADM ve klinik skorlar arasındaki korelasyon Spearman rak korelasyonu kullanılarak analiz edildi. Alıcı işletim karakteristiği (Receiver Operating Characteric [ROC]) eğrisi analizi, öngörülen 28 günlük mortalitede Pro-ADM'nin optimal eşik değerini belirlemede kullanıldı. ROC eğrisi altında kalan alan hesaplanarak skorlama sistemlerinin tanısallık doğruluğu değerlendirildi. Hayatta kalanların kümülatif oranı Kaplan-Meier metodu kullanılarak hesaplanmıştır. Hayatta kalanlar arasındaki farklılıklar Mantel-Cox log-rank testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. 28 günlük mortalite ile ilişkili değişkenleri tanımlamak için veriler başlangıçta tek değişkenli analiz ile analiz edilmiş daha sonra anlamlı değişkenler lojistik regresyon ile analiz edilmiştir. Elde edilen verilerin istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi "P" değeri ile yorumlandı. P <0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma süresince toplam 117 hasta acil servisimizde pnömoni tanısı aldı. Bunlardan 8 tanesi sağlık bakımıyla ilişkili pnömoni, 10 hastane kökenli pnömoni, 3 tanesi immünsüprese, 4 tanesi tekrarlayan başvuru, 2 tanesi de çalışmaya katılmayı kabul etmediği için çalışmadan dışlandı. Dışlama sonrasında kalan 90 TKP hastası 28 gün boyunca takip edildi. 28 günlük takip süresinin sonunda 20 (%22.2) hasta ölümler 70 (%77.8) hasta hayattaydı. Hastaların 57'si erkek (%63.3), 33'i kadın (%36.7) idi. Hayatta kalan hastaların ortalama yaşı 68.3 ± 10.4 iken, ölen hastaların ortalama yaşı 62.1 ± 17.9 bulundu (Tablo 12).

Çalışmaya dâhil edilen 90 hastanın özgeçmişlerinde en sık eşlik eden hastalıklar; 46'sinde (% 51.1) kronik kalp hastalığı, 34'ünde (37.7) KOAH, 22'sinde (%24.4) eşlik eden kanser hastalığı mevcuttu. Ayrıca ölen 20 hastada eşlik eden kanser, KOAH, yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur (sırasıyla; $P = 0.003$, $P = 0.019$) (Tablo 13).

Hastaların 46'sında, ölenlerin 11'inde kronik kalp hastalığı saptanmasına rağmen mortalite ile ilişki saptanmamıştır, $P = 0.693$ (Tablo 15).

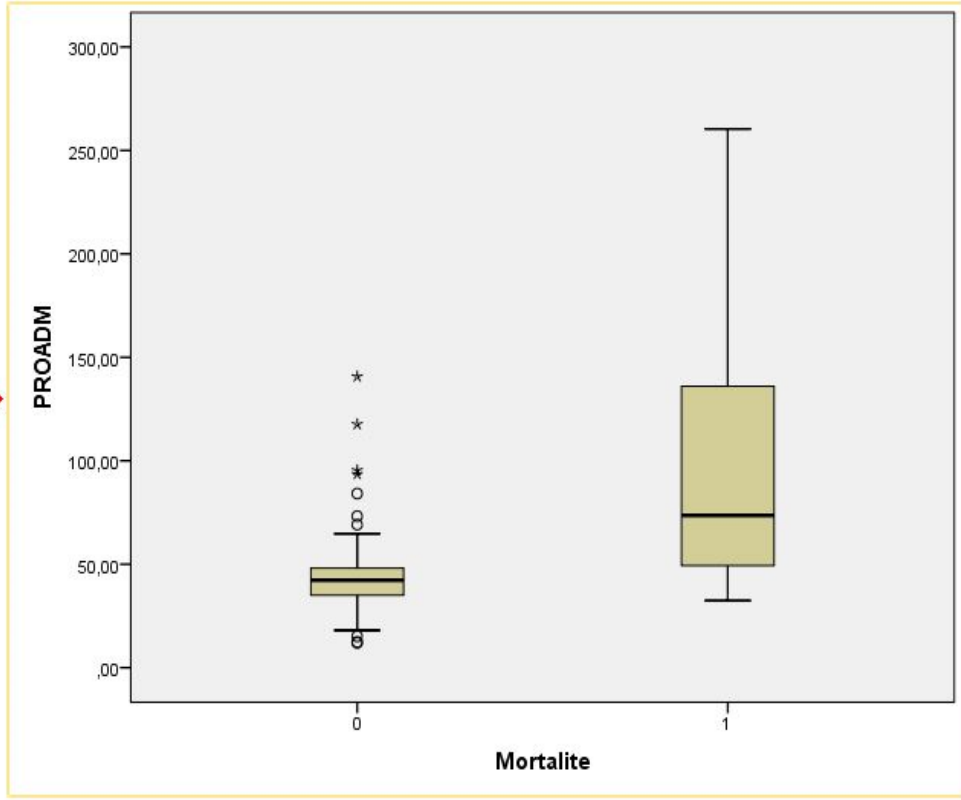
Çalışmaya alınan 90 hastanın median Pro-ADM değeri 44.13 ng/mL (IQR, 11.98-260.37 ng/mL) bulunmuştur. Yaşayan 70 hastanın median Pro-ADM değeri 45.7 ± 21.2 , ölen 20 hastanın median Pro-ADM değeri 107.0 ± 75.6 olarak bulunmuştur, $P \leq 0.001$ (Grafik 1). Pro-ADM değeri ölenlerde, 28 günlük takip sonucu yaşayanlara göre daha yüksek olup mortalite ile ilişkili olduğu görülmüştür (Tablo 19).

Pro-ADM seviyesi ile skorlama sistemleri arasındaki korelasyon analizinde Pro-ADM ile CURB-65 ($r = -0.113$, $P = 0.288$) ve SOAR ($r = -0.187$, $P = 0.078$) arasında korelasyon saptanmazken, Pro-ADM ile PSI ($r = 0.272$, $P = 0.009$) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

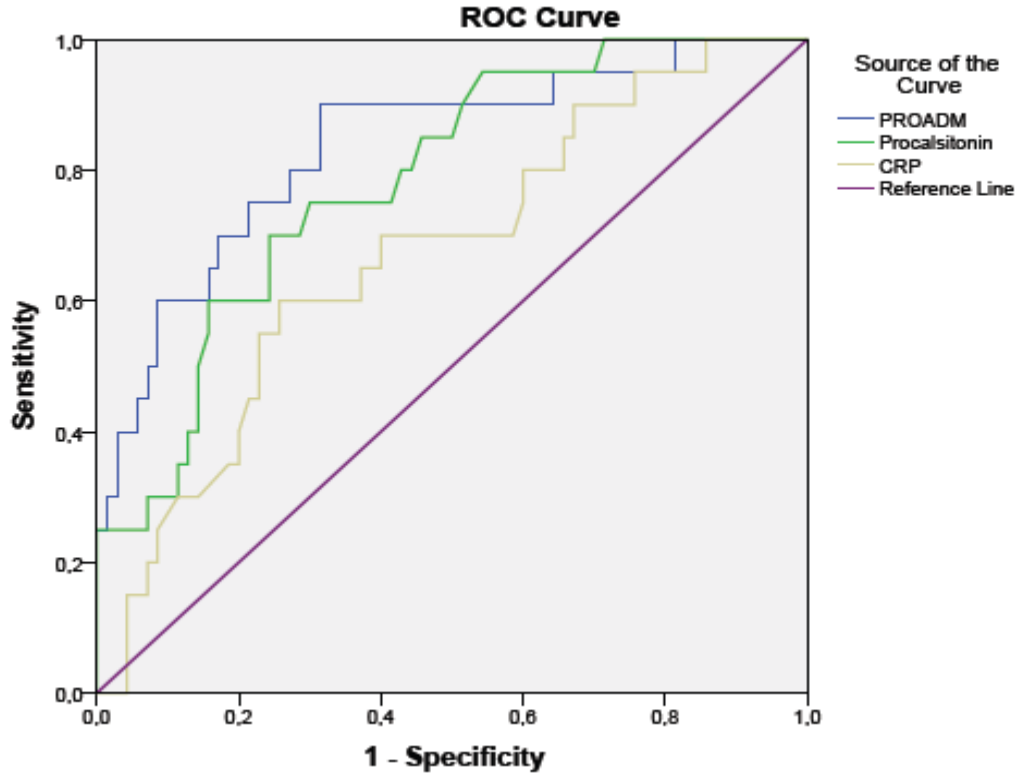
Pro-ADM ve PCT değeri ölenlerde, 28 günlük takip sonucu yaşayanlara göre daha yüksek olup CRP anlamsız bulunmuştur (sırasıyla; $P < 0.001$, $P < 0.001$, $P < 0.497$).

İki grup arasında klinik skorlama sistemleri karşılaştırıldığında PSI ve CURB-65 indeksi (sırasıyla $P = 0.001$, $P = 0.060$) anlamlı, SOAR indeksi ($P = 0.170$) anlamsız bulunmuştur.

İki grup arasında akciğer grafisinde plevral effüzyon, bilateral tutulumun mortalite ile ilişkisi olmadığı, iki veya daha fazla zon infiltrasyon varlığının mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (sırasıyla $P = 0.801$, $P = 0.360$, $P = 0.013$) (Tablo 22).

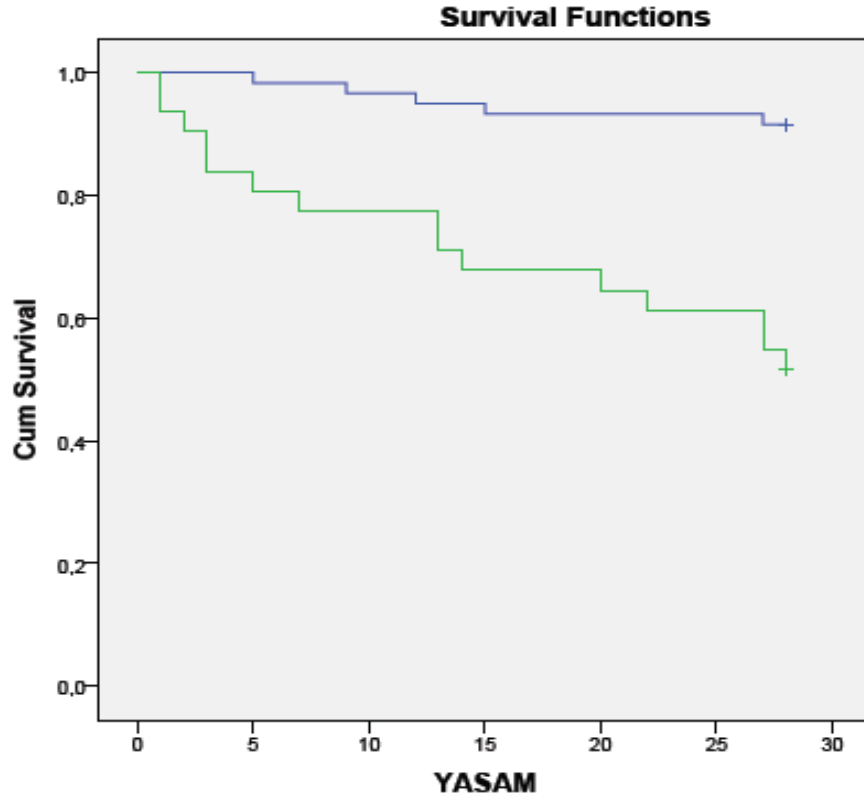


Grafik 1: Pro-ADM düzeylerinin grafiksel karşılaştırılması



Grafik 2: ROC eğrisi analizi

ROC analizi eğrisine göre TKP hastalarında 28 günlük mortalite için optimal Pro-ADM kesme değeri %75.0 sensitivite, %22.4 spesifite ile 50 ng/mL bulunmuştur (%95 güven aralığı, EAA, 0.836; $P \leq 001$) (Tablo 23).



Grafik 3: Kaplan-Meier yaşam analizi

Ölen hastaların 15'i (%75.0'i) ilk 28 günlük periyotta öldü. Kaplan-Meier yaşam analizine göre; Pro-ADM değeri kesme değerinden daha yüksek olan hastaların mortalitesinin olmayanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür (log-rank testi=20.35, P <0.001).

4.1. Demografik Özellikler:

Tablo 12: Demografik özellikler

DEĞİŞKENLER	YAŞAYANLAR n=70	ÖLENLER n=20	P
YAŞ	68.3±10.4	62.1±17.9	0.145
ERKEK/KADIN	43/27	14/6	0.483

4.2. Eşlik Eden Hastalıklar:

Tablo 13:Eşlik eden hastalıklar

DEĞİŞKENLER	YAŞAYANLAR n=70	ÖLENLER n=20	P
KANSER	12 (%17.1)	10 (%50)	0.003
KARDİAK	35 (%50.0)	11 (%55.0)	0.693
SVH	6 (%8.6)	2 (%10.0)	1.000
KBY	2 (%2.9)	3 (%15.0)	0.071
KOAH	31 (%44.3)	3 (%15)	0.019
DM	16 (%22.9)	5 (%25.0)	0.842
DİSLİPİDEMİ	5 (%7.1)	0 (%0.0)	0.583
DEMANS	6 (%8.6)	3 (%15)	0.410

4.3. Hemodinamik Parametreler:

Tablo 14: Hemodinamik parametreler

DEĞİŞKENLER	YAŞAYANLAR n=70	ÖLENLER n=20	P
Sistolik kan basıncı (mmHg)	135.1±25.3	134.9±35.1	0.060
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	75.8±14.6	77.9±17.5	0.340
Kalp Hızı (atım/dakika)	109.4±19.4	115.1±22.6	0.129
Ateş (°C)	37.1±1.1	37.2±0.9	0.188
Solunum sayısı (solunum/dakika)	22.0±6.1	23.5±6.6	0.563
Periferik oksijen saturasyonu (SaO ₂ %)	89.3±7.6	88.0±7.2	0.974

4.4. Kullanılan İlaçlar:

Tablo 15: Kullanılan ilaçlar

DEĞİŞKENLER	YAŞAYANLAR n=70	ÖLENLER n=20	P
ACE	11 (%15.7)	1 (%5.0)	0.287
ARB	11 (%15.7)	4 (%20.0)	0.735
Kalsiyum Kanal Blokeri	11 (%15.7)	5 (%25.0)	0.338
Furasemid	16 (%22.8)	0 (%0.0)	0.018
Spironolakton	1 (%1.4)	1 (%5.0)	0.397
Beta bloker	17 (%24.3)	3 (%15.0)	0.545
ASA	27 (%38.6)	5 (%25.0)	0.263
Klopidogrel	5 (%7.1)	5 (%25.0)	0.025
Oral Antidiyabetik	12 (%17.1)	1 (%5.0)	0.283
İnsülin	7 (%10.0)	4 (%20.0)	0.254
İnhaler	33 (%47.1)	7 (%35.0)	0.335
Steroid	22 (%31.4)	0 (%0.0)	0.002
PPI	37 (%52.9)	3 (%15.0)	0.004
Statin	5 (%7.1)	0 (%0.0)	0.583

4.5. Laboratuvar Parametreleri:

Tablo 16: Hemogram değerleri

DEğİŞKENLER	YAŞAYANLAR	ÖLENLER	P
	n=70	n=20	
Beyaz küre sayısı ($\times 10^3$ /uL)	15.0 \pm 6.3	14.6 \pm 6.7	0.805
Hemoglobin (g/dL)	12.1 \pm 2.4	11.9 \pm 1.8	0.666
Hematokrit (%)	38.1 \pm 6.0	36.8 \pm 6.5	0.401
Platelet (K/uL)	308.9 \pm 167.2	282.6 \pm 146.2	0.525
RDW (%)	17.9 \pm 20.3	16.0 \pm 2.8	0.676
MPV (fL)	8.4 \pm 1.1	8.4 \pm 1.1	0.864

Tablo 17: Biyokimya değerleri

DEğİŞKENLER	YAŞAYANLAR	ÖLENLER	P
	n=70	n=20	
Glikoz (mg/dL)	150.8 \pm 73.0	161.9 \pm 81.6	0.561
Üre (mg/dL)	57.6 \pm 39.7	131.4 \pm 131.0	<0.001
BUN (mg/dL)	26.4 \pm 18.9	61.0 \pm 61.2	<0.001
Kreatinin (mg/dL)	1.1 \pm 1.1	1.9 \pm 2.6	0.052
Sodyum (mEq/L)	139.0 \pm 5.2	138.6 \pm 6.9	0.737
Potasyum(mEq/L)	4.3 \pm 0.6	4.4 \pm 0.9	0.571
Klor (mEq/L)	102.6 \pm 5.6	100.0 \pm 8.9	0.185
Kalsiyum (mg/dL)	8.7 \pm 0.6	8.9 \pm 1.7	0.359

Tablo 18: Kan gazı

DEĞİŞKENLER	YAŞAYANLAR	ÖLENLER	P
	n=70	n=20	
PH (pH units)	7.43±0.07	7.41±0.13	0.532
PO ₂ (mmHg)	68.4±18.3	57.2±16.4	0.016
PCO ₂ (mmHg)	39.3±13.0	38.4±12.9	0.797
HCO ₃ ⁻ (meq/L)	25.1±3.5	24.1±7.1	0.384
BE (mmol/L)	1.2±4.3	-0.4±8.51	0.244
Laktat (mmol/L)	1.8±1.4	2.6±1.9	0.041
İyonize kalsiyum (mmol/L)	1.15±0.13	1.20±0.25	0.239

4.6. Pro-ADM ve Mortalite ilişkisi:

Tablo 19: Pro-ADM ile mortalite arasındaki ilişkisi

DEĞİŞKENLER	YAŞAYANLAR	ÖLENLER	P
	n=70	n=20	
Pro-ADM (ng/mL)	45.7±21.2	107.0±75.6	<0.001
CRP (mg/dL)	12.7±16.0	15.6±6.9	0.497
PCT (µg/L)	0.9±2.6	10.4±18.7	<0.001

4.7. Klinik Skorumlama Sistemleri:

Tablo 20: Klinik skorumlama sistemleri

DEĞİŞKENLER	YAŞAYANLAR n=70	ÖLENLER n=20	P
Median CURB-65 (IQR, min-max)	1 (1, 0-4)	2 (2, 0-4)	0.060
Median SOAR (IQR, min-max)	1 (1, 0-4)	1 (1, 0-3)	0.170
Median PSI (IQR, min-max)	93 (39, 13-182)	120 (51, 82-200)	<0.001

4.8. Pro-ADM, CRP, PCT'nin mortalite ile olan ilişkisi:

Tablo 21: Pro-ADM, CRP, PCT'nin mortalite ile olan ilişkisi

DEĞİŞKENLER	YAŞAYANLAR n=70	ÖLENLER n=20	P
Pro-ADM (IQR, min-max)	42.2 (13.4, 11.9-140.7)	73.6 (90.2, 32.4-260.4)	<0.001
CRP (IQR, min-max)	10.2 (14.3, 0.1-131.0)	19.1 (12.2, 2.4-23.9)	0.020
PCT (IQR, min-max)	0.16 (0.56, 0.02-21.18)	1.24 (17.93, 0.11-71.33)	<0.001

Tablo 22: Akciğer tutulum yeri ile hasta sonlanımı arasındaki ilişki

DEĞİŞKENLER	YAŞAYANLAR n=70	ÖLENLER n=20	P
Bilateral tutulum	27 (%38.6)	10 (%50.0)	0.360
İki zondan fazla tutulum	34 (%48.6)	16 (%80.0)	0.013
Plevral efüzyon	19 (%27.1)	6 (%30.0)	0.801
Servise yatış	28 (%40)	6 (%30)	0.416
Acilden taburcu	62 (%88.6)	2 (%10.0)	<0.001
Yoğun bakıma yatış	14 (%20.0)	17 (%85.0)	<0.001
Entübasyon	5 (%7.1)	16 (%80)	<0.001

4.9. ROC Eğrisi Analizi:

Tablo 23: ROC Eğrisi analizi

DEĞİŞKENLER	P	STANDART HATA	EĞRİ ALTINDA KALAN ALAN	%95 GÜVEN ARALIĞI	
				ALT SINIR	ÜST SINIR
Pro-ADM	<0.001	0.053	0.836	0.732	0.941
PCT	<0.001	0.054	0.785	0.679	0.891
CRP	0.020	0.067	0.671	0.539	0.803

4.10. Logistik Regresyon Analizi

Tablo 24: Logistik regresyon analizi

DEĞİŞKENLER	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp (B)	%95 GA (alt-üst sınır)
Pro-ADM (>50ng/mL)	3.573	1.188	9.040	0.003	35.623	3.469-365.810
CRP	0.016	0.032	0.258	0.612	1.016	0.955-1.081
PCT	0.086	0.073	1.379	0.240	1.089	0.944-1.257
CURB-65	-1.503	0.745	4.065	0.044	0.223	0.052-0.959
SOAR	-0.036	0.838	0.002	0.965	0.964	0.186-4.986
PSI	0.038	0.022	2.943	0.086	1.038	0.995-1.084
Cinsiyet	1.477	1.132	1.702	0.192	4.381	0.476-40.324
Üre	0.026	0.010	7.690	0.006	1.027	1.008-1.046
Kanser	-1.892	1.346	1.976	0.160	0.151	0.011-2.109
KOAH	1.788	1.365	1.714	0.190	5.975	0.411-86.826

28 günlük tüm nedenlere bağlı mortaliteyi gösteren bağımsız değişkenler, Pro-ADM (>50 ng/mL), CURB-65, kan üre düzeyi olarak belirlenmiştir (sırasıyla P =0.003, P =0.044, P =0.006).

5. TARTIŞMA

TKP acil servislerde en sık görülen enfeksiyon hastalıklarından biridir. Tedavi başarısızlığı yüksek morbidite ve mortalite oranları ile ilişkilidir. Bu nedenle TKP hastalarında mortaliteyi tahmin etmede, ayaktan tedavi edilen hastaların güvenli yönetiminde, hastaneye yatırılmada veya YBU alınmasında çeşitli kurallar geliştirip kılavuzlar yayınlanmaktadır. Bu amaçla son yıllarda birçok yeni biyobelirteçde araştırılmakta olup Pro-ADM bunların en önemlilerindedir.

Chirst-Crain ve arkadaşlarının tek merkezli prospektif çalışmalarında acil servisteki, yaş ortalaması 69.6 olan 302 TKP hastasında PSI skorlaması sonucunda oluşturulan risk sınıflarındaki lökosit sayısı, pro-ADM ve CRP düzeylerini karşılaştırmışlardır. Bunun sonucunda pro-ADM seviyelerinin risk grupları ile anlamlı birlikteliğinin olduğunu ve özellikle ağır risk grubunda bu değerlerin daha yüksek seviyelere ulaştığını bildirmişlerdir (83).

Bello ve arkadaşlarının acil servise başvuran yaş ortalaması 73 olan 228 TKP hastasında CRP, PCT ve MR-pro-ADM seviyeleri ile CURB-65 ve PSI skorlama sonuçlarını karşılaştırdıkları tek merkezli prospektif çalışmalarında PSI risk grupları arasında tek ayırım yapabilen belirtecin MR-pro-ADM olduğunu saptamışlardır (84). Bello ve arkadaşları MR-pro-ADM için 0.646 nmol/L kesme değeri ile (%92 duyarlılık, %55 özgüllük, pozitif kestirim değeri: %76.2, negatif kestirim değeri: %80.3) 139 ağır risk grubu hastasının 11'ini (%7.9) hafif risk grubunda sınıflamışlardır (84).

Courtais ve arkadaşları acil servise başvuran, 109 TKP hastasında pro-ADM, CRP ve PCT düzeylerinin PSI ile birlikte kullanımının pnömoni şiddet tayinindeki

etkinliğini araştırdıkları tek merkezli prospektif çalışmalarında pro-ADM seviyeleri ile PSI skorlarının anlamlı düzeyde korelasyonunu saptamışlardır, $r = 0.584$, $P < 0.001$ (12). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak risk skorunun tüm parametreler değerlendirildiğinde en iyi korelasyonun pro-ADM ile saptandığı ve bu korelasyonun mükemmel korelasyon derecesinde olduğu gözlendi (EAA 0.827; $P < 0.001$).

Bakteriyel pnömonilerde viral ve atipik pnömonilere oranla daha yüksek PCT ve CRP seviyelerinin saptandığı bilinmektedir. Fakat pro-ADM için olası etkeni belirleme kapasitesi henüz tanımlanamamıştır. Bello ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada TKP hastaları bakteriyel, viral/atipik ve karma pnömoni olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Bakteriyel pnömonili hastalarda PCT düzeyleri belirgin yüksek saptanırken MR-pro-ADM seviyeleri ile etiyoloji arasında ilişki gösterilememiştir. Bello ve arkadaşları çalışmalarında TKP hastalarda risk skorları (PSI, CURB-65) ve biyobelirteçlerin (CRP, PCT ve MR-pro-ADM) komplikasyon gelişimi üzerine etkilerini incelemek üzere bir lojistik regresyon modeli oluşturmuşlardır. Tek değişkenli analizde PSI ve CURB-65 skorları ile CRP ve MR-pro-ADM düzeyleri için anlamlı sonuçlar elde edildiğini bildirmişlerdir. Daha sonra CURB-65 ve MR-pro-ADM için çok değişkenli analiz uygulayarak elde ettikleri sonucun doğruluğunu göstermişlerdir (84).

Schuetz ve arkadaşları TKP'li hastalarda yeni biyobelirteçler (pro-ADM, endotelin-1, ANP, kopeptin ve PCT) ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında uyguladıkları çok değişkenli analizde biyobelirteçlerden sadece pro-ADM > 1.61 nmol/L düzeyleri ile komplikasyon gelişimi arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir (85).

Christ-Chrain ve arkadaşları 53 sepsis tanılı hastada MR-pro-ADM seviyeleri ile hastalığın şiddetini değerlendirmeyi öngörmeyi amaçladıkları çalışmalarında MR-pro-ADM'nin Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi-II skorlama sistemi ile benzer etkinlikte olduğunu göstermişlerdir (86).

Suberviola ve arkadaşlarının tek merkezli prospektif çalışmasında 17 yaş ve üzeri, YBU'ne kabul edilen sepsis/septik şok tanılı 49 TKP hastasının pro-ADM seviyelerinin belirgin yüksek olduğunu, aynı zamanda bu biyobelirteçin mortalite tayininde de kullanılabileceğini bildirmişlerdir (87).

Chiu ve arkadaşları da çalışmalarında parapnömonik efüzyonu olan 57 çocuk hastanın 12'sinde SIRS/Sepsis gelişimini bildirmişlerdir (88). Bizim çalışmamızda ise akciğer grafisinde plevral efüzyon, bilateral tutulumun mortalite ile ilişkisi olmadığı, iki veya daha fazla zon infiltrasyon varlığının mortaliteyle ilişkili olduğu bulunmuştur (P =0.013).

Chiu ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında özellikle IL-1 β 'nin yüksek seviyelerinin (>50 pg/mL) ciddi plevral efüzyon varlığını ve girişim gerekliliğini yansıttığını bildirmişlerdir (88). Yine San Jose ve arkadaşları çalışmalarında plevral efüzyon nedeniyle başvuran erişkin hastalarda plevral efüzyon yapan diğer nedenlerle karşılaştırıldığında komplike parapnömonik efüzyonlu olguların IL-1 β seviyelerinin anlamlı derecede artmış olduğunu saptamışlardır (89).

Renaud ve arkadaşlarının 6 ayrı merkezde acil servis başvurularında TKP tanısı alan 877 hastayı inceledikleri retrospektif çalışmalarında yoğun bakım ihtiyacı gelişen 80 hasta olduğunu bildirmişlerdir. Bu hastaların pro-ADM seviyelerinin (median değer; 2.18 nmol/L) diğer hastalara (median değer; 1.15 nmol/L) oranla anlamlı seviyede yüksek olduğu saptanmıştır (90).

Renaud ve arkadaşları pro-ADM için 1.8 nmol/L kesme değeri baz alınarak yoğun bakım ihtiyacı olan hastaları %61.3 duyarlılık, %76.9 özgüllük ile belirlemişlerdir. EAA değerlendirildiğinde yoğun bakım yatış kriterleri ile pro-ADM birlikte kullanıldığında tek başlarına kullanımlarına oranla anlamlı fark saptanmıştır (90).

Huang ve arkadaşları biyobelirteçleri pnömoni şiddeti ve mortalite göstergesi olarak kullanımını araştırdıkları çalışma şu ana kadar bildiğimiz kadarıyla en geniş hasta popülasyonunda uygulanan araştırmadır. 28 ayrı merkezde acil servis başvurularında TKP tanısı alan 1653 erişkin hastada PSI, CURB-65 skorlamaları ile CRP, PCT ve MR-pro-ADM ölçümleri yapılmıştır. MR-pro-ADM'nin yüksek seviyelerinin PCT ve CRP'ye oranla hastalık şiddeti ve mortalite ile daha fazla birlikteliği olduğu saptanmıştır. Pnömoni tanısı için optimal kesme değeri 1.3 nmol/mL (%68 duyarlılık, %73 özgüllük) olarak bildirilmiştir (91).

Bu amaçla Espana ve arkadaşları 491 TKP hastasında CRP, PCT ve pro-ADM seviyelerinin değerlendirildiği tek merkezli prospektif çalışmasında yatan hastaların ayaktan hastalara oranla daha yüksek pro-ADM seviyelerine sahip olduklarını bildirmişlerdir. Aynı zamanda <0.5 nmol/L pro-ADM seviyelerinin ayaktan hasta kararını almada en iyi gösterge olduğunu belirtmişlerdir (92).

Alcoba ve arkadaşları 0-16 yaş aralığındaki 88 pediatrik hastayı içeren çalışmalarında komplike ve kompik olmayan TKP hastalarında Pro-ADM ve kopeptin düzeylerini karşılaştırılmış ve Pro-ADM düzeyleri komplike olanlarda 2 kat yüksek bulunmuştur (0.18 vs. 0.08 nmol/L, P =0.039). Bakteriyemik ve non-bakteriyemik hastalar karşılaştırıldığında ise bakteriyemik olanlarda Pro-ADM

seviyeleri 5 kat yüksek bulunmuştur (0.40 vs. 0.08 nmol/L, $p = 0.02$). Kopeptin ile herhangi bir ilişki saptanamamıştır (93).



6. KISITLILIKLAR

Bu çalışma TKP hastalarında serum Pro-ADM düzeyleri ile mortalite arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir. Buna karşın çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bu çalışmadaki ilk kısıtlılık noktamız çalışmaya az sayıda hasta dâhil edilmiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz verilerin doğrulanabilmesi için ileride daha geniş hasta popülasyonunu içeren prospektif çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır. İkinci olarak, çalışma popülasyonunda sadece tek merkezden hastalar yer almaktadır. Bu yüzden elde edilen veriler başka merkezlere uygulanamayabilir. Çalışmamızdaki üçüncü kısıtlılık hastaların acil servise başvuru öncesi serum Pro-ADM düzeyleri, hastanede tedavi altındayken veya taburculuk sonrası serum Pro-ADM düzeyleri bilinmemektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ve analizlerimiz tek bir Pro-ADM düzeyine dayanmaktadır. Bundan dolayı Pro-ADM düzeyinin zaman içerisindeki değişiminin potansiyel önemini değerlendirememekteyiz. Son olarak vücut kitle indeksi, eşlik eden değişkenlerin etkileri veya etnik köken, sosyoekonomik statü, sigara kullanımı gibi faktörlerin kendi arasındaki etkileşimi ve hastalar üzerindeki etkileri çalışmada göz önünde bulundurulmamıştır.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bizim çalışmamızda acil serviste TKP tanısı almış 90 hastanın serum Pro-ADM seviyeleri ile 28 günlük mortaliteleri karşılaştırılmıştır. 28 günlük süre sonunda hastaların %22.2'si (n=20) ölmüştür. Pro-ADM değeri ölenlerde, 28 günlük takip sonucu yaşayanlara göre daha yüksek olup mortalite ile ilişkili olduğu görülmüştür, $P < 0.001$. Pro-ADM kesme değeri %75.0 sensitivite, %21.4 spesifite ile 50 ng/mL bulunmuştur. Sonuç olarak TKP hastalarında serum Pro-ADM seviyesi ile 28 günlük mortalite arasında pozitif ilişki vardır. Elde ettiğimiz bu sonucun doğrulanması için bu konuda daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

8. KAYNAKLAR

1. Özlü T, Bülbül Y, Alataş F ve ark. TTD erişkinlerde toplumdan gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. Türk toraks dergisi 2009;10:2.
2. File TM, Marrie TJ. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults. Prostgrad Med 2010;122-30.
3. Türkiye İstatistik Kurumu, Sağlık İstatistikleri (<http://www.tuik.gov.tr>).
4. Türkiye İstatistik Kurumu. Türkiye İstatistik Yıllığı 2013 (www.turkstat.gov.tr/IcerikGetir.do?istab_id=1)Türkiye İstatistik Kurumu. Türkiye İstatistik Yıllığı 2013 (www.turkstat.gov.tr/IcerikGetir.do?istab_id=1).
5. Özlü T, Bülbül Y, Özsu S. Ulusal Verilerle Toplumda gelişen pnömoniler. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2007;55:191-212.
6. Marrie TJ, Huang JQ. Epidemiology of community-acquired pneumonia in Edmonton, Alberta. An emergency department-based study. Can Respir J 2005;12:139.
7. T.C. Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü, Başkent Üniversitesi Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyeti Etkinlik Projesi, 2004.
8. Fine MJ, Hough LJ, Medsger AR, et al. The hospital admission decision for patients with community-acquired pneumonia. Results from the pneumonia Patient Outcomes Research Team cohort study. Arch Intern Med 1997;157:36-44.

9. Singanayagam A, Chalmers JD, Hill AT. Severity assessment in community-acquired pneumonia. A review. *QJM* 2009;102:379-88.
10. Myint PK, Kamath AV, Vowler S et al. Severity assessment criteria recommended by the British Thoracic Society (BTS) for community-acquired pneumonia (CAP) and older patients. Should SOAR (systolic blood pressure, oxygenation, age and respiratory rate) criteria be used in older people? A compilation study of two prospective cohorts. *Age Ageing* 2006; 35: 286–91 .
11. Morgenthaler NG, Struck J, Thomas B, et al. Immunoluminometric assay for the midregion of proatrial natriuretic peptide in human plasma. *Clin Chem* 2004; 50: 234-6.
12. Courtais C, Kuster N, Dupuy AM et al. Proadrenomedullin a useful tool for risk stratification in high Pneumonia Severity Index score community acquired pneumonia. *Am J Emerg Med* 2013; 31: 215-21.
13. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M. Solunum Sistemi ve Hastalıkları. Birinci Baskı. İstanbul. İstanbul Tıp Kitabevi 2010; sayfa: 813-52.
14. Barlett JG, Breiman RF, Mandell LA, et al. Community acquired pneumonia in adults. Guidelines for managment. *Clin Infect Dis*. 1998; 26: 811-38.
15. Waterer GW, Rello J, Wundernk RG. Management of community-acquired pneumonia in adults. concise clinical review. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 157-64.
16. Mathers C, Bernard C, and Moesgaard Iburg K. WHO. Global Burden of Disease in 2002. data sources, methods and results 2010. Ref Type: Generic.

17. BTS Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001;56 (Suppl IV):iv1-64.
18. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. *Am J Epidemiol* 1993;137:977-88.
19. Niederman MS. Community-acquired pneumonia. the U.S. perspective. *Semin Respir Crit Care Med* 2009;30:179-88.
20. Gregory J. Moran and David A. Talan. Rosen emergency medicine 8th edition chapters 76 pneumonia.
21. Küçükusta AR. Toplum kökenli pnömoniler. İç: Erk M. editör, Göğüs hastalıkları. İstanbul: Çantay Kitapevi 2001; 281-309.
22. Tan MJ, Tan JS, Hamor RH, et al. The radiologic manifestations of Legionnaire's disease. The Ohio Community-Based Pneumonia Incidence Study Group. *Chest* 2000;117:398-403.
23. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005;26:1138- 80.
24. Koivula I, Sten M, Makela PH. Risk factors for pneumonia in the elderly. *Am J Med* 1994;96:313-20.
25. Arseven O. Toplum kökenli pnömoniler. *T Klin J Thorax Dis* 2004; 2: 1-18.
26. de Roux A, Ewig S, Garcia E, et al. Mixed community-acquired pneumonia in hospitalised patients. *Eur Respir* 2006; 27: 795-800.

27. Johnstone J, Majumdar SR, Fox JD, et al. Viral infection in adults hospitalized with community-acquired pneumonia: prevalence, pathogens, and presentation. *Chest* 2008;134:1141-48.
28. Cilloniz C, Polverino E, Esquinas C, Community-acquired pneumonia. etiology and severity scores. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:A1710.
29. Çilli A. Toplumda gelişen pnömonilerin epidemiyolojisi ve etiyojisi Türkiye Klinikleri *J Pulm Med-Special Topics* 2011; 4(1): 1-10.
30. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, et al. Practice Guidelines for the management of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 347-382.
31. Arseven O. Toplum Kökenli Pnömoniler. Solunum Sistemi infeksiyonları. *Toraks Kitapları*. 2001; Sayı 3: 453-480.
32. Gutierrez F, Masia M, Rodriguez JC, et al. Community-acquired pneumonia of mixed etiology. Prevalence, clinical characteristics, and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:377-83.
33. Saito A, Kohno S, Matsushima T, et al. Prospective multicenter study of the causative organisms of community-acquired pneumonia in adults in Japan. *J Infect Chemother* 2006;12:63-9.
34. Cilloniz C, Polverino E, Esquinas C, Community-acquired pneumonia. Etiology and severity scores. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:A1710.
35. Hayden FG. Rhinovirus and the lower respiratory tract. *Rev Med Virol* 2004;14:17-31.

36. Emerman CL, Dawson N, Speroff T, et al: Comparison of physician judgment and decision aids for ordering chest radiographs for pneumonia in outpatients. *Ann Emerg Med* 20: 1215, 1991.
37. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al: Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 44: S27, 2007.
38. Lim W. S., Baudouin S. V., George R. C. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: güncelleme 2009. *Thorax*, 64, iii1-iii55.
39. Stratton CW. Utilization of blood cultures in the 21st century. *Antimicrob Infect Dis Newslett* 2000;18:9-12.
40. Özlü T. Toplum kökenli tipik pnömoniler. *Sendrom* 1996;8:41-6.
41. Eraksoy H. Toplumda gelişen pnömoniler. Tedavi. In: Numanoğlu N, Willke A, ed. *Güncel Bilgiler Işığında Pnömoniler*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2000:24-48.
42. Blot SI, Rodriguez A, Solé-Violán J, et al. Effects of delayed oxygenation assessment on time to antibiotic delivery and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2007;35:2509-14.
43. Viasus D, Simonetti A, Garcia-Vidal C, et al. Prediction of prognosis by markers in community-acquired pneumonia. *Expert Rev. Anti Infect Ther* 2013; 11: 917-929.

44. Galani V, Tatsaki E, Bai M, et al. The role of apoptosis in the pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). An up-to-date cell-specific review. *Pathol Res Pract* 2010; 206: 145-50.
45. Cross M, Matthay MA. Biomarkers in Acute Lung Injury: Insights into the pathogenesis of acute lung injury. *Crit Care Clin* 2011; 27: 355-77.
46. Krüger S, Welte T. Biomarkers in community-acquired pneumonia. *Expert Rev. Respir. Med* 2012; 6: 203-14.
47. Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers in respiratory tract infection. Diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 556-73.
48. Krüger S, Ewig S, Papassotiriou J, et al. Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP. Results from the German competence network CAPNETZ. *Respir Res* 2009; 10: 65.
49. Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA, et al. Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med* 2008; 52: 48-58.
50. Schuetz P, Suter-Widmer I, Chaudri A, et al. Prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2011; 37: 384-92.
51. Morgenthaler NG, Struck J, Thomas B, Bergmann A. Immunoluminometric assay for the midregion of proatrial natriuretic peptide in human plasma. *Clin Chem* 2004; 50: 234-36.

52. Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev* 2003; 24: 341-56.
53. Morgenthaler NG, Müller B, Struck J, Bergmann A, Redl H, Cgrist-Crain M. Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin (AVP) precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. *Shock* 2007; 28: 219-26.
54. Müller B, Morgenthaler NG, Stolz D, et al. Copeptin, C-reactive protein and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest* 2007; 131: 1058-67.
55. Masia M, Gutierrez F, Shum C et al. Usefulness of procalcitonin levels in community-acquired pneumonia according to the patients outcome research team pneumonia severity index. *Chest* 2005; 128: 2223-29.
56. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, et al. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004; 164: 637-44.
57. Bates JH, Campbell GD, Barron AL, et al. Microbial etiology of acute pneumonia in hospitalized patients. *Chest* 1992; 101: 1005-12.
58. TTD Eriskinlerde Toplumda Gelisen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlası Raporu. *Toraks Dergisi* 2009; 10(Ek 9): 4.
59. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336: 243- 50.

60. Molinos L, Clemente MG, Miranda B, et al. ASTURPAR Group. Community-acquired pneumonia in patients with and without chronic obstructive pulmonary disease. *J Infect* 2009; 58: 417-24.
61. Espana PP, Capelastegui A, Quintana JM, et al. A prediction rule to identify allocation of inpatient care in community acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2003; 21: 695-701.
62. Ewig S, Kleinfeld T, Bauer T, et al. Comparative validation of prognostic rules for community-acquired pneumonia in an elderly population. *Eur Respir J* 1999; 14: 370-5.
63. Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, et al. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. CAPITAL Study Investigators. Community-Acquired Pneumonia Intervention Trial Assessing Levofloxacin. *JAMA* 2000; 283: 749-55. .
64. Roson B, Carratala J, Dorca J, et al. 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* 2001; 33: 158-65.
65. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. J European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases ERS Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections 2011. Original Article. 10.1111/j.1469.

66. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital. An international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58: 377–82.
67. British Thoracic Society Standards of Care Committee. "BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults". *Thorax* 2001; 56 Suppl 4: IV1–64.
68. Bauer TT, Ewig S, Marre R, et al. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Intern Med* 2006; 260: 93–101.
69. Ewig S, Welte T. CRB-65 for the assessment of pneumonia severity: who could ask for more? *Thorax* 2008; 63: 665-6.
70. Buising KL, Thursky KA, Black JF, et al. A prospective comparison of severity scores for identifying patients with severe community-acquired pneumonia: reconsidering what is meant by severe pneumonia. *Thorax* 2006; 61: 419-24.
71. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. Systolic blood pressure is superior to other haemodynamic predictors of outcome in community acquired pneumonia. *Thorax* 2008; 63: 698-702.
72. Yanagihara K, Kohno S, Matsushima T. Japanese guidelines for the management of community-acquired pneumonia. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2001; 18: S45–S48.
73. The Committee for the Japanese Respiratory Society Guidelines in the Management of Respiratory Infections. The Japanese Respiratory Society guidelines

for the management of communityacquired pneumonia in adults. *Respirology* 2006; 11: 79-133.

74. Miyashita N, Matsushima T, Oka M, Japanese Respiratory Society. The JRS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: an update and new recommendations. *Intern Med.* 2006; 45: 419–28.

75. Grossman RF, Rotschafer JC, Tan JS. Antimicrobial treatment of lower respiratory tract infections in the hospital setting. *Am J Med* 2005; 118: 29- 38.

76. Brown PD. Adherence to guidelines for community-acquired pneumonia does it decrease cost of care? *Pharmacoeconomics* 2004; 22: 413-20.

77. Gregory PS, David BM, James H, et al. A.Cost minimization analysis compairing azithromycin based and levofloksasin based protocols for the treatment of patients hospitalized with community acquired pneumonia. *Chest* 2005; 128: 3246-54.

78. Kolsuz M, Uçgun Y, Metintas M ve ark. Hastaneye yatarak veya yoğun bakımda tedavi görmesi gereken toplum kökenli pnömonilerde hastanede yatis süresini etkileyen faktörler ve maliyet. *Toraks Derneği Yıllık Kongresi* 2000. SS 022.

79. Yarkın T, Yazıcıoğlu Ö, Yıldız E ve ark. Hastanede yatırılarak tedavi edilen toplum kökenli pnömoni olgularında antibiyotik maliyeti. *Toraks Dergisi* 2002; 3 (Ek 1): 120.

80. Bauer TT, Welte T, Ernen C, et al. Cost analyses of community acquired pneumonia from the hospital perspective. *Chest* 2005; 128: 2238- 46.

81. Shindo Y, Sato S, Maruyama E, et al. Comparison of severity scoring systems A-DROP and CURB- 65 for community-acquired pneumonia *Respirology* 2008; 13: 731–35.
82. Kohno S, Seki M, Watanabe A and the CAP Study Group. Evaluation of an Assessment System for the JRS 2005: A-DROP for the Management of CAP in Adults. *Intern Med* 2011; 50: 1183-91.
83. Crain CM, Morgenthaler NG, Stolz D, et al. Proadrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia. *Critical Care* 2006; 10: 96-104.
84. Bello S, Lasierra AB, Mincholé E, et al. Prognostic power of proadrenomedullin in community-acquired pneumonia is independent of aetiology. *Eur Respir J* 2012; 39: 1144-55.
85. Schuetz P, Litke A, Albrich WC, Mueller B. Blood biomarkers for personalized treatment and patient management decisions in community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2013; 26: 159-67.
86. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, et al. Mid-regional proadrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Critical Care* 2005; 9: 816-24.
87. Suberviola B, Ortega AC, Llorca J, et al. Prognostic value of proadrenomedullin in severe sepsis and septic shock patients with community-acquired pneumonia. *Swiss Med Wkly* 2012; 19: 142-50.

88. Chiu CY, Wong KS, Huang JL, et al. Proinflammatory cytokines, fibrinolytic system enzymes and biochemical indices in children with infectious para-pneumonic effusions. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 699-703.
89. San Jose ME, Ferreiro L, Soneira ME, et al. Utility of measurement of Interleukin-1 β and Interleukin-8 in the diagnosis of complicated parapneumonical pleural effusions. *Am J Clin Pathol* 2014; 142: 467-73.
90. Renaud B, Schuetz P, Claessens YE, et al. Proadrenomedullin improves risk of early admission to ICU score for predicting early severe community-acquired pneumonia. *Chest* 2012; 142. 1447-54.
91. Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA, et al. Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med* 2008; 52. 48-58.
92. Espana PP, Capelastegui A, Mar C, et al. Performance of pro-adrenomedullin for identifying adverse outcomes in community-acquired pneumonia. *Journal of infection* 2014; doi:10.1016/j.jinf.2014.12.003.
93. Alcoba G, Manzano S, Lacroix L, et al. Proadrenomedullin and copeptin in pediatric pneumonia: a prospective diagnostic accuracy study. *BMC Infect Dis.* 2015 19;15:347.

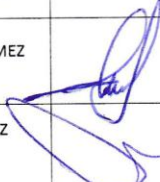
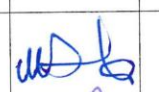

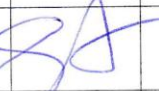
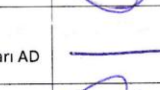
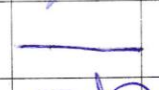

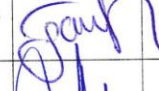
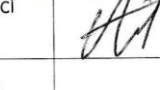

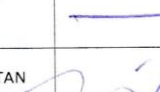

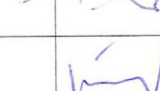
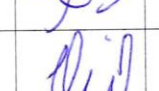
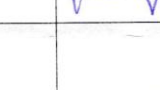
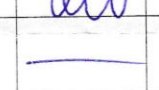
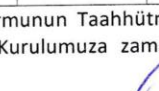
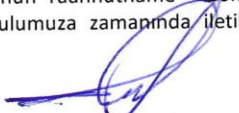
9. EKLER

9.1. Yerel Etik Kurul Kararı

9.2. Hasta Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu



T.C.
Celal Bayar Üniversitesi
Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu
Karar Formu

KARAR TARİH / NO	11 / 03 / 2015 / 20478486 - 126						
ARAŞTIRMANIN ADI	Toplum Kökenli Pnömoni Şiddetini Değerlendirmede Poadrenomedüllerin'in Seviyesi						
SORUMLU ARAŞTIRMACI	Yrd. Doç. Dr. Yalçın GÖLCÜK – Cb. Acil Tıp Ad						
ARAŞTIRMA EKİBİ	Dr. Halil İbrahim Dayangaç,- Yrd. Doç.Dr. Murat Özseraç,- Yrd.Doç.Dr. Adnan Bilge,- Uz. Dr. Eylem Karataş,-Yrd. Doç. Dr. Yavuz Havlucu,- Dr. Ferhat Topcu,- Uz. Dr. Burcu Gölcük						
ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	UZMANLIK TEZİ <input checked="" type="checkbox"/>		YÜKSEK LİSANS--DOKTORA TEZİ <input type="checkbox"/>		AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	10 / 03 / 2015 / 104 – Tarih ve sayılı Düzeltme dilekçesi						
KARAR BİLGİLERİ	Düzeltme dilekçesi incelenmiş; Araştırma başvuru formu ve gerekli ekleri ile birlikte bilimsel ve Etik açıdan UYGUN olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir						
Ünvanı/Adı/Soyadı		Araştırma İle İlişkisi Olan Üye	Toplantıya Katılmayan Üye	Ünvanı/Adı/Soyadı		Araştırma İle İlişkisi Olan Üye	Toplantıya Katılmayan Üye
Prof. Dr. Ercüment ÖLMEZ Farmakoloji AD		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Prof. Dr. Necip KUTLU Fizyoloji AD		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Cengiz KIRMAZ Alerji İmmünoloji BD		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Prof. Dr. Ece ONUR Tıbbi Biyokimya AD		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Pelin ERTAN Çocuk Sağlığı Hastalıkları AD		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Prof. Dr. Canan TIKIZ F. T. R Algoloji AD		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Prof. Dr. Erhun KASIRGA Çocuk Sağlığı Hastalıkları AD		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Prof. Dr. Gönül Tezcan KELEŞ Anestezi ve Reanimasyon AD		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Artuner DEVECİ Psikiyatri AD		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Prof. Dr. F. Sırrı ÇAM Tıbbi Genetik AD		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doç. Dr. Peyker TEMİZ Patoloji AD		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Doç. Dr. Beyhan Cengiz ÖZYURT Halk Sağlığı AD		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yrd. Doç. Dr. Selim ALTAN Tıbbi Etik AD		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Yrd. Doç. Dr. Tank ULUÇAY Adli Tıp AD		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nazlı KÜEY Avukat		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Yrd. Doç. Dr. Dilek ÇEÇEN Cerrahi Hemşireliği AD		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Derviş KILIÇ Sivil Üye		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Etik Kurulumuzun kararı yukarıda belirtilmiştir. Araştırma Başvuru Formunun Taahhütname – Bölüm E kısmında belirtilmiş olan hususların dikkate alınarak istenilen bilgilerin Etik Kurulumuza zamanaında iletilmesi konusunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.							
							 Prof. Dr. Ercüment ÖLMEZ Başkan

CALISMANIN ADI (Araştırma başvuru formunda bölüm A.2'de yer alan araştırma adı kullanılmalıdır.) :

Acil Serviste Zatürre Tanısı Konan Hastalarda Proadrenomedullin düzeyinin ölçümü

Bir araştırma çalışmasına katılmamanız istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağına çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirsiniz imzalamanız için size bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu verilecektir. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Eğer isterseniz, bu çalışmaya katılmamızla ilgili olarak hekiminiz / aile doktorunuz bilgilendirecektir. Çalışma amacıyla yapılan normal muayenemiz sırasında istenilen tetkikleriniz dışındaki tüm laboratuvar testleri çalışma destekleyicisi tarafından karşılanacak; size veya bağlı bulunduğumuz özel sigorta veya resmi sosyal güvenlik kurumuna ödetilmeyecektir.

CALISMANIN KONUSU VE AMACI :

Zatürre, akciğer dokusunun iltihaplanmasıdır. Zatürre geçiren hastaların bir kısmı ayaktan, bir kısmı ise hastaneye yatırılarak tedavi edilir. Hastaneye yatırılan hastalardan durumu ağır olanlar ise yoğun bakım ünitesinde takip ve tedavi edilmesi gerekebilir. Zatürre aynı zamanda çok ölümcül bir akciğer iltihaplanmasıdır. Zatürre hastalarından hangilerinin taburcu edileceği, hangilerinin servise veya yoğun bakıma yatırılacağını belirlemek için çeşitli kriterler ve sistemler geliştirilmektedir. Yapacak olduğumuz bu çalışmada son dönemlerde önem kazanan proadrenomedullin denilen maddenin kandaki seviyesinin hastalığın tedavi ve takibindeki önemini araştırılacaktır.

CALISMA İŞLEMLERİ:

Bu çalışmaya katılmaya karar verirsiniz sizden rutin uygulamalar dışında özel bir kan alınmayacaktır. Yatış veya taburculuk işleminizden 1 ay sonra sizi ve ya birinci derece bir akrabanızı telefonla aranarak sağlık durumunuz hakkında bilgi alınacaktır.

CALISMAYA KATILMAMIN OLASI YARARLARI NELERDİR?

Siz bu çalışmaya katılarak ileride benzer hastalık nedeniyle acil servise başvuracak hastaların yatış ve taburculuk kararının en doğru bir şekilde verilmesine yardımcı olabileceksiniz.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Size ait tüm nbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde nbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait nbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

SORU VE PROBLEMLER İÇİN BAŞVURULACAK KİŞİLER :

1. Yrd Doç Dr Yalçın GÖLCÜK, Acil Tıp AD, 505 3105172
2. Arş. Gör. Dr Halil İbrahim DAYANGAÇ, Acil Tıp AD, 506 4161461

Çalışmaya Katılma Onayı

Yerel Etik Kurul
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu - V2

Sayfa: 1 / 2

T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
YEREL ETİK KURUL
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU



Yukarıdaki bilgileri doktorumla ayrıntılı olarak tartıştım ve kendisi bütün sorularımı cevapladı. Bu bilgilendirilmiş olur belgesini okudum ve anladım. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorum ve bu onay belgesini kendi hür irademle imzalıyorum. Bu onay, ilgili hiçbir kanun ve yönetmeliği geçersiz kılmaz. Doktorum saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

Gönüllü Adı Soyadı:		Tarih ve İmza:
Adres ve Telefon:		

Veli / Vasinin Adı Soyadı:		Tarih ve İmza:
Adres ve Telefon:		

Tanık ¹ Adı Soyadı:		Tarih ve İmza:
Adres ve Telefon:		

Araştırmacı ² Adı Soyadı:		Tarih ve İmza:
Adres ve Telefon:		

1: Gönüllünün bilgilendirilme işlemine başından sonuna dek tanıklık eden kişi

2: Gönüllüyü araştırmaya hakkında bilgilendiren kişi