

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
ECZACILIK FAKÜLTESİ

TOPLUM KÖKENLİ PNÖMONİ TANISI İLE YATAN
HASTALARIN TANI VE TEDAVİLERİNİN KILAVUZLARA
UYGUNLUĞUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ VE KLİNİK
ECZACI YAKLAŞIMI

Ecz. Pınar BAKIR EKİNCİ

Klinik Eczacılık Programı
UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2022

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
ECZACILIK FAKÜLTESİ**

**TOPLUM KÖKENLİ PNÖMONİ TANISI İLE YATAN
HASTALARIN TANI VE TEDAVİLERİNİN KILAVUZLARA
UYGUNLUĞUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ VE KLİNİK
ECZACI YAKLAŞIMI**

Ecz. Pınar BAKIR EKİNCİ

**Klinik Eczacılık Programı
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. S. Kutay DEMİRKAN**

**ANKARA
2022**

**TOPLUM KÖKENLİ PNÖMONİ TANISI İLE YATAN HASTALARIN TANI
VE TEDAVİLERİNİN KILAVUZLARA UYGUNLUĞUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE KLİNİK ECZACI YAKLAŞIMI**

Öğrenci: Pınar BAKIR EKİNCİ

Danışman: Prof. Dr. S. Kutay DEMİRKAN

Bu tez çalışması 12.01.2022 tarihinde jürimiz tarafından “Klinik Eczacılık Uzmanlık Eğitimi Programı”nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Üye:

*Prof. Dr. S. Kutay DEMİRKAN
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı*

Üye:

*Prof. Dr. Mesut SANCAR
Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı*

Üye:

*Doç. Dr. Aygün EKİNCİOĞLU
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı*

Bu tez, Eczacılıkta Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği’nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Klinik Eczacılık Uzmanlık tezimin tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan “Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge” kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi/H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

Pınar BAKIR EKİNCİ

12 /01/2022

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. S. Kutay DEMİRKAN danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Ecz. Pınar BAKIR EKİNCİ

TEŞEKKÜR

Çalışmalarımız süresince deneyimlerini ve tecrübelerini benimle paylaşan, uzmanlık eğitimi süresince desteğini esirgemeyen değerli ve çok sevdiğim hocam Prof. Dr. S. Kutay DEMİRKAN'a,

Çalışmalarım süresince öncelikle sabrı ve sevgiyle yaklaşan, en yoğun zamanlarında dahi desteğini esirgemeyen, uzmanlık eğitim sürecime her koşulda katkı sunan, çok değerli hocam Arş. Gör. Emre KARA'ya,

Uzmanlık eğitim sürecini birlikte tamamladığım, yardımlarını hiç eksik etmeyen canım arkadaşlarım uzmanlık öğrencileri Arş. Gör. Melek KURTARAN ve Arş. Gör. Sebila ÖZDEMİR'e, ayrıca bu süreçte bizi hiç yalnız bırakmayan diğer uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma,

Destek ve yardımlarını esirgemeyen Klinik Eczacılık Anabilim Dalı üyesi hocalarıma, araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Başarımı borçlu olduğum, her kararında beni destekleyen ve her zaman bana inanan canım annem Semra, canım babam Selçuk ve canım abim Yiğit Hidayet'e,

Sonsuz emek verdiğim, zorlu geçen 4 yıllık süreçte ne zaman pes etsem beni ayağa kaldıran, tez için veri toplamama dahi yardım eden, hayat enerjim ve en büyük destekçim olan canım eşim Ahmet Serhat'a,

Şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Ekinci-Bakır, P., Toplum Kökenli Pnömoni Tanısı ile Yatan Hastaların Tanı ve Tedavilerinin Kılavuzlara Uygunluğunun Değerlendirilmesi ve Klinik Eczacı Yaklaşımları, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Programı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2022.

Toplum kökenli pnömoni (TKP), mortalite ve morbiditesi yüksek seyreden, hayatı tehdit edici bir hastalıktır. TKP tanısı ile hastaneye yatırılan hastalarda hastalık etiyolojisinin belirlenmesi, ampirik tedavi yaklaşımlarında kılavuzlara uygunluğu belirlemek için çok önemlidir. Bu çalışmada, TKP tanısıyla tedavi edilen hastalarda tanı ve ampirik antibiyotik tedavisinin kılavuz yaklaşımlarına uygunluğunun incelenmesi ve uygunluğun hasta sonuçları üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi ve klinik eczacının bu konudaki rolünün belirlenmesi amaçlanmıştır. TKP nedeniyle Hacettepe Üniversitesi Hastanelerine yatırılan, 18 yaş ve üzeri hastalar retrospektif ve prospektif olmak üzere 2 aşamada değerlendirilmiştir. Çalışmada lokal TKP tanı ve tedavi kılavuzu ve uluslararası geçerliliği olan kılavuzlara uygunluk değerlendirilmiştir. Çalışmaya 423'ü retrospektif, 328'i prospektif dönemde olmak üzere 751 hasta dahil edilmiştir. En sık saptanan bakteriyel patojen *H. influenzae* (%55,9) olmuştur. TKP ile takip edilen hastaların ampirik tedavilerinin %26,4-36,3'ü uluslararası kılavuzlara uygun olarak değerlendirilmiştir. Prospektif dönemde tedavi yaklaşımlarında uluslararası kılavuzlara uygunluk azalırken, lokal kılavuza uygunluk anlamlı ölçüde artmıştır ($p<0,001$). Kılavuzlara uygunluk oranı özellikle ağır seyirli hastalarda önemli ölçüde azalmıştır. Kılavuzlara uygun tedavi verilmeyen hastalarda 30 günlük mortalite oranı ve uzun yatış süresine sahip hasta sayısının daha fazla olduğu saptanmıştır. Prospektif dönemde retrospektif döneme göre tedavi süresi anlamlı ölçüde kısalmış ($p<0,001$), florokinolon tedavi tercihi azalmış (%22,9'a karşı %2,7) ve oral tedaviye geçiş oranı artmıştır ($p<0,001$). Mortaliteyi azaltmak ve hastanede kalış süresini kısaltmak için kılavuzlara uyumun iyileştirilmesi gerekmektedir. TKP yönetiminin iyileştirilmesi, kılavuzlarda yer alan önerileri uygulamaya yönelik sürekli ve kapsamlı girişimlerle sağlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Toplum kökenli pnömoni, kılavuzlara uygunluk, antimikrobiyal tedavi

ABSTRACT

Ekinci-Bakır, P., Evaluation of the Compliance to Guidelines the Diagnosis and Treatment in Inpatients diagnosed with Community-Acquired Pneumonia and Clinical Pharmacist Approaches, Hacettepe University Faculty of Pharmacy, Thesis in Clinical Pharmacy Residency Program, Ankara, 2022.

Community-acquired pneumonia (CAP) is a life-threatening disease with high mortality and morbidity. Determining the etiology of CAP in patients is very important to evaluate compliance with the guidelines for empirical therapy. In this study, it was aimed to evaluate the compliance of the treatments with guidelines regarding in diagnosis and empirical antibiotic therapy in CAP, and to evaluate the effect of compliance on patient outcomes, and to determine the role of the clinical pharmacist. Patients aged ≥ 18 years hospitalized with CAP at Hacettepe University Hospitals were evaluated in retrospective and prospective periods. Compliance with the guidelines was evaluated with the local hospital CAP diagnosis and treatment guideline and international up-to-date guidelines. A total of 751 patients (423 in retrospective and 328 in the prospective period) were included. The most common bacterial pathogen was *H. influenzae* (55.9%). 26.4-36.3% of the empirical treatments complied with the international guidelines. While compliance with international guidelines decreased in treatment approaches in the prospective period, compliance with local guidelines increased significantly ($p < 0.001$). The rate of compliance with the guidelines decreased significantly, especially in severely ill patients. It was determined that the 30-day mortality rate and the number of patients with a long hospitalization period were higher in patients who were not treated following the guidelines. The duration of treatment was significantly shortened in the prospective period compared to the retrospective period ($p < 0.001$), the use of fluoroquinolone was decreased (22.9% vs. 2.7%), and the switch to oral treatment was increased ($p < 0.001$). Compliance with guidelines improved to reduce mortality and shorten hospital stays. Improvement of CAP management can be achieved through continuous and comprehensive initiatives to implement the recommendations of guidelines.

Keywords: Community-acquired pneumonia, compliance with guidelines, antimicrobial therapy

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN SAYFASI	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Toplum Kökenli Pnömoni	3
2.1.1. Bakteriyel Pnömoni	4
2.1.2. Viral Pnömoni	6
2.1.3. Aspirasyon Pnömonisi	6
2.2. Antibakteriyel Tedavi	7
2.2.1. β -laktam Grubu Antibiyotikler	14
Penisilinler	14
Sefalosporinler	15
Karbapenemler	16
2.2.2. Makrolidler	16

2.2.3. Tetrasiklinler	17
2.2.4. Florokinolonlar	18
2.3. Antiviral Tedavi	19
2.4. Antibiyotiklerin Akciğer Doku Penetrasyonları	19
2.5. Antimikrobiyallere Bağlı Gelişen Yan Etkiler	20
2.6. Antibakteriyellerle İlgili Olası İlaç Etkileşimleri	23
2.7. Toplum Kökenli Pnömoni Tanı ve Tedavi Kılavuzları	25
2.8. Toplum Kökenli Pnömoni Tanı ve Tedavisinde Antimikrobiyal Yönetim Ekibinin ve Klinik Eczacının Rolü	27
3. GEREÇ ve YÖNTEM	29
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	63
7. KAYNAKLAR	64
8. EKLER	
EK-1: Aydınlatılmış Onam Formu	
EK-2: Veri Toplama Formu	
EK-3: TTD, IDSA ve ESCMID Kılavuzlarına Göre Ampirik Tedavi Yaklaşımlarında Uygunluğun Değerlendirilmesi Formu	
EK-4: Lokal Kılavuza Göre TKP Tedavi Algoritması	
EK-5: Etik Kurul Onayı	
EK6: Dijital Makbuz, Orijinallik Ekran Çıktısı	
9. ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ATS:	American Thoracic Society (Amerikan Toraks Derneği)
BKİ:	Beden Kitle İndeksi
COVID-19	Coronavirus Disease 2019 (Koronavirüs Hastalığı, 2019)
CRP	C-Reaktif Protein
CrCl	Creatinine Clearance (Kreatin Klirensi)
CURB-65:	Confusion, Urea, Respiratory Rate, Blood Pressure, Age ≥ 65 years (Konfüzyon, Üre, Solunum Hızı, Kan Basıncı ve Yaş ≥ 65 yıl)
ESCMID:	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği)
ESH:	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
GSBL:	Genişletilmiş Spektrumlu Beta Laktamazlar
IDSA:	Infectious Diseases Society of America, (Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği)
INR:	International Normalized Ratio (Uluslararası Normalleştirilmiş Oran)
iv:	İntravenöz
MİK:	Minimum İnhibitör Konsantrasyon
MSSA:	Methycilline Sensitive <i>Staphylococcus Aureus</i> (Metisiline Duyarlı <i>Staphylococcus Aureus</i>)
PCT:	Procalcitonin (Prokalsitonin)

PCR:	Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
po:	Per oral
PPI:	Proton Pump Inhibitors (Proton Pompa İnhibitörleri)
PSI:	Pnömoni Ağırlık İndeksi (Pneumonia Severity Index)
SAPD:	Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi
SRRT:	Sürekli Renal Replasman Tedavisi
ss:	Standart sapma
T:	Serbest ilaç konsantrasyonu süresi
TKP:	Toplum Kökenli Pnömoni
TTD:	Türk Toraks Derneği

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
4.1.	TKP tanısı ile gelen hastaların endikasyona göre dağılımı	41
4.2.	Viral (n=97) ve bakteriyel patojenlerin dağılımı (n=68)	41
4.3.	Atipik pnömoni tedavisinde tercih edilen ilaçların dağılımı (n=751)	44



TABLOLAR

Tablo		Sayfa
2.1.	Patojene özgü risk faktörleri	5
2.2.	Antibakteriyel ilaçların TKP tedavi dozları ve doz ayarlamaları	8
2.3.	Etken patojene göre antibakteriyel ilaçların duyarlılıkları	13
2.4.	Sefalosporinlerin sınıflandırılması	15
2.5.	Antibiyotiklerin akciğer penetrasyonları	20
2.6.	Antimikrobiyallerin sık görülen/ciddi yan etkileri	21
2.7.	Antimikrobiyal ilaçlar ile görülen bazı ilaç etkileşimleri	24
3.1.	Hastaneye yatış uygunluğunun değerlendirilmesinde PSI kriterleri	31
3.2.	Hastaneye yatış uygunluğunun değerlendirilmesinde CURB-65 kriterleri	32
3.3.	TTD, IDSA ve ESCMID kılavuzları doğrultusunda tanı, tedavi ve yatış ölçütlerinin uygunluğunun değerlendirilmesi	34
4.1.	Hastaların demografik özellikleri	39
4.2.	Hastane yatış değerlendirme kriterleri	40
4.3.	Tedavi ile ilgili parametrelerin dönemler arası değişiminin değerlendirilmesi	42
4.4.	Hastaların kültür sonuçlarının karşılaştırılması	43
4.5.	TKP tedavisinde tercih edilen ilaçların dağılımı	45
4.6.	Solunum yolu viral ve bakteriyel PCR takibi ve tedavi sürelerinin değerlendirilmesi	46
4.7.	Hastalık ciddiyeti, risk faktörleri ve tanısal testlerin incelenmesi	47
4.8.	Tedavi sürecinde biyobelirteçlerin ve klinik yanıtın değerlendirilmesi	48

4.9.	TTD, IDSA ve ESCMID kılavuzlarına göre hastalarda <i>P. aeruginosa</i> risk faktörlerinin değerlendirilmesi	49
4.10.	TKP tanı ve tedavilerinin TTD kılavuzuna uygunluğunun değerlendirilmesi	50
4.11.	TKP tanı ve tedavilerinin IDSA kılavuzuna uygunluğunun değerlendirilmesi	51
4.12.	TKP tanı ve tedavilerinin ESCMID kılavuzuna uygunluğunun değerlendirilmesi	52
4.13.	Ampirik tedavide lokal kılavuza uygunluğun dönemler arası değerlendirilmesi	53
4.14.	Klinik eczacı önerileri ve kabul edilme oranları	53
4.15.	Kılavuzlara uygunluğun, 30 günlük mortalite oranı ve uzun yatış süresi üzerine etkisinin incelenmesi	54
4.16.	Hastalığın seyri ve ampirik tedavinin kılavuzlara uygunluğu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	54

1. GİRİŞ

Toplum kökenli pnömoni (TKP) alt solunum yolunun inhalasyon veya aspirasyon yoluyla enfekte olması sonucu meydana gelen ciddi ve ilerleyici bir inflamatuvar akciğer hastalığıdır (1). TKP dünya çapında bulaşıcı hastalıklara bağlı mortalitenin ana nedenlerinden biridir ve yaklaşık olarak bir milyon hastanın hastaneye yatışından sorumludur. İnsidansı ve mortalite oranı, yaşla ve komorbid hastalıkların varlığı ile ilişkilidir (2). Gelişmiş ülkelerde, ileri yaş TKP için ana risk faktörü olarak gösterilmektedir (3). Ayrıca, TKP dünya çapında sepsisin en önemli nedeni olarak kabul edilmektedir ve TKP nedeni ile yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastaların yaklaşık %50'sinde septik şok gözlenmektedir (4, 5). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) geliştirmekte olan ülkelerde yıllık TKP ile ilişkili ölüm sayısını yaklaşık 700.000 olarak bildirmiştir (3). Hastada bulunan risk faktörleri pnömoni şiddetini belirlemede önemli rol oynamaktadır. Malignite, kronik kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, koroner arter hastalığı, kistik fibroz, böbrek yetmezliği, diyabet, kronik nörolojik hastalıklar veya kronik karaciğer hastalığı gibi komorbid hastalıkları olan bireylerde pnömoni gelişme riski daha yüksektir. Ayrıca sigara kullanımı, alkolizm, ileri yaş (≥ 60 yaş) ve immünsupresyon varlığında da pnömoni riski artmaktadır (6).

Pnömoni tedavisinde, enfeksiyona neden olan patojenik mikroorganizmanın belirlenmesi, ampirik tedavinin başlanmasında önemlidir (2). Solunum yolu virüsleri TKP vakalarının %7-36'sını oluşturmaktadır (7). Dünya çapında, bakteriyel TKP vakalarının yaklaşık %90'ında *Streptococcus pneumoniae* patojen mikroorganizmadır (8). Ek olarak, tüm vakaların yaklaşık %22'sinde *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Coxiella burnetii*, *Chlamydia pneumoniae* ve *Chlamydia psittaci* gibi mikroorganizmalara bağlı atipik pnömoni meydana geldiği gösterilmiştir (9). İmmünsuprese hastalarda sıklıkla *Enterobacteriaceae spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* ve metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'a bağlı olarak pnömoni meydana gelmektedir (10). Kronik alkolizm hastalarında *Klebsiella pneumonia*, influenza hastalarında *Staphylococcus aureus*, kistik fibroz hastalarında ise *Pseudomonas aeruginosa* en sık pnömoniye neden olan mikroorganizmalardır (6).

TKP tanısı alan erişkinlerin %22-42'si hastanede yatarak takip edilmektedir ve bu hastalarda mortalite oranı %5-14 arasındadır. Hastaneye yatırılan hastaların %5'inde yoğun bakım ünitesinde tedavi gerekmektedir. Ciddi derecede pnömonisi olan bu hastalarda mortalite %35 olarak saptanmıştır (11). Hastalık şiddetinin ve tedavinin belirlenmesinde bazı objektif ölçütler tanımlanmıştır. Birçok tedavi rehberi hastaneye yatış kararının verilmesinde CURB-65 (konfüzyon, üre, solunum hızı, kan basıncı ve yaş ≥ 65) veya pnömoni ciddiyet indeksi (pneumonia severity index, PSI) skorlamalarının kullanılmasını önermektedir. CURB-65 veya PSI puanına göre hastaneye yatışı gerekmeyen hastalar ayakta takip ve tedavi edilebilirler (12).

Antimikrobiyal ilaç rejiminin seçiminde; antimikrobiyal direnç, farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler, güvenlik profili ve maliyet gibi ilaca bağlı özelliklerin yanı sıra komorbid hastalıklar, bakımevinde kalmak gibi hastalara ait bazı durumlar dikkate alınmalıdır (13). Ayaktan hastalar için coğrafi konuma göre makrolid direncinin farklılık göstermesine bağlı olarak tedavi yaklaşımları değişiklik göstermektedir. Yatan hastalar için, çoğu tedavi rehberinde beta-laktam (β -laktam) ile makrolid kombinasyon tedavisi veya solunum florokinolonları ile monoterapi önerilmektedir. Yoğun bakım ünitesine yatırılan hastalarda ise β -laktam ile makrolid kombinasyonu veya β -laktam ile florokinolonların kombinasyon tedavisi önerilmektedir (12, 14). *Pseudomonas aeruginosa* ile enfeksiyon riski olmayan yatan hastaların tedavisinde β -laktam grubu antibiyotiklerden anti-psödomonal etkili olmayan sefalosporinler ve β -laktamaz inhibitörü ile aminopenisilin kombinasyonu önerilirken, makrolid grubu antibiyotiklerden ise klaritromisin veya azitromisin kullanılması önerilmektedir. Florokinolonlar grubunda ise solunum florokinolonları olan levofloksasin, moksifloksasin veya gemifloksasin ile tedavi önerilmektedir (14, 15).

Bu çalışmada, üçüncü basamak bir hastanede TKP yönetimine ilişkin uluslararası, ulusal ve lokal hastane kılavuzlarının tavsiyelerine uyumun belirlenmesi ve klinik eczacı rolünün tanımlanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Toplum Kökenli Pnömoni

Pnömoni, akciğerlerin enfekte olması sonucu meydana gelen inflamatuvar akciğer hastalığıdır (16). TKP, hastaneden veya uzun süreli bakım hizmetinden edinilmeyen pnömoni olarak tanımlanmaktadır (17). Klinik progresyonları genellikle benzer olmasına rağmen TKP, tipik veya atipik pnömoni olarak kategorize edilmektedir. TKP'nin yaygın görülen klinik semptomları arasında öksürük, ateş, yorgunluk, nefes darlığı, myalji ve plöritik göğüs ağrısı bulunmaktadır. Etken patojene bağlı olarak klinik semptomlar farklılık gösterebilmektedir (18).

TKP açısından risk altında olan hastaların kısa süre içerisinde belirlenmesi, hastalığın seyri ve yönetimi için çok önemlidir. Yaş ve komorbiditeler, pnömoni riskinin ve hastalık şiddetinin belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır (17). TKP açısından önemli risk faktörleri arasında şunlar bulunmaktadır (12, 17):

- İleri yaş (≥ 65 yaş)
- Komorbiditeler;
 - Kronik obstruktif akciğer hastalığı
 - Bronşiektazi
 - Kistik fibroz
 - Diyabet
 - Böbrek hastalığı
 - Konjestif kalp yetmezliği
 - Karaciğer hastalığı
 - Malignite
 - Nörolojik hastalık
- Son bir yıl içerisinde pnömoni tanısıyla hastane yatış öyküsü
- Aspirasyon şüphesi
- Splenektomi
- Alkolizm
- Sigara kullanımı

- Malnutrisyon
- Bakımevinde kalmak
- En az 3 ay boyunca, ≥ 10 mg/gün dozda prednizolon veya eşdeğer dozda kortikosteroid tedavisi almak
- İmmüsupresif tedavi

Birçok kılavuzda, TKP şüphesiyle hastaneye başvuran olgularda klinisyen tarafından CURB-65 veya PSI indeksleri kullanılarak yatış kararının verilmesi, yoğun bakım ihtiyacına göre hastanın en uygun yerde yatışının sağlanması önerilmektedir (11, 12, 15). Hem PSI hem de CURB-65, 30 günlük mortaliteyi tahmin etme amacıyla geliştirilmiş indekslerdir (19, 20). Yapılan çalışmalarda CURB-65 ile karşılaştırıldığında, PSI skorlamasının mortaliteyi öngörmeye daha yüksek düzeyde ayırt edici güce sahip olduğu gösterilmiştir (21). Ayrıca PSI indeksinin prognozu daha iyi belirlediğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. CURB-65, daha az parametre içermesi nedeniyle daha yaygın kullanılan bir indekstir. PSI ise kullanımı daha zor olmakla birlikte, gereksiz hastane yatışlarını önlemeyi amaçlamaktadır (15).

TKP olgularında etkenin saptama olanağı yüksek olmasına rağmen, bu analizlerin sonuçlanabilmesi için belirli bir zamana ihtiyaç vardır. Fakat pnömoni, mortalitesi yüksek seyreden bir hastalık olması nedeniyle ampirik olarak tedaviye en kısa sürede başlamak hastalığın seyri ve yönetimi açısından önemlidir (16). Bu doğrultuda tanı ve tedavi algoritmalarının geliştirilmesi amacıyla birçok ülke tarafından kılavuzlar hazırlanmıştır. Bu kılavuzların yayınlanması ve uygulanması, tanı ve tedavi başarısında artış, tedavi maliyeti ve mortalitede azalma ile ilişkilidir (22).

2.1.1. Bakteriyel Pnömoni

Klinik araştırmalara göre TKP vakalarının %30-60'ında etken patojen saptanamamaktadır (23). Mikroorganizma saptanan vakalarda ise patojenin, kolonize edici bir patojen mi yoksa enfeksiyon etkeni mi olduğu bilinmemektedir (24). TKP'de bakteriyel etiyoloji, genellikle, tipik patojenler (*S. pneumoniae*, *H. influenza*, *M. catarrhalis*, *S. aureus* gibi) ve atipik patojenlerden (*Legionella spp*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* gibi) oluşmaktadır (25). TKP'ye neden olan bu mikroorganizmalar, enfekte bir bireyle temas yoluyla (*C. pneumophila*, *M. pneumoniae*) veya çevresel kaynaktan (*L. pneumophila*) hapşırma, öksürme sonucu oluşan damlacıkların

solunması ile veya nazofarenksin etken patojenle (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* veya *S. aureus*) kolonizasyonundan sonra mikroaspirasyon yoluyla akciğerlere ulaşmaktadır (24).

S. pneumoniae, TKP'de en sık görülen etkindir ve etiyoloji saptanan vakaların ortalama %33-50'sinde potansiyel patojen olarak tanımlanmıştır. *H. influenzae*, ikinci en yaygın görülen patojendir ve vakaların %7-16'sında saptanmıştır, ancak *S. aureus* ve *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella spp.*, *E. coli*) vakaların %4-10'unda etken olarak gösterilmiştir. *P. aeruginosa* (%0,8–4,5) ve *M. catarrhalis* (%1,2-3,5) ise en az saptanan patojenlerdir. Atipik bakteriler arasında, *Mycoplasma* vakaların yaklaşık %4-11'inde, *Legionella* %3-8'inde ve *Chlamydomphila* %2-7'sinde TKP etkeni olarak tanımlanmıştır (26). TKP'li olgularda etken patojene göre risk faktörleri değişkenlik göstermektedir. Etiyolojik durum ve risk faktörleri arasındaki ilişki Tablo 2.1'de özetlenmiştir (12, 27).

Tablo 2.1. Patojene özgü risk faktörleri

Patojen(ler)	Risk Faktörleri
<i>Gram-negatif enterik bakteriler</i>	- Bakımevinde yaşama - Birden fazla komorbid hastalık varlığı - Yakın dönemde antibiyotik kullanım öyküsü
<i>S. pneumoniae</i>	- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı - Sigara kullanımı - Alkolizm - Evde bakım hizmeti alma
<i>H. influenzae</i>	- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı - Sigara kullanımı - Evde bakım hizmeti alma
<i>P. aeruginosa</i>	- Bronşektazi, kistik fibroz, kronik obstrüktif akciğer hastalığı - Kortikosteroid tedavisi - Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi - Malnütrisyon
<i>S. aureus</i>	- Bakımevinde yaşama - Yakın zamanda grip enfeksiyonu geçirmiş olma - Madde bağımlılığı
<i>Legionella pneumophila</i>	- İleri yaş - Malignite, kronik obstrüktif akciğer hastalığı - Kortikosteroid tedavisi - Sigara kullanımı - Yakın zamanda konaklamalı seyahat öyküsü

2.1.2. Viral Pnömoni

Solunum yolu virüsleri, tüm yaş gruplarında akut solunum yolu hastalıklarına neden olabilen patojenlerdir. Yapılan bir meta-analizde TKP'li hastalarda viral enfeksiyon insidansının yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca çalışma sonucunda, viral pnömoni insidansının ayaktan tedavi edilen hastalara göre yatan hastalarda daha yüksek olduğu da vurgulanmıştır. Bununla birlikte hem bakteriyel hem de viral enfeksiyonu olan TKP'li olgularda, sadece bakteriyel veya sadece viral enfeksiyonu olan hastalara kıyasla mortalite riskinin iki kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (28). Nazofarenkste tespit edilen virüslerin bazı hastalarda sadece kolonizasyonu temsil edip etmediği de literatürde tartışma konusudur. Bu görüşü desteklemek için yapılan bir çalışmada, influenza virüsü ile enfekte olan bireylerin yaklaşık üçte birinin asemptomatik olduğu gösterilmiştir (29).

Viral pnömonide en yaygın saptanan patojenler *Influenza* ve *Rhinovirüs*lerdir. Diğer solunum yolu virüsleri olan mevsimsel *Koronavirüs*, *Parainfluenza*, *Adenovirüs* ve *Metapnömovirüs*, TKP olgularının %1-4'ünde saptanmıştır. TKP popülasyonunun <%1'inde tespit edilen virüsler ise *Enterovirüs*, *Poliomavirüs*, *Varicella-zoster* virüsü ve *Herpes simpleks* virüsleridir (28).

2.1.3. Aspirasyon Pnömonisi

Aspirasyon pnömonisi, bakteri içerebilen ve/veya düşük pH'lı olabilen gastrik sıvıların veya ekzojen maddelerin alt solunum yollarına girmesinden kaynaklanan bir inflamatuvar akciğer hastalığıdır (30). Normal sağlıklı erişkinlerde, orofaringeal sekresyonların temizlenmesinde mukosiliyer mekanizma ve alveolar makrofajlar savunma görevi görmektedir. Aspirasyon pnömonisinin patolojik süreci, normal savunma mekanizmaları başarısız olduğu zaman ortaya çıkmaktadır. Bronşlara ve alveolar boşluğa sıvı girişi ile, proinflamatuvar sitokinler, tümör nekroz faktör-alfa ve interlökinlerin salınımı uyarılarak antiinflamatuvar reaksiyonlar tetiklenmektedir (31).

Tüm TKP vakalarının %10 ile %20'sini aspirasyon pnömonisi oluşturmaktadır (32). Yapılan çalışmalarda aspirasyon pnömonisi olan TKP olgularında, aspirasyon olmayanlara göre 30 günlük mortalite oranının 4 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (33, 34). Ayrıca yapılan retrospektif bir çalışmada, TKP'de mortalitenin göstergesi olan CURB-65 indeksinin aspirasyon pnömonisi için güvenilir bir gösterge olmadığı da vurgulanmıştır (31).

Aspirasyon, tüm yaş gruplarında yaygın olarak görülmektedir. Fakat yaşlılarda prevalansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (35). Populasyonun yaklaşık %45'inde uyurken aspirasyon görülmektedir (36). Kronik olarak aspire etme, aspirasyon sıklığı, aspire edilen içeriğin hacmi ve konak savunmasının yeterliliği gibi faktörler pnömoni gelişme riskini etkilemektedir (32). Aspirasyon pnömonisi için diğer risk faktörleri ise nörolojik bozukluklar, konfüzyon, özofagus bozuklukları, kusma ve tanıklı aspirasyon olarak tanımlanmıştır (37).

Mikrobiyolojik çalışmalarda aspirasyon pnömonisinde en sık görülen patojenlerin anaerobik bakteriler olduğu gösterilmiştir. Bu anaerobik enfeksiyonlar genellikle birden fazla patojen içermekte olup, *Bacteroides* türleri, *Fusobacterium* türleri ve *Peptostreptokoklar* yaygın olarak görülen patojenlerdir (38).

2.2. Antibakteriyel Tedavi

TKP'li hastalarda antibakteriyel tedavi ile potansiyel patojenlerin ortadan kaldırılması, semptomların iyileştirilmesi, hastaneye yatışların en aza indirilmesi ve re-enfeksiyonun önlenmesi amaçlanmaktadır (39). Antibakteriyel tedavi seçiminde, duyarlılık, doku penetrasyonu, ilaç-ilaç etkileşimleri gibi farmakokinetik özellikler, ilaç alerjisi, yan etkiler ve maliyet etkinlikleri gibi faktörler etkili olmaktadır (18). TKP'li hastalarda mortalite riskinin yüksek olması nedeniyle tedavinin hızlı bir şekilde başlanması açısından genellikle ampirik tedavi tercih edilmektedir (12, 15). Genellikle antibiyotik tedavisine tanı konulmasını takiben dört saat içinde başlanması tavsiye edilmektedir (40). TKP tedavisinde antibakteriyel ilaçların böbrek fonksiyon bozukluğu, karaciğer fonksiyon bozukluğu, obez ve kaşektik olan hastalarda doz ayarlamaları Tablo 2.2'de özetlenmiştir.

Tablo 2.2. Antibakteriyel ilaçların TKP tedavi dozları ve doz ayarlamaları

Antibakteriyel İlaçlar	Doz ayarlamaları
Penisilinler	
Amoksisilin-klavulonat	
1000 mg 12 saatte bir, po (875 mg/125 mg) (7:1) ≤40 kg ise; 22,5 mg/kg 12 saatte bir, po (875 mg/125 mg) (7:1) Maksimum doz: 3000 mg/gün	Renal:
	CrCl > 30 ml/dk: Normal doz
	CrCl 10-30 ml/dk: 625 mg 12 saatte bir (500 mg/125 mg; 5:1)
	CrCl <10 ml/dk: 625 mg 24 saatte bir (500 mg/125 mg; 5:1)
	Hemodiyaliz: 625 mg 24 saatte bir, diyaliz günleri diyalizden sonra uygulanmalıdır.
	SAPD: Veri yok SRRT: Veri yok
Hepatik: Normal doz	
Ampisilin-sulbaktam	
3000 mg 6 saatte bir, iv ≤40 kg ise; 75 mg/kg 6 saatte bir	Renal:
	CrCl > 30 ml/dk: Normal doz
	CrCl 15-29 ml/dk: 3000 mg 12 saatte bir
	CrCl <15 ml/dk: 3000 mg 24 saatte bir
	Hemodiyaliz: 3000 mg 24 saatte bir, diyaliz günleri diyalizden sonra uygulanmalıdır.
	SAPD: 3000 mg 24 saatte bir SRRT: 3000 mg 12 saatte bir
Hepatik: Normal doz	
Piperasilin-Tazobaktam	
4500 mg 6 saatte bir, iv (30 dk infüzyon ile) ≤40 kg ise; 75 mg/kg 6 saatte bir BKİ ≥30 kg/m ² ise; Normal doz, 4 saatlik uzamış infüzyonla verilmesi BKİ ≥40 kg/m ² ve ≥130 kg ise; 6,75 gr 8 saatte bir; 4 saatlik infüzyon ile verilmesi (sınırlı veri) Maksimum doz: 2025 mg/gün	Renal:
	CrCl > 40 ml/dk: Normal doz
	CrCl 20-40 ml/dk: 3375 mg 6 saatte bir
	CrCl <20 ml/dk: 2250 mg 6 saatte bir
	Hemodiyaliz: 2250 mg 8 saatte bir, diyaliz günleri diyalizden sonra 750 mg ek doz uygulanmalıdır.
	SAPD: 2250 mg 8 saatte bir SRRT: 3375 mg 6 saatte bir
Hepatik: Normal doz	

Tablo 2.2. (Devam) Antibakteriyel ilaçların TKP tedavi dozları ve doz ayarlamaları

Sefalosporinler		
Sefuroksim aksetil		
500 mg 12 saatte bir, po	Renal:	
	CrCl $\geq$ 30 ml/dk:	Normal doz
	CrCl 10-30 ml/dk:	500 mg 24 saatte bir
	CrCl <10 ml/dk:	500 mg 48 saatte bir
	Hemodiyaliz:	500 mg 48 saatte bir, diyaliz günleri diyalizden sonra uygulanmalıdır.
	SAPD:	500 mg 24 saatte bir
	SRRT:	Veri yok
Hepatik: Normal doz		
Seftriakson		
2000 mg 24 saatte bir, iv/im $\leq$ 45 kg ise; 25 mg/kg 24 saatte bir (1000 mg/gün doz aşılmamalıdır) Serum albümin <3,00 g/dL ve kritik hasta ise; 1000 mg 8 saatte bir Maksimum doz: 4000 mg/gün	Renal:	
	Normal doz (2000 mg/gün dozu aşılmamalıdır.)	
		Hepatik: Doz ayarlaması gerekebilir. (2000 mg/gün dozu aşılmamalıdır.)
Seftazidim		
2000 mg 8 saatte bir, iv BKİ $\geq$ 30 kg/m ² ise; Normal doz Maksimum doz: 6000 mg/gün	Renal:	
	CrCl $\geq$ 50-90 ml/dk:	Normal doz
	CrCl 10-50 ml/dk:	2000 mg 12 saatte bir
	CrCl <10 ml/dk:	2000 mg 24 saatte bir
	Hemodiyaliz:	1000 mg 24 saatte bir, diyaliz günleri diyalizden sonra uygulanmalıdır.
	SAPD:	2000 mg 24 saatte bir
	SRRT:	2000 mg 8 saatte bir
Hepatik: Normal doz		
Sefepim		
2000 mg 8 saatte bir, iv $\leq$ 40 kg ise; 50 mg/kg 8 saatte bir BKİ $\geq$ 30 kg/m ² ise; Normal doz Maksimum doz: 6000 mg/gün	Renal:	
	CrCl > 60 ml/dk:	Normal doz
	CrCl 30-60 ml/dk:	2000 mg 12 saatte bir
	CrCl 11-29 ml/dk:	2000 mg 24 saatte bir
	CrCl <11 ml/dk:	1000 mg 24 saatte bir
	Hemodiyaliz:	1000mg 24 saatte bir, diyaliz günleri diyalizden sonra uygulanmalıdır.
	SAPD:	2000 mg 48 saatte bir
	SRRT:	2000 mg 24 saatte bir
Hepatik: Normal doz		

Tablo 2.2. (Devam) Antibakteriyel ilaçların TKP tedavi dozları ve doz ayarlamaları

Karbapenemler		
Ertapenem		
1000 mg 24 saatte bir, iv Serum albümin <3,00 ve kritik hasta ise; 1000 mg 12 saatte bir BKİ 30-40 kg/m ² ise; Normal doz BKİ ≥40 kg/m ² ve ≥ 250 kg ise; 1500 mg 24 saatte bir (sınırlı veri) Maksimum doz: 2000 mg/gün	Renal:	
	CrCl >30 ml/dk:	Normal doz
	CrCl <30 ml/dk:	500 mg 24 saatte bir
	Hemodiyaliz:	500 mg 24 saatte bir, eğer doz diyalizden 6 saat önce uygulanırsa ek doz önerilmemektedir. Diyalizden sonra 6 saat içinde uygulanırsa 150 mg ek doz uygulanmalıdır.
	SAPD:	500 mg 24 saatte bir
	SRRT:	1000 mg 24 saatte bir
Hepatik: Normal doz		
Meropenem		
1000 mg 8 saatte bir, iv BKİ ≥30 kg/m ² ve kritik hasta ise; 2000 mg 8 saatte bir veya 1000 mg 8 saatte bir (3 saatlik uzamış infüzyon ile) (sınırlı veri) Maksimum doz: 6000 mg/gün	Renal:	
	CrCl > 50 ml/dk:	Normal doz
	CrCl 25-50 ml/dk:	1000 mg 12 saatte bir
	CrCl 10-25 ml/dk:	500 mg 12 saatte bir
	CrCl <10 ml/dk:	500 mg 24 saatte bir
	Hemodiyaliz:	500 mg 24 saatte bir, diyaliz günleri diyalizden sonra uygulanmalıdır.
	SAPD:	500 mg 24 saatte bir
	SRRT:	1000 mg 12 saatte bir
Hepatik: Normal doz		
Makrolid Grubu Antibiyotikler		
Klaritromisin		
Konvansiyonel için, 500 mg 12 saatte bir Uzatılmış salım için, 1000 mg 24 saatte bir Maksimum doz: 1000 mg/gün	Renal:	
	CrCl ≥ 30 ml/dk:	Normal doz
	CrCl <30 ml/dk:	500 mg 24 saatte bir
	Hemodiyaliz:	500 mg 24 saatte bir, diyaliz günleri diyalizden sonra uygulanmalıdır.
	SAPD:	500 mg 24 saatte bir
	SRRT:	500 mg 12 saatte bir
Hepatik: Normal doz		
Azitromisin		
500 mg tek doz yükleme, 250 mg 24 saatte bir idame, po Maksimum doz: 1200 mg/gün	Renal:	
	Normal doz	
Hepatik: Normal doz		

Tablo 2.2. (Devam) Antibakteriyel ilaçların TKP tedavi dozları ve doz ayarlamaları

Tetrasiklin Grubu Antibiyotikler		
Doksisiklin		
100 mg 12 saatte bir, po ≤45kg ise; 2,2 mg/kg 12 saatte bir	Renal:	
		Normal doz
	Hepatik:	Normal doz
Florokinolon Grubu Antibiyotikler		
Siprofloksasin		
400 mg 8 saatte bir, iv BKİ ≥30 kg/m ² ise; Normal doz Maksimum doz: po, 1500 mg/gün iv, 1200 mg/gün	Renal:	
	CrCl ≥ 30 ml/dk:	Normal doz
	CrCl <30 ml/dk:	400 mg 24 saatte bir
	Hemodiyaliz:	400 mg 24 saatte bir, diyaliz günleri diyalizden sonra uygulanmalıdır.
	SAPD:	400 mg 24 saatte bir
	SRRT:	400 mg 12 saatte bir
	Hepatik:	Normal doz
Levofloksasin		
750 mg 24 saatte bir, po/iv BKİ ≥40 kg/m ² ise; 1000 mg 24 saatte bir veya 500 mg 12 saatte bir Maksimum doz: 1000 mg/gün	Renal:	
	CrCl ≥ 50 ml/dk:	Normal doz
	CrCl 20-49 ml/dk:	750 mg 48 saatte bir
	Hemodiyaliz:	750 mg tek doz yükleme takiben 500 mg 48 saatte bir idame tedavi, diyaliz günleri diyalizden sonra uygulanmalıdır.
	SAPD:	400 mg 24 saatte bir
	SRRT:	400 mg 12 saatte bir
	Hepatik:	Normal doz
Moksifloksasin		
400 mg 24 saatte bir, po/iv ≤45kg ise; 8 mg/kg/gün Maksimum doz: 400 mg/gün	Renal:	
		Normal doz
	Hepatik:	Normal doz
Gemifloksasin		
320 mg 24 saatte bir, po	Renal:	
	CrCl ≥50 ml/dk:	Normal doz
	CrCl <50 ml/dk:	160 mg 24 saatte bir
	Hemodiyaliz:	160 mg 24 saatte bir, diyaliz günleri diyalizden sonra uygulanmalıdır.
	SAPD:	160 mg 24 saatte bir
	SRRT:	Veri yok
	Hepatik:	Normal doz

CrCl = Kreatin Klirensi (ml/dakika), iv: intravenöz, po: oral yoldan uygulama, SAPD = Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi, SRRT = Sürekli Renal Replasman Tedavisi, BKİ=Bedensel Kitle İndeksi (kg/m²)

TKP'li hastalar için ampirik tedavi rejimini belirlemede kilit faktörlerden biri *P. aeruginosa* ve/veya *metisiline dirençli S. aureus* enfeksiyonu açısından hastaya özgü risk faktörlerinin belirlenmesi ve klinik değerlendirme ile birlikte uygun antibiyotik tedavisinin başlanmasıdır (11, 12, 15). Etken patojenin belirlenmesi ile birlikte antibiyogram sonucuna göre tedavide de-eskalasyon veya eskalasyon yapılarak uygun hedefli tedaviye geçilmesi önerilmektedir (Tablo 2.3) (15, 41).



Tablo 2.3. Etken patojene göre antibakteriyel ilaçların duyarlılıkları

Mikroorganizma		β -Laktamlar										Makrolidler		Tetrasiklin	Florokinolonlar			
		Sefuroksim aksetil	Sefksim	Seftriakson	Seftazidim	Sefepim	Amoksisilin- klavulonat	Ampisilin- sulbaktam	Piperasilin- Tazobaktam	Ertapenem	Meropenem	Klaritromisin	Azitromisin	Doksisiklin	Siprofloksasin	Levofloksasin	Moksifloksasin	Gemifloksasin
Tipik Patojenler	<i>S. pneumoniae</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	±	±	±	+	+	+
	<i>H. influenza</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	<i>M. catarrhalis</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	<i>S. aureus (MSSA)</i>	+	-	+	±	+	+	+	+	+	+	±	±	+	-	+	+	+
	<i>E. coli,</i> (GSBL negatif)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	±	±	+	+	+	+
	<i>K. pneumoniae,</i> (GSBL negatif)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	±	+	+	+	+
	<i>P. aeruginosae</i>	-	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	-	+	+	-	-
Atipik Patojenler	<i>Legionella spp</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
	<i>M. pneumoniae</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	+	+	+	+	+
	<i>C. pneumoniae</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+

MSSA: Metisiline Duyarlı (Sensitive) *Staphylococcus Aureus*, GSBL: Genişletilmiş spektrumlu beta laktamazlar; +: duyarlı, -: dirençli, ±: değişken

2.2.1. β -laktam Grubu Antibiyotikler

β -laktam grubu antibiyotikler, TKP tedavisinin primer tedavi rejimini oluşturmaktadır (42). β -laktamlar, uygun dozda verildiğinde penisiline dirençli *S. pneumoniae* için uygun bir tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir (43).

β -laktamlar; penisilinler, sefalosporinler ve karbapenemler olmak üzere üç ana gruptan oluşmaktadır. Bunlardan penisilinler ve sefalosporinler TKP tedavisinde en sık önerilen β -laktam grubu ilaçlardır. Karbapenemlerin kullanımı ise dirençli gram-negatif bakteriler ve *P. aeruginosa*'nın neden olduğu enfeksiyonlarla sınırlıdır (14, 44, 45). β -laktam grubu antibiyotikler, TKP'de etken patojen olabilecek atipik bakterilere karşı etkili değildir (46).

β -laktamlar, etken patojen için minimum inhibitör konsantrasyonun (MİK) üzerinde kalan serbest ilaç konsantrasyonu süresine (T) bağlı olarak, zamana bağlı bakterisidal etki göstermektedir ($\%T > \text{MİK}$). Optimum bakterisid etki ve en iyi klinik sonuç için belirlenen farmakodinamik hedefler, β -laktamlar arasında değişkenlik göstermektedir. Bu hedefler, piperasilin-tazobaktam için $\%50 T > \text{MİK}$, sefalosporinler için $\%60 T > \text{MİK}$ ve karbapenemler için $\%40 T > \text{MİK}$ olarak gösterilmiştir (47, 48). β -laktam grubu antibiyotikler hidrofilik moleküllerdir ve çoğu β -laktam, esas olarak renal yolla elimine edilmektedir (49).

Penisilinler

Aminopenisilinler ve üreidopenisilinler β -laktamaz inhibitörleriyle birlikte TKP tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Üreidopenisilinler sadece parenteral yolla uygulanırken, aminopenisilinlerde oral tedavi rejimleri de bulunmaktadır (12, 15).

Aminopenisilinler (ampisilin, amoksisilin), gram-pozitif bakterilere, gram-negatif bakterilere (örneğin, *Enterobacteriaceae*) ve anaerobik organizmalara karşı etkilidir (Tablo 2.) (41). TKP tedavisinde, *P. aeruginosa* şüphesi olmayan yatan hastalarda aminopenisilinlerin kombine tedavi rejimlerinde kullanımı yaygındır (12, 14, 15).

Üreidopenisilinler ise, aminopenisiline dirençli gram negatif basillere (*P. aeruginosa*) karşı aktiviteye sahiptir (9). Aspirasyon pnömonisinin tedavisinde anaerobik aktiviteleri nedeniyle monoterapi olarak kullanımları önerilmektedir (12).

Sefalosporinler

Penisiline duyarlı patojenler genellikle sefalosporinlere de duyarlıdır. Sefalosporinler, *E. coli*, *H. influenzae* gibi yaygın görülen gram negatif organizmalara ve metisiline duyarlı *S. aureus*'a karşı etkilidir (Tablo 2.3) (41).

Sefalosporinler, geliştirilme tarihine ve antimikrobiyal özelliklerine göre beş farklı kuşağa ayrılmaktadırlar (Tablo 2.4) (50). Kuşağa bağlı olarak antimikrobiyal spektrumları, metabolizmaları, emilimleri ve yan etkileri farklılık göstermektedir. Genel olarak, kuşak derecesi arttıkça gram-pozitif etki azalırken, gram-negatif etki artmaktadır (51-53).

Tablo 2.4. Sefalosporinlerin sınıflandırılması

Birinci Kuşak	İkinci Kuşak	Üçüncü Kuşak	Dördüncü Kuşak	Beşinci Kuşak
Sefazolin	Sefamandol	Sefotaksim	Sefepim	Seftarolin
Sefalotin	Sefuroksim	Seftriakson		Seftobiprol
Sefapirin	Sefoksitin	Seftazidim		
Sefaleksim	Sefotetan	Sefoperazon		
Sefadroksil	Sefaklor	Sefiksim		

TKP tedavisinde parenteral ve oral uygulama rejimleri bulunmaktadır (12). Sefuroksim aksetil (2. kuşak), sefiksim (3. kuşak) gibi sefalosporinler oral yolla uygulanırken; seftriakson, seftazidim ve sefepim gibi sefalosporinler parenteral olarak verilmektedir (41). Seftriakson (3. kuşak), seftazidim (3. kuşak) ve sefepim (4. kuşak) *P. aeruginosa*'ya karşı etkili sefalosporinlerdir (54).

Sefoksitin hariç sefalosporinlerde anaerob aktivite olmaması nedeniyle aspirasyon şüphesi olan olgularda klindamisin veya metronidazol ile kombinasyon tedavisi önerilmektedir (12, 14, 41).

Sefalosporinler genellikle çoklu dozlar halinde uygulanırken, seftriakson günde tek doz uygulama ile avantaj sağlamaktadır (41). Ayrıca seftriakson proteine çok yüksek oranda (%95) bağlanmaktadır (41). Bu nedenle hipoalbuminemi durumunda ilacın serbest fraksiyonunda artışa bağlı olarak klirensi artmaktadır. Hipalbuminemi olan hastalarda standart doz rejimi yerine 8 saat arayla 1 gr olarak belirtilen tedavi rejiminin uygulanması önerilmektedir (55).

Karbapenemler

Karbapenemler, geniş bir antibakteriyel etki spektrumuna sahiptir ve karbapenem direncine neden olmamak amacıyla ‘son basamak ajanlar’ olarak tercih edilmektedirler (56). β -laktamaz üreten *Enterobacteriaceae*’deki artış ve gram-negatif organizmaların değişen global direnç paternleri nedeniyle standart tedavi rejimleri etkisiz kalabilmektedir (57). Bu nedenle, *P. aeruginosa* veya diğer çok sayıda ilaca dirençli mikroorganizmaların neden olduğu TKP’lerin tedavisinde karbapenemlerin kullanımı önerilmektedir (56).

Ertapenem diğer karbapenemlerden farklı olarak *P. aeruginosa*’ya karşı etkili değildir (41). Ertapenem intramusküler veya intravenöz olarak uygulanabilmektedir (46). İntramusküler uygulanabilmesi sayesinde ayaktan parenteral tedaviyle uygulanabilme avantajı sağlamaktadır (58). Ertapenem diğer karbapenemlerden farklı olarak çok yüksek oranda (%95) proteine bağlanmaktadır. Bu nedenle özellikle kritik hastalarda yaygın olarak görülen hipoalbuminemi durumunda, ilaç klirensi artmaktadır. Bu hastalarda standart doz rejimi olan 24 saat arayla 1 g yerine, yüksek doz rejimi olan 12 saat arayla 1 g tedavi rejimi verilmesi önerilmektedir (55).

2.2.2. Makrolidler

Makrolidler, büyük moleküler yapıda olan geniş spektrumlu bir antibiyotik sınıfıdır. İlaç konsantrasyonuna bağlı olarak etki göstermektedir (59).

Makrolid grubu ilaçlardan, azitromisin ve klaritromisin TKP tedavisinde kullanılmaktadır (11, 15). Lipofilik yapıları nedeniyle doku dağılımları yüksektir (60). Nadir olmasına rağmen, makrolid tedavisi karaciğer hasarına neden olabilmektedir (61).

Pnömonoklarda makrolid grubu antibiyotiklere karşı direnç yaygındır. Makrolid direncinin yüksek prevalansına rağmen, klinik başarısızlık konusunda bildirimler küçük vaka serileriyle sınırlıdır. Makrolid direncinin yaygın olması nedeniyle, kılavuzlarda yatan hastalarda klaritromisin monoterapisi yerine kombinasyon tedavisi verilmesi önerilmektedir (12, 15).

Klaritromisin karaciğerde sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) enzimi ile 14-hidroksi formuna metabolize edilmektedir (62). Klaritromisin, azitromisine kıyasla gram pozitif bakterilere karşı daha iyi aktiviteye sahiptir (63). İntravenöz tedavide tromboflebit riski olması nedeniyle 60 dakikalık infüzyon ile verilmesi gerekmekte, bolus uygulama önerilmemektedir (64). Oral uygulamada gastrointestinal yan etkilerinden dolayı besinlerle birlikte uygulanması önerilmektedir (41).

Azitromisin gram negatif bakterilere karşı klaritromisinden daha iyi aktiviteye sahiptir (63). Oral uygulamada biyoyararlanım %35 olarak gösterilmiştir. Besinlerle birlikte uygulandığında biyoyararlanımı %50 oranında azalmaktadır, bu nedenle aç karnına kullanılması önerilmektedir (65). Dağılım hacmi çok büyüktür, bu nedenle uzun bir yarı ömre sahiptir (2-4 gün) (41). Azitromisin, esas olarak safra yoluyla ve feçesle değişmeden elimine edilmektedir, renal veya hepatik bozukluklarda dozun ayarlanmasına ihtiyaç yoktur (65).

2.2.3. Tetrasiklinler

Tetrasiklinler, bakteride protein sentezini inhibe ederek, bakteriyostatik olarak etkilerini gösterirler (66). Tetrasiklin grubu antibiyotiklerden sadece doksisisiklin TKP tedavisinde kullanılmaktadır. Makrolidlere benzer şekilde, doksisisiklin, atipik bakteriler de dahil olmak üzere çok çeşitli organizmalara karşı etkilidir ve iyi tolere edilmektedir. Oral biyoyararlanım oranı %90 ve proteine bağlanma oranı ise %93 olarak tanımlanmıştır. Lipofilik yapısı nedeniyle doku dağılımı yüksektir (67). Sitokrom P450 enzim sistemini etkilememektedir. Bu nedenle klaritromisine kıyasla ilaç etkileşimleri daha azdır (41, 68).

TKP ile ilgili kılavuzlarda, atipik pnömoni tedavisinde makrolid tedavisine alternatif olarak kullanımı önerilmektedir (12, 15).

2.2.4. Florokinolonlar

Florokinolonlar, TKP'ye neden olan patojenleri kapsayan, geniş bir etki spektrumuna sahiptirler. İkinci kuşak (siprofloksasin) ve üçüncü kuşak (levofloksasin) florokinolonlar, in vitro olarak *S. pneumoniae*'ye karşı dördüncü nesil florokinolonlar (moksifloksasin, gemifloksasin) kadar etkili değildir (69, 70). Solunum florokinolonları moksifloksasin, levofloksasin ve gemifloksasin olarak kabul edilmektedir. Buna karşılık siprofloksasin, *P. aeruginosa*'ya karşı aktivitesi en yüksek olan florokinolondur, ancak gram pozitif etkinliğinin düşük olması nedeniyle solunum florokinolonu olarak kabul edilmemektedir. Solunum florokinolonları gram-pozitif, gram-negatif ve atipik patojenlere karşı etki göstermektedir (69). Lipofilik yapıları nedeniyle akciğer penetrasyonları oldukça yüksektir (71). Solunum florokinolonlarının yüksek oral biyoyararlanımlarına bağlı olarak oral ve parenteral tedavi dozları benzerdir. Bu durum, intravenöz tedaviden kısa süre içerisinde oral tedaviye geçilmesine olanak sağlamaktadır (12, 41). TKP'de en sık saptanan etken olan *S. pneumoniae*'nin mevcut antimikrobiyallere direnci artmaktadır, ancak solunum florokinolonlarına direnç dünya çapında %1'in altındadır (72, 73).

Florokinolonlar arasında lipofiliklik farklılıklar gözlenmektedir. Siprofloksasin lipofilikliği en düşük florokinolondur, solunum florokinolonları ise daha lipofilik yapıdadırlar (74). Solunum florokinolonları ve siprofloksasinin akciğerde sıvı ve dokularda dağılımı karşılaştırıldığında; bronş mukozası ve balgamdaki penetrasyonlarının benzer olduğu gösterilmiştir. Buna karşın, moksifloksasin ve levofloksasinin alveoler makrofajlara iki kat fazla penetre olduğu belirlenmiştir (75). Solunum florokinolonlarının yarı ömürleri uzundur. TKP tedavisi için günde tek doz uygulama yeterli olmaktadır (41).

TKP tedavisi ile ilgili bazı kılavuzlarda, solunum florokinolonlarının yoğun bakım dışında yatan hastalarda monoterapi olarak uygulanması önerilmektedir. Siprofloksasinin ise monoterapi olarak verilmemesi ve yoğun bakım hastalarında eğer *P. aeruginosa* şüphesi varsa tedaviye siprofloksasin eklenmesi vurgulanmıştır (11, 12, 15).

2.3. Antiviral Tedavi

İnfluenza, *Metapneumovirüs*, *Rhinovirüs*, *Parainfluenza*, *Coronavirüsler* TKP'ye neden olabilmektedir. Fakat *İnfluenza* dışındaki virüslere karşı etkili bir antiviral tedavi bulunmamaktadır (16). Hastane yatışı gerektiren veya ilerleyici, komplike viral enfeksiyonu olan, aşı durumuna bakılmaksızın, *İnfluenza* şüphesi olan veya *İnfluenza* tanısı doğrulanmış tüm kişilere mümkün olan en kısa sürede antiviral tedavi başlanması önerilmektedir (76).

İnfluenza tedavisi için üç sınıf antiviral ilaç mevcuttur: nöraminidaz inhibitörleri, adamantanlar ve endonükleaz inhibitörleri (77). Nöraminidaz inhibitörleri (inhale zanamivir, oral oseltamivir ve intravenöz peramivir) ve influenza selektif endonükleaz inhibitörü (baloksavir); hem *İnfluenza A* hem de *B*'ye karşı etkilidirler (78, 79). Adamantanlar (amantadin ve rimantadin) ise sadece *İnfluenza A*'ya karşı etkilidirler. Adamantanlara karşı direncin artmasından dolayı *İnfluenza A* tedavisinde kullanımları artık önerilmemektedir (77, 80). Antiviral tedaviye semptomların başlangıcını takiben ilk 48 saatte başlanmasının veya *İnfluenza* tanısı konulmuş olgularda 5 gün içinde tedavi verilmesinin faydalı olduğu gösterilmiştir (16).

2.4. Antibiyotiklerin Akciğer Doku Penetrasyonları

Akciğer epitelyal matris, pnömoni tedavisi için hedef bölge olarak kabul edilmektedir. Etkin bir tedavi için epitelyal matriste antibiyotik konsantrasyonlarının hedef düzeye ulaşması gerekmektedir (81). Antibiyotiklerin epitelyal matris konsantrasyonlarını araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (81, 82).

Antibiyotiklerin fizikokimyasal özellikleri, akciğer dokusunda konsantrasyonlarının belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Proteine yüksek oranda bağlanma, ilacın kandan akciğere geçişini zorlaştırmaktadır. Ancak lipofilik yapıda olma, akciğer penetrasyonunu artırmaktadır (83). Lipofilik yapıda olan florokinolonlar ve makrolidlerin akciğer dokusuna penetrasyonları yüksektir. β -laktam grubu antibiyotikler arasında ise akciğer penetrasyonları değişkenlik göstermektedir. Sefepim için akciğer penetrasyonu yüksekken, seftazidim için düşük bulunmuştur. Hidrofilik yapıda olan karbapenem grubu ilaçlarda da akciğer penetrasyonları düşük olarak saptanmıştır (Tablo 2.5) (82, 84).

Tablo 2.5. Antibiyotiklerin akciğer penetrasyonları

	Proteine bağlanma (%)	Hidrofilik/lipofilik özellik	Akciğer penetrasyonu (%)
Amoksisilin-klavulonat	18	Hidrofilik	Veri yok
Ampisilin-sulbaktam	38	Hidrofilik	Ampisilin: 50 Sulbaktam: 60
Piperasilin-tazobaktam	16	Hidrofilik	Piperasilin: 57 Tazobaktam: 91
Sefuroksim aksetil	50	Hidrofilik	70
Sefiksım	65	Hidrofilik	Veri yok
Seftriakson	95	Hidrofilik	Veri yok
Seftazidim	<10	Hidrofilik	20
Sefepim	20	Hidrofilik	>100
Ertapenem	95	Hidrofilik	30
Meropenem	2	Hidrofilik	25
Klaritromisin	70	Lipofilik	>100
Azitromisin	51	Lipofilik	>100
Doksisiklin	93	Lipofilik	Veri yok
Siprofloksasin	40	Lipofilik	>100
Levofloksasin	38	Lipofilik	>100
Moksifloksasin	50	Lipofilik	>100
Gemifloksasin	73	Lipofilik	Veri yok

2.5. Antimikrobiyallere Bağlı Gelişen Yan Etkiler

Antimikrobiyaller; alerjik reaksiyonlar, organ toksisiteleri, *Clostridium difficile* enfeksiyonları gibi çeşitli yan etkiler ile ilişkilendirilmektedir (Tablo 2.6) (85). Antimikrobiyallere bağlı gelişen toksisitenin 5 ana mekanizması bulunmaktadır. Bu mekanizmalar; organ ve dokular üzerindeki doğrudan etkiler (nefrotoksisite, hepatotoksisite, myelosupresyon, santral sinir sistemi toksisitesi, gastrointestinal toksisite gibi), aşırı duyarlılık reaksiyonları, mikrobiyal floradaki değişiklikler, ilaç etkileşimleri ve mikrobiyal lizis ile açıklanmaktadır (86).

Tablo 2.6. Antimikrobiyallerin sık görülen/ciddi yan etkileri

İlaçlar	Sık görülen ve/veya ciddi yan etkiler
Penisilinler	○ Döküntü ○ Anafilaksi ○ Gastrointestinal etkiler ○ Kandidiyazis ○ <i>Clostridium difficile</i> enfeksiyonu ○ Hematüri ○ Eozinofili ile birlikte gelişen nötropeni ○ Miks karaciğer hasarı (hipersensitivite ilişkili) ○ Tromboflebit ○ Akut böbrek hasarı (piperasilin-tazobaktam ilişkili) ○ İmmün trombositopeni (piperasilin-tazobaktam ilişkili)
Sefalosporinler	○ Döküntü ○ Gastrointestinal etkiler (kuşak derecesi arttıkça daha yaygın görülmektedir) ○ Nörolojik semptomlar (parestezi, baş dönmesi, baş ağrısı) ○ Uzamış protrombin zamanı ○ Miks karaciğer hasarı (hipersensitivite ilişkili) ○ <i>Clostridium difficile</i> enfeksiyonu (3. kuşakta daha yaygın) ○ Tromboflebit
Karbapenemler	○ Döküntü ○ Gastrointestinal etkiler ○ Alerjik reaksiyonlar ○ Nörolojik semptomlar (konvulsiyon riski imipenem ile en yüksek) ○ Kolestatik karaciğer hasarı (hipersensitivite ilişkili) ○ Tromboflebit
Makrolidler	○ Gastrointestinal etkiler ○ Alerjik reaksiyonlar ○ Metalik tad (oral uygulama) ○ İrreversibl işitme kaybı ○ QT aralığında uzama ○ Miks karaciğer hasarı (idiyosenkratik) ○ <i>Clostridium difficile</i> enfeksiyonu (klaritromisin ile daha yaygın) ○ Tromboflebit

Tablo 2.6. (Devam) Antimikrobiyallerin sık görülen/ciddi yan etkileri

Florokinolonlar	○ Kızarma, kaşıntı ve anjiyoödem ○ Gastrointestinal etkiler ○ Alerjik reaksiyonlar ○ Artralji ve miyalji ○ İrreversibl periferik nöropati ○ QT aralığında uzama ○ Tendinit ve açıl tendon rüptürü (özellikle >60 yaş veya mevcut kortikosteroid kullanımı durumunda) ○ Abdominal aort rüptürü riskinde artış ○ Disglisemi ○ Nörolojik semptomlar (konvulsiyon) ○ Miyastenia gravis alevlenmesi ○ <i>Clostridium difficile</i> enfeksiyonu (siprofloksasin ile risk en yüksek) ○ Miks karaciğer hasarı (hipersensitivite ilişkili)
Doksisiklin	○ Gastrointestinal etkiler ○ Alerjik reaksiyonlar ○ Fototoksisite ○ Özofajit ○ Kilo artışı ○ <i>Clostridium difficile</i> enfeksiyonu
Klindamisin	○ Gastrointestinal etkiler ○ Alerjik reaksiyonlar ○ <i>Clostridium difficile</i> enfeksiyonu
Oseltamivir	○ Gastrointestinal etkiler (besinlerle birlikte kullanımda azalmaktadır) ○ Sorbitol ilişkili dispepsi ve diyare (oral süspansiyon için) ○ Alerjik reaksiyonlar

Clostridium difficile ile ilişkili diyare sıklıkla geniş spektrumlu antimikrobiyal kullanımıyla ilişkilidir. Hipersensitivite reaksiyonları ise penisilin grubu antibiyotiklerde daha yaygın ortaya çıkmaktadır. Penisilinlere karşı aşırı duyarlılığı olan hastalara birçok ikinci veya üçüncü kuşak sefalosporin güvenle verilebilmektedir (87). Makrolid ve florokinolon grubu antibiyotikler QT aralığında uzamaya neden olmaktadır. QT aralığını uzatan diğer ilaçlarla birlikte uygulandıklarında risk artmaktadır (88). Tetrasiklinler, özafajit ve gastrik irritasyon nedeniyle besinlerle birlikte uygulanması ve en az 30 dakika boyunca dik pozisyonda durulması önerilmektedir (68, 89). Florokinolonların tendinopati, artritopati, merkezi sinir sistemi toksisitesi, aoritik anevrizma ve disglisemi gibi ciddi advers etkileri nedeniyle kullanımları sınırlandırılmıştır (90-93).

Hepatotoksisite mekanizması ve riski, antimikrobiyaller arasında farklılık göstermektedir. Hepatotoksisite genel olarak idiyosenkratik olarak ortaya çıkmakla birlikte, immünolojik reaksiyonlardan da kaynaklanabilmektedir. Antimikrobiyaller arasında hepatotoksisite insidansı tam olarak bilinmemektedir. β -laktam grubu antibiyotikler arasında hepatotoksisite riski en düşük olan grup, karbapenemlerdir. Florokinolonlarda ise hepatotoksisite riski en yüksek olan ajan levofloksasindir (61).

2.6. Antibakteriyellerle İlgili Olası İlaç Etkileşimleri

CYP3A4, karaciğer ve bağırsakta en bol bulunan CYP450 izoenzimi olarak kabul edilmektedir. Bağırsakta, CYP3A4 izoenzimi ilaç metabolizmasından sorumludur ve bağırsak duvarından ilaçların klirensine katkıda bulunur. CYP3A4 izoenziminin inhibisyonu, bazı ilaçların kan düzeyini önemli ölçüde etkilemektedir. Bununla birlikte, bu inhibisyonun büyüklüğü, intestinal ve hepatik CYP3A4'ün ilacın toplam biyoyararlanımı üzerindeki etkisine bağlı olarak değişmektedir (94).

Klaritromisin hem CYP3A4 enzimi ile metabolize olmakta hemde CYP3A4 enzimini inhibe ederek, bu enzim ile metabolize edilen bazı ilaçların düzeyini artırmaktadır. Azitromisin, klaritromisinden farklı olarak sitokrom P450 enzim sistemini etkilememektedir (95). Klaritromisin güçlü CYP3A4 enzim inhibitörü olmasının yanı sıra p-glikoprotein aracılı pompa sistemini de inhibe ederek bazı ilaçların eliminasyonunu azaltmakta ve plazma konsantrasyonunda ciddi artışa neden olmaktadır (Tablo 2.7) (96).

Tablo 2.7. Antimikrobiyal ilaçlar ile görülen bazı ilaç etkileşimleri

Etkileşen ilaç	Antibiyotik	Olası etkiler
Anti-aritmik ilaçlar (amiodaron, propafenon) ve QT aralığında uzamaya neden olan diğer ilaçlar (olanzapin, haloperidol)	Makrolidler Florokinolonlar	QT aralığında uzama riski artmaktadır. Elektrolitler (özellikle potasyum, magnezyum) yakından izlenmelidir.
Digoksin	Makrolidler	Digoksin plazma konsantrasyonu artmaktadır. Digoksin kan düzeyi takibi yapılmalıdır. Digoksin için oral uygulama yerine intravenöz uygulama tercih edilmelidir.
Kalsiyum kanal blokörleri (amlodipin, verapamil, diltiazem)	Makrolidler	Kalsiyum kanal blokörlerinin kan düzeyi artmaktadır. Kan basıncı ve nabız takibi yapılmalıdır. Kalsiyum kanal blokörü yerine anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri veya beta blokörler bu süreçte tercih edilebilir.
PPI, H2 reseptör blokörleri	Sefuroksim aksetil	Sefuroksim emilimi için asidik ortama gerek vardır. Bu nedenle PPI kullanımından en az 30 dakika önce sefuroksim alınması gerekmektedir.
Rivaroksaban, Apiksaban	Makrolidler	Apiksaban biyoyararlanımı 2 kat, rivaroksaban biyoyararlanımı ise 1,5 kat artmaktadır. Birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır veya kombinasyon süresince apiksaban dozu günlük 5 mg'ı aşmamalıdır.
Statinler (simvastatin, atorvastatin, lovastatin)	Makrolidler	Statinlerin plazma konsantrasyonu artmaktadır. Rabdomiyoliz riski artmaktadır. Kreatin kinaz takibi yapılmalıdır. Rosuvastatin veya pravastatinin makrolidler ile kullanımı daha güvenlidir. Klaritromisin ile kombine kullanılacağı zaman atorvastatin dozu günlük 20 mg'ı aşmamalıdır.
Tamsulosin Alfuzosin Silodosin	Makrolidler	Alfa reseptör antagonistlerinin kan düzeyi önemli ölçüde artmaktadır. Ciddi ortostatik hipotansiyon riski vardır. Bu nedenle makrolid verileceği sürede bening prostat hiperplazi tedavisine ara verilebilir veya tedaviye dutasterid ile devam edilebilir.
Valproik asit	Meropenem	Meropenem valproik asit kan düzeyini 24 saatte ortalama %60 oranında azaltarak nöbet riskini artırmaktadır. Eş zamanlı kullanımda kombine antiepileptik tedavi rejimleri tercih edilmelidir. Valproik asit kan düzeyi takibi yapılmalıdır.
Varfarin	Makrolidler Florokinolonlar	Varfarinin etkinliği artmaktadır. INR takibi yapılmalıdır.

INR: Uluslararası Normalleştirilmiş Oran; PPI: Proton Pompa İnhibitörleri

Florokinolonlar ve tetrasiklinler katyonlarla şelasyon oluşturmakta ve oral yoldan birlikte uygulandıklarında biyoyararlanımları önemli ölçüde azalmaktadır (97, 98). Birlikte uygulamadan kaçınılamadığı durumlarda, etkileşim potansiyelini en aza indirmek için florokinolonların, polivalan katyon içeren ürünlerden 2 ile 4 saat önce veya 4 ile 6 saat sonra dozlanması önerilmektedir (97).

İlaça bağlı oluşan QT uzaması doza bağlı bir yan etkidir. QT uzaması ölümcül aritmilere kadar ilerleyebilen kalp ritim bozukluğuna zemin oluşturur. QT uzaması yapan antibiyotiklerin en önemlileri makrolid ve florokinolon grubu antibiyotiklerdir (99). Klaritromisin tek başına uygulandığında QT aralığında 6 ms'lik artışa neden olurken, CYP3A4 substratı ilaçlarla birlikte uygulandığı zaman 25 ms'nin üzerinde artışa neden olmaktadır (100). Klaritromisin ile oluşan *Torsades des Pointes* vakalarının çoğunda eş zamanlı QT uzaması yapan ilaç kullanımı mevcuttur. Azitromisin CYP3A4'ü minimal düzeyde inhibe ettiği için ilaç etkileşimlerine neden olmamaktadır. Bu nedenle, azitromisin kardiyak toksisite açısından en güvenli makrolid türevi olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmada *Torsades des Pointes* vakalarının %77'sinin makrolidlere bağlı olduğu gösterilmiştir (101). Makrolidlere benzer şekilde florokinolonlar da QT uzamasına neden olmaktadır. Florokinolonların bu etkileri grup içindeki ilaçlar arasında bazı farklılıklar göstermektedir. Yapılan çalışmalarda levofloksasin ve moksifloksasin arasında QT uzama riski açısından fark gösterilmemesine rağmen bu grup içindeki en güvenli ilaç siprofloksasin olarak belirlenmiştir (101, 102). Florokinolonlarla ilişkili QT uzama vakalarının %66'sında kardiyak hastalık bulunmakta ve %24'ünde QT uzamasına neden olan başka bir ilaç ile birlikte kullanılmaktadır (103).

2.7. Toplum Kökenli Pnömoni Tanı ve Tedavi Kılavuzları

Pnömoni, mortalitesi yüksek seyreden bir hastalık olması nedeniyle birçok ülke tarafından tanı ve tedavi kılavuzları hazırlanmıştır. Bu kılavuzlardan bazıları, Amerikan Toraks Derneği/Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America, ATS/IDSA), Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID), Türk Toraks Derneği (TTD) tarafından yayınlanmış olan kılavuzlardır (12, 14, 15).

ESCMID tarafından oluşturulan kılavuz 2005 yılında yayınlanmıştır ve 2011 yılında güncellenmiştir (14). TTD tarafından oluşturulan kılavuz 2009 yılında yayınlanmıştır ve 2021 yılında güncellenmiştir (12). IDSA tarafından hazırlanan kılavuz ise 2007 yılında yayınlanmıştır ve 2019 yılında güncellenmiştir (15).

Bu kılavuzlarda tanı ve tedavi algoritmalarının geliştirilmesi amaçlanırken, ilaç-ilaç etkileşimleri, ilaç alerjisi, yan etkiler, böbrek ve karaciğer fonksiyonuna göre doz ayarlamaları, obez ve kaşektik hastalarda dozların belirlenmesi gibi konulara yer verilmemiştir (22).

Kılavuzlarda genel olarak tanı ve tedavi önerileri birbirine benzerlik göstermekle birlikte tanı testleri, ampirik tedavi tercihleri ve tedavi süreleriyle ilgili bazı farklılıklar bulunmaktadır (22). TTD ve ESCMID kılavuzlarına göre yatan bütün hastalardan balgam ve kan kültürü bakılması önerilirken, IDSA kılavuzuna göre, ampirik olarak *P. aeruginosa* tedavisi verilen, son 3 ay içinde intravenöz (iv) antibiyotik tedavisi alan veya yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda balgam ve kan kültürü takibinin yapılması önerilmektedir (12, 15). ESCMID kılavuzunda yatan hastalarda monoterapi önerileri yer alırken, IDSA ve TTD kılavuzlarında ise sadece kombine tedavi ile ilgili öneriler bulunmaktadır. IDSA ve TTD kılavuzlarında yatan tüm hastalar için *P. aeruginosa* şüphesi olması durumunda antipsödomonal tedavi uygulanması gerektiği önerilirken, ESCMID kılavuzunda sadece yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda bu durum belirtilmiştir (12, 14, 15).

Kılavuz önerileri arasında TKP’de net olarak belirlenmiş bir tedavi süresi bulunmamaktadır. IDSA kılavuzunda tedavi süresinin en az 5 gün olması önerilirken, ESCMID kılavuzunda ise en fazla 8 günlük tedavi süresinin yeterli olacağı vurgulanmıştır (14, 15). TTD kılavuzu ise tipik ve atipik pnömoni için tedavi sürelerini ayrı olarak belirtmiştir. Tipik pnömoni için 7-10 gün, *Mycoplasma* ve *Chlamydia* pnömonisinde 10-14; *Legionella* pnömonisinde ise 14-21 gün olarak önerilmektedir (12).

2.8. Toplum Kökenli Pnömoni Tanı ve Tedavisinde Antimikrobiyal Yönetim Ekibinin ve Klinik Eczacının Rolü

Antimikrobiyal yönetim, 'optimum antimikrobiyal ilaç rejiminin, dozunun, tedavi süresinin ve uygulama yolunun seçimini sağlayarak antimikrobiyallerin kullanımını iyileştirmek amacıyla geliştirilmiş müdahaleler' olarak tanımlanmaktadır (104). TKP tedavisinde de antibiyotiklerin kullanımını geliştirmek amacıyla antibiyotik yönetim programlarının uygulanması önerilmektedir (105).

TKP tedavisini optimize etmek için uygulanan antibiyotik yönetim programları tarafından birtakım stratejiler kullanılmaktadır. Bu stratejiler; tedavi seçimine rehberlik eden klinik yolları, hızlı tanı testlerinden elde edilen sonuçların kullanımı ile tedavinin optimizasyonunu, tedavinin yerini (ayakta tedavi veya hastane) ve hastanede kalış süresini belirlemeye yardımcı olan karar yardım araçlarından oluşmaktadır (106).

Antimikrobiyal yönetim programları genellikle eğitim, geri bildirim, klinik yolların ilan edilmesi ve reçete yazan kişiye antimikrobiyal kullanım kararlarında yardımcı olabilecek bilgisayar destekli programları içermektedir (107). Antimikrobiyal yönetim ekibinde genellikle enfeksiyon hastalıkları uzman doktorları, eczacılar, mikrobiyologlar, epidemiyologlar ve enfeksiyon kontrol pratisyenleri yer almaktadır. Ayrıca bilişim gruplarının da desteğiyle profesyonel ekipler tarafından sürekli olarak uygulanmaktadır (106). Antimikrobiyal yönetim programlarında ekibin bir üyesi olan eczacılar; kılavuzların geliştirilmesi ve yönetilmesi, tedaviyi optimize etmek için bireysel hasta rejimlerinin incelenmesi, antimikrobiyallerin uygun kullanımı konusunda sağlık personelinin eğitmek ve antimikrobiyal kullanım sonuçlarının izlenmesi ve denetlenmesi gibi önemli rollere sahiptir (108).

Athanassa ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta analizde, parenteral tedaviden oral tedaviye geçiş ile hastanede yatış süresinin ve ilaca bağlı yan etkilerin azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmada mortalite ve tedavi başarısı açısından fark bulunmamıştır (109). Oosterheert ve arkadaşları tarafından yapılan randomize kontrollü bir çalışmada ise oral tedaviye geçiş ile parenteral tedavi süresinin ortalama 3,4 gün azaldığı, ayrıca hastanede yatış süresinin de kısaldığı gösterilmiştir (110).

Hauck ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada, IDSA kılavuzundaki tavsiyelere bağlılık ile uygun antibiyotik tedavi seçiminde 2 kat artış, kan kültürü takibinde 2 kat artış ve mekanik ventilasyon ihtiyacında %80 azalma olduğu gösterilmiştir (111). IDSA kılavuzunu esas alan Orrick ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir gözlemsel çalışmada ise *P. aeruginosa* ilişkili mortalitenin 2 kat azaldığı ve hastanede yatış süresinin anlamlı bir şekilde kısaldığı gösterilmiştir ($p=0,002$). Ayrıca antibiyotik maliyetleri ortancası 171 Amerikan Dolar'ından 97 Dolar'a düşerek anlamlı ölçüde azalma sağlanmıştır ($p=0,038$) (112). İspanya'da TKP ile ilgili kılavuzlara uygunluğu değerlendiren başka bir çalışmada ise, kılavuza bağlılık ile antibiyotik tedavisi süresinde kısalma ($p<0,001$), iv tedavi süresinde kısalma ($p<0,001$), hastane yatış süresinde kısalma ($p<0,001$) ve uygun antibiyotik tedavisi kullanımında artış ($p<0,001$) olduğu gösterilmiştir (113).

Wong-Beringer ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada antimikrobiyal yönetim programı ile ampirik olarak florokinolonların reçetelenmesinde %30 azalma sağlanmıştır (114). Schouten ve arkadaşları tarafından yapılan randomize, kontrollü bir çalışmada ise, hastanelerde alt solunum yolu enfeksiyonlarında antibiyotik kullanım kalitesini artırmaya yönelik müdahalelerin etkisi araştırılmıştır. İnceleme ve geri bildirimler ile kılavuza uygun antibiyotik reçetelenmesi %50,3'ten %64,3'e; antibiyotiklerin uygun dozlanması ise %79,4'ten %95,1'e yükselmiştir (115).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma her yıl yaklaşık 50.000 hasta yatışı olan 1200 yataklı üçüncü basamak bir üniversite hastanesinde (Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri), retrospektif ve prospektif olmak üzere iki aşamada yürütülmüştür. Çalışma kapsamında, TKP tanısıyla hastanede yatırılan hastaların tedavilerinin uygunluğu; çalışmanın ilk aşamasında 01.01.2018-01.01.2020 (2 yıl) tarihleri arasında retrospektif olarak, ikinci aşamasında ise 01.03.2020-01.03.2021 (1 yıl) tarihleri arasında prospektif olarak TTD (12), ATS/IDSA (15) ve ESCMID (14) kılavuzlarına göre değerlendirilmiştir. Ayrıca Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı tarafından hazırlanmış olan lokal kılavuza (EK-1) göre ampirik tedavi yaklaşımlarının uygunluğu da belirlenmiştir. Prospektif dönemde klinik eczacının katkısına da bakılmıştır. Klinik eczacı önerileri, renal veya hepatik fonksiyonlara göre antimikrobiyal dozların belirlenmesi, tedavinin kesilmesi, de-eskalasyon, ilaç ve doz seçimi, potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri, yan etkiler ve laboratuvar testlerinin takibi ile ilgilidir. Prospektif dönemde tedavi rejimleri ile ilgili klinik eczacı önerileri lokal kılavuza dayalı olarak enfeksiyon hastalıkları uzman doktorlarına yapılmıştır. Antimikrobiyal dozların ayarlanmasında ‘The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy’nin tavsiyeleri kullanılmıştır (41). İlaç-ilaç etkileşimlerinin belirlenmesi ve sınıflandırılması için Drugs.com ilaç etkileşimleri veritabanından faydalanılmıştır.

Çalışmanın yürütülmesi için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan onay alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 18 yaş ve üzeri hastalar,
- TKP tanısı ile yatarak tedavi edilen hastalar,
- Çalışmaya katılmak için kendisi veya zaruri durumlarda birinci derece yakını tarafından yazılı onam alınan hastalar,
- Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pnömonisine ek olarak, TKP tanısı ile takip edilen hastalar.

Çalışmaya dahil edilip TKP tedavisi sona eren hastalar, yeniden TKP tanısı söz konusu olduğunda çalışmaya yeni bir hasta olarak dahil edilmiştir.

Çalışmadan dışlanan hastalar;

- 72 saatten daha kısa süre tedavi verilen hastalar,
- Onam vermeyen hastalar,
- Antibiyotik tedavisi verilmeyen, sadece COVID-19 pnömonisi tanısı ile izlenen hastalar.

Çalışmanın yürütüldüğü Hacettepe Hastanesinde TKP tanısıyla yatırılan hastalar tedavileri süresince bir enfeksiyon hastalıkları uzman doktoru tarafından günlük olarak yatak başında konsülte edilmektedir. Prospektif dönemde klinik eczacı da enfeksiyon hastalıkları uzmanı ile günlük vizitlere ve konsültasyonlara katılarak, ilaç tedavisine ilişkin sorunların yönetimine yönelik önerilerde bulunmuştur.

Çalışma dönemleri boyunca hastaların demografik özellikleri için yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar ve TKP için risk faktörleri (bakımevinde yaşamak, aspirasyon şüphesi, immunsupresif tedavi almak, malnutrisyon, splenektomi, kortikosteroid kullanımı gibi) bilgileri toplanmıştır. Ayrıca TKP için tanısal parametreler (endikasyon ve klinik, radyolojik, mikrobiyolojik ve serolojik bulgular), antimikrobiyal tedavi (antibakteriyel ve antiviral ilaç, dozaj, uygulama yolu, tedavi süresi) ve ek ilaçlar konusunda bilgiler de çalışma kapsamında hastane otomasyon sistemi ve hasta dosyalarından elde edilmiştir.

Veriler bu çalışma için hazırlanmış veri toplama formu kullanılarak elde edilmiştir (EK-2). Verilerin elde edilmesi için hastane bilgi yönetim sistemi (Nucleus®), hasta dosyaları, hastanın hekimi ile sözel iletişimi ve gerektiğinde iletişim kurulabilen hastalar için hasta ile iletişim yolu kullanılmıştır.

3.1. Hastaneye Yatış Uygunluğunun Değerlendirilmesi

Kılavuzlara göre TKP şüphesiyle hastaneye başvuran hastaların hastaneye yatış uygunluğunun değerlendirilmesi amacıyla CURB-65 ve PSI indeksleri kullanılmıştır. Bu indekslere göre PSI skoruna göre risk grubu ≥ 4 (Tablo 3.1) veya CURB-65 skoru ≥ 2 (Tablo 3.2) olan hastaların hastaneye yatışı uygun olarak değerlendirilmiştir.

Bu skorları sağlamadığı halde hastanede yatırılarak tedavi edilen hastaların yatış değerlendirme kriterlerinin uygun olmadığı kabul edilmiştir. Bu çalışmada uzun yatış süresi için sınır değer 9 gün olarak belirlenmiştir (111, 116, 117).

Tablo 3.1. Hastaneye yatış uygunluğunun değerlendirilmesinde PSI kriterleri

PSI Kriterleri			
Ölçüt		Puan	
Yaş		Yıl	
Erkek		Yıl-10	
Kadın			
Huzurevinde kalmak		10	
Komorbiditeler			
Tümör varlığı		30	
Karaciğer hastalığı		20	
Konjestif Kalp yetmezliği		10	
Kardiyovasküler/Serebrovasküler Hastalık		10	
Böbrek Hastalığı		10	
Vital bulgular			
Mental bozukluk		20	
Solunum sayısı >30/dk		20	
Sistolik Kan Basıncı <90 mmHg		20	
Isı <35°C veya ≥ 40°C		15	
Nabız ≥125/dk		10	
Labaratuvar Bulguları			
BUN ≥ 30 mg/dl		20	
Na <130mmol/L		20	
Glukoz ≥250 mg/dl		10	
Hematokrit <%30		10	
Akciğer radyogramı			
Plevral efüzyon		10	
Gaz alışverişi			
Arter pH <7,35		30	
PaO ₂ <60 mmHg veya		10	
SO ₂ <90 mmHg		10	
PSI skoru	Risk Grubu	Tedavi Yeri	30 günlük mortalite riski
≤70	I-II	Ayaktan Tedavi	<%1
71-90	III	Klinisyen kararına göre ayaktan veya hastanede tedavi	%1-3
91-130	IV	Hastanede tedavi	%8-12
>130	V	Hastanede tedavi/Yoğun bakım ünitesine yatış durumu açısından değerlendirilmeli	%27-31

Tablo 3.2. Hastaneye yatış uygunluğunun değerlendirilmesinde CURB-65 kriterleri

CURB-65 Kriterleri		
Aşağıda yer alan her durumun varlığı 1 puan olarak değerlendirilerek skor hesaplanmaktadır.		
○ Konfüzyon ○ BUN >20 mg/dl ○ Solunum sayısı > 30/dk ○ Sistolik Kan Basıncı <90 mmHg veya Diyastolik Kan Basıncı ≤60 mmHg ○ Yaş ≥65 yıl		
Skor	Tedavi yeri	30 günlük mortalite riski
0	Ayaktan Tedavi	<%1
1	Klinisyen kararına göre ayaktan veya hastanede tedavi	%3
2	Hastanede tedavi	%13
3		%17
4	Hastanede tedavi /Yoğun bakım ünitesine yatış durumu	%42
5	açısından değerlendirilmeli	%57

3.2. Tanı, Risk Faktörleri ve Tedavi Uygunluğunun Değerlendirilmesi

ESCMID ve TTD kılavuzlarında, yatan bütün hastalardan balgam ve kan kültürü takibi yapılması önerilmektedir. IDSA kılavuzu önerisine göre, *P. aeruginosa* şüphesi veya tanısıyla antipsödomonal tedavi verilen, son 3 ay içinde iv antibiyotik tedavisi uygulanan veya yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda balgam ve kan kültürü takibi yapılması uygun olarak değerlendirilmiştir. Diğer kılavuzlardan farklı olarak, ESCMID kılavuzunda iki set kan kültürü takibi yapılması önerilmektedir.

P. aeruginosa risk faktörleri TTD ve IDSA kılavuzunda benzer olup, ESCMID kılavuzunda farklılık göstermektedir.

IDSA ve TTD kılavuzuna göre *P. aeruginosa* risk faktörleri için aşağıda belirtilen şartların tamamını sağlaması gerekmektedir:

- Yapısal akciğer hastalığına sahip olmak (bronşiektazi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kistik fibrozis),
- Kortikosteroid tedavisi almak (prednizolon >10 mg/gün),
- Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi almak (son 1 ayda 7 günden uzun),
- Malnutrisyon

ESCMID kılavuzuna göre *P. aeruginosa* risk faktörleri için aşağıda belirtilen şartların 2 tanesini sağlaması yeterlidir:

- Yakın zamanda hastane yatışı olması,
- Son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı öyküsü,
- Ciddi hastalık öyküsü
- Son 2 hafta içinde kortikosteroid tedavisi almak (>10 mg prednizolon)

TTD kılavuzunda diğer kılavuzlardan farklı olarak yatan tüm hastalarda biyokimya, tam kan sayımı ve oksijen saturasyonu takibi yapılması önerilmektedir. Salgın döneminde solunum yolu viral panel takibi ise sadece IDSA kılavuzunda belirtilmiştir. Bu çalışmada *İnfluenza* salgın dönemi olarak Ekim ile Nisan ayları arası kabul edilmiştir. IDSA kılavuzunda prokalsitonin değerinin tanı amacıyla değil, izlemde kullanılması gerektiği de vurgulanmıştır.

İdrar legionella antijen tayini için kılavuzlarda bazı şartlar belirtilmiştir. TTD kılavuzu için şartlar; yoğun bakım ünitesinde yatma, ayaktan tedaviye yanıtızsız olma, alkolizm veya plevral effüzyon varlığı olarak belirtilirken; IDSA ve ESCMID kılavuzları için sadece yoğun bakım ihtiyacının olması şeklinde bildirilmiştir.

TKP’de tedavi süreleri ile ilgili öneriler tartışmalıdır. TTD kılavuzu atipik ve tipik pnömoni tedavi sürelerini ayrı olarak belirtirken, IDSA ve ESCMID kılavuzlarında ayırım yapılmamıştır.

- TTD kılavuzuna göre tipik pnömonide önerilen tedavi süresi 7-10 gündür. *Mycoplasma* ve *Chlamydia* pnömonisinde 10-14; *Legionella* pnömonisinde ise 14-21 gün olarak önerilmektedir.
- IDSA kılavuzuna göre TKP için tedavi süresi 5 günden az olmamalıdır.
- ESCMID kılavuzuna göre ise TKP için tedavi süresi 8 günü geçmemelidir.

Parenteral tedaviden oral tedaviye geçiş şartları kılavuzlar arasında benzerlik göstermektedir. Belirtilen şartlar; hastanın 24 saatten uzun süre ateşsiz olması, takipne, taşikardi, hipotansiyon, hipoksemi ve lökositozunun düzelmesi, ayrıca C-reaktif protein (CRP) düzeyinde en az %50 düşmenin gözlenmesi gereklidir. Belirtilen şartları

sağladığı halde oral tedaviye geçilmeyen hastalar uygunsuz olarak değerlendirilmiştir (Tablo 3.3).

Tablo 3.3. TTD, IDSA ve ESCMID kılavuzları doğrultusunda tanı, tedavi ve yatış ölçütlerinin uygunluğunun değerlendirilmesi

Parametre	Soru	Kılavuzlara Göre Cevap		
		TTD'te gör;	IDSA'ya göre	ESCMID'e göre
Yatış Değerlendirme Ölçütleri	CURB-65 skoruna göre yatış durumu uygun mu?	Evet	Evet	Evet
		Hayır	Hayır	Hayır
	PSI skoruna göre yatış durumu uygun mu?	Evet	Evet	Evet
		Hayır	Hayır	Hayır
Tanısal Değerlendirme	Akciğer grafisi var mı?	Evet	BY	BY
		Hayır		
	Tam Kan Sayımı takibi yapıldı mı?	Evet	BY	BY
		Hayır		
	Biyokimya takibi yapıldı mı?	Evet	BY	BY
		Hayır		
	Oksijen saturasyon takibi yapıldı mı?	Evet	BY	BY
		Hayır		
	Balgam kültürü ve gram boyama var mı?	Evet	Evet ⁺	Evet
		Hayır	Hayır	Hayır
	Kan kültürü var mı?	Evet	Evet ⁺	Evet [#]
		Hayır	Hayır	Hayır
	İdrarda <i>Legionella</i> antijeni bakıldı mı?	Evet ⁺	Evet ⁺	Evet ⁺
		Hayır	Hayır	Hayır
	Salgın döneminde solunum yolu viral panel takibi yapıldı mı?	BY	Evet	BY
			Hayır	
	Tanı kriteri olarak başlangıçta prokalsitonin takibi yapıldı mı?	BY	Evet	BY
			Hayır	
Tedavi	TKP için uygun ampirik tedavi başlandı mı?	Evet	Evet	Evet
		Hayır	Hayır	Hayır
	Aspirasyon pnömonisi için uygun ampirik tedavi başlandı mı?	Evet	BY	Evet
		Hayır		Hayır
	İnfluenza pozitif hastalar antiviral tedavi aldı mı?	BY	Evet	BY
			Hayır	
Uygulama yolu	Mümkün olduğunda iv-oral geçişi sağlandı mı?	Evet	Evet	Evet
		Hayır	Hayır	Hayır
Süre	Tedavi süresi kılavuzlara göre uygun mu?	Evet	Evet	Evet
		Hayır	Hayır	Hayır

+ işareti olanlar; ilgili kılavuzda belirtilen şartları sağlaması durumunda 'evet' kabul edildiğini ifade etmektedir. # işareti olanlar; sadece iki set kan kültürü bakılması durumunda 'evet' kabul edildiğini göstermektedir. 'BY' ise bu konuda bilgi olmadığı anlamına gelmektedir.

3.3. Ampirik Tedavi Uygunluğunun Değerlendirilmesi

TKP’de ampirik tedavi yaklaşımları kılavuzlar arasında farklılık göstermektedir. ESCMID kılavuzunda sadece yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda *P. aeruginosa* risk faktörleri değerlendirilirken, TTD ve IDSA kılavuzlarında ise yatan tüm hastalarda *P. aeruginosa* risk faktörlerinin varlığına göre antipsödomonal tedavi rejimi önerilmektedir. *P. aeruginosa* risk faktörlerine sahip olan hastalarda kılavuzların önerileri arasında solunum florokinolonlarından olan moksifloksasin ve gemifloksasin de bulunmaktadır. Fakat levofloksasin hariç solunum florokinolonlarının *P. aeruginosa*’ya karşı aktivitesi olmadığı için, kılavuzlara uygunluk incelemesinde *P. aeruginosa* risk faktörü taşıyan hastalardan sadece levofloksasin tedavisi verilenler uygun olarak değerlendirilmiştir.

TTD kılavuzunda hastalar 3 gruba ayrılmaktadır. Grup 1 olarak tanımlanan hastalar, CURB-65 skoru<2 veya PSI skoru<91 olan hastalar olup pnömoni risk faktörlerinin varlığına göre grup 1a ve 1b olarak sınıflandırılmaktadırlar. Grup 2 olarak tanımlanan hastalar yoğun bakım dışında yatırılarak izlenen hastalarken, Grup 3’ te yer alanlar ise yoğun bakım ihtiyacı olan hastalardır.

TTD’ye göre ampirik tedavi yaklaşımları şu şekildedir;

- Grup 1a’da amoksisilin veya makrolid ile tedavi önerilirken, Grup 1b’de ise 2.-3. kuşak oral sefalosporin veya amoksisilin + klavulanat ± makrolid veya doksisisiklin ile tedavi yaklaşımları belirtilmiştir.
- Grup 2’de *P. aeruginosa* risk faktörleri yoksa, antipsödomonal olmayan β -laktamlar ile makrolid kombinasyonu veya tek başına solunum florokinolonu önerilmektedir. *P. aeruginosa* risk faktörleri varlığında bu tedavi rejimine ek olarak antipsödomonal etkili β -laktamların tercih edilmesi vurgulanmıştır.
- Grup 3’te ise *P. aeruginosa* risk faktörleri yoksa tedavi rejimi antipsödomonal etkili olmayan β -laktamlar ile makrolid veya solunum florokinolonlarının kombine tedavisinden oluşmaktadır; *P. aeruginosa* risk faktörleri varlığında ise antipsödomonal etkili β -laktamlar ile siprofloksasin kombinasyonu veya antipsödomonal etkili β -laktamlar ile makrolid ve aminoglikozitlerin kombinasyonu önerilmektedir.

IDSA ve ESCMID kılavuzlarına göre ampirik tedavi yaklaşımları şu şekildedir;

Yoğun bakım ihtiyacı ve *P. aeruginosa* risk faktörleri olmayan, yatan hastalarda;

- IDSA kılavuzunda; 3. kuşak antipsödomonal olmayan sefalosporin veya β -laktamaz inhibitörlü aminopenisilin ile makrolid kombinasyonu veya tek başına solunum florokinolonu önerilmektedir.
- ESCMID kılavuzunda ise, aminopenisilin $\pm$ makrolid, aminopenisilin/ β -laktamaz inhibitörü $\pm$ makrolid, antipsödomonal olmayan $\pm$ makrolid veya tek başına solunum florokinolonları ile tedavi rejimi belirtilmiştir.

Yoğun bakım ihtiyacı olmayan ve *P. aeruginosa* risk faktörleri olan, yatan hastalarda;

- IDSA kılavuzunda; antipsödomonal etkili β -laktamlar ile makrolid kombinasyonu veya tek başına solunum florokinolonu önerilmektedir.
- ESCMID kılavuzunda ise, aminopenisilin $\pm$ makrolid, aminopenisilin/ β -laktamaz inhibitörü $\pm$ makrolid, antipsödomonal olmayan $\pm$ makrolid veya tek başına solunum florokinolonları ile tedavi rejimi belirtilmiştir.

Yoğun bakım ihtiyacı olan ve *P. aeruginosa* risk faktörleri olmayan, yatan hastalarda,

- IDSA ve ESCMID kılavuzlarında; antipsödomonal olmayan β -laktamlar ile makrolid veya solunum florokinolonlarının kombine edilmesi önerilmektedir.

Yoğun bakım ihtiyacı ve *P. aeruginosa* risk faktörleri olan, yatan hastalarda,

- IDSA kılavuzunda; antipsödomonal etkili β -laktamlar ile makrolid veya solunum florokinolonlarının kombine tedavisi önerilmektedir.
- ESCMID kılavuzunda ise; antipsödomonal etkili β -laktamlar ile siprofloksasin kombinasyonu veya antipsödomonal etkili β -laktamlar ile makrolid ve aminoglikozitlerin kombinasyonu önerilmektedir.

TTD ve IDSA kılavuzlarında belirtilmiş olan tedavi rejimlerinde, makrolid tedavisine alternatif olarak doksisisiklin tedavisi önerilmektedir. TTD, sadece Grup 1b'ye dahil olan hastalar için doksisisiklin kullanımını önerirken, ESCMID kılavuzunda doksisisiklin alternatif tedavi yaklaşımında yer almamaktadır. IDSA kılavuzu ise yoğun bakım hastalarında yapılmış bir çalışma olmaması nedeniyle sadece yoğun bakım dışındaki hastalarda alternatif tedavide doksisisiklin yer alabileceğini vurgulamıştır. IDSA'ya göre doksisisiklinin verilme şartları şunlardır;

- Yoğun bakım ihtiyacı olmaması
- Makrolid kontrendikasyonu olması
- Florokinolon kontrendikasyonu olması

TTD, IDSA ve ESCMID kılavuzlarının önerileri doğrultusunda, ampirik tedavi yaklaşımlarında kılavuzlara uygunluk verilerinin toplanmasında kullanılan form EK-3'te yer almaktadır.

3.4. Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler için normal dağılıma sahip veriler için ortalama ve standart sapma, normal dağılıma sahip olmayan veriler için ise ortalama ve çeyrekler arası aralık kullanılmıştır. Alt gruplarda skorların değerlendirilmesi için T-test veya Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Ki-kare testi uygulanmıştır. Tüm istatistiksel testler çift yönlü olarak gerçekleştirilmiş, %95 güven aralığı uygulanmış ve istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,005$ olarak kabul edilmiştir. Tüm istatistiksel analizler için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc. Version 23.0, Chicago) yazılımı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya TKP tanısıyla takip ve tedavi edilen 423'ü (%56,3) retrospektif, 328'i (%43,7) ise prospektif olarak incelenen toplam 751 hasta dahil edilmiştir. Retrospektif dönemdeki hastalardan 203'ü (%27,0) 2018 yılında, 220'si (%29,3) ise 2019 yılında tedavi edilen hastalardır. Prospektif dönemde dahil edilen hastaların 205'i (%27,3) COVID-19 hastasıdır. Hastaların ortalama yaşı $68,9 \pm 16,15$ yıl ve %36,4'ü kadındır. En sık görülen komorbiditeler ise sırasıyla hipertansiyon (%51,5), koroner arter hastalığı (%33,6) ve malignitelerdir (%29,7) (Tablo 4.1). Hastalar ortalama $\pm$ standart sapma (ss) $3,1 \pm 1,76$ farklı komorbiditeye sahiptir. Ortalama beden kitle indeksi $26,3 \pm 7,26$ kg/m²'dir ve bu parametre açısından dönemler arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,492$).

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri

		Toplam (n=751)	Retrospektif dönem (n=423)	Prospektif dönem (n=328)	p değeri
Yaş, ortalama±standart sapma					
Yaş (yıl)		68,9±16,15	69,8±16,47	67,8±15,69	0,089
Cinsiyet, n (%)					
Erkek		478 (63,6)	261 (61,7)	217 (66,2)	0,208
Kadın		273 (36,4)	162 (38,3)	111 (33,8)	
Komorbiditeler, n (%)					
Hipertansiyon		387 (51,5)	227 (53,7)	160 (48,8)	0,184
Koroner arter hastalığı		252 (33,6)	146 (34,5)	106 (32,3)	0,527
Malignite		223 (29,7)	127 (30,0)	96 (29,3)	0,822
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı,		216 (28,8)	143 (33,8)	73 (22,3)	0,001
Diyabet		215 (28,6)	107 (25,3)	108 (32,9)	0,022
Nörolojik Hastalık		155 (20,6)	73 (17,3)	82 (25,0)	0,009
Konjestif kalp yetmezliği		146 (19,4)	93 (22,0)	53 (16,2)	0,045
Kronik böbrek hastalığı		103 (13,7)	67 (15,8)	36 (11,0)	0,055
Atriyal fibrilasyon		84 (11,2)	50 (11,8)	34 (10,4)	0,531
Bening prostat hiperplazisi		76 (10,1)	44 (10,4)	32 (9,8)	0,771
Romatolojik hastalıklar		57 (7,6)	40 (9,5)	17 (5,2)	0,040
Astım		50 (6,7)	33 (7,8)	17 (5,2)	0,201
Karaciğer yetmezliği		18 (2,4)	9 (2,1)	9 (2,7)	0,759
Kronik alkolizm		17 (2,3)	10 (2,4)	7 (2,1)	1,000
Bronşiektazi		13 (1,7)	7 (1,7)	6 (1,8)	1,000
Kistik fibrozis		5 (0,7)	1 (0,2)	4 (1,2)	0,174
Diğer özellikler, n (%)					
Sigara kullanımı	Var	339 (45,1)	226 (53,4)	113 (34,5)	<0,001
	Yok	285 (37,9)	159 (37,6)	126 (38,4)	
	Bilinmiyor	127 (16,9)	38 (9,0)	89 (27,1)	
İlaç alerji öyküsü	Var	88 (11,7)	64 (15,1)	24 (7,3)	0,001
	Yok	663 (88,3)	359 (84,9)	304 (92,7)	
	Bilinmiyor				
Son 1 yılda grip aşısı	Var	44 (5,9)	30 (7,1)	14 (4,3)	<0,001
	Yok	130 (17,3)	100 (23,6)	30 (9,1)	
	Bilinmiyor	577 (76,8)	293 (69,3)	284 (86,6)	
Pnömonokok aşısı	Var	48 (6,4)	37 (8,7)	11 (3,4)	<0,001
	Yok	118 (15,7)	87 (20,6)	31 (9,5)	
	Bilinmiyor	585 (77,9)	299 (70,7)	286 (87,2)	

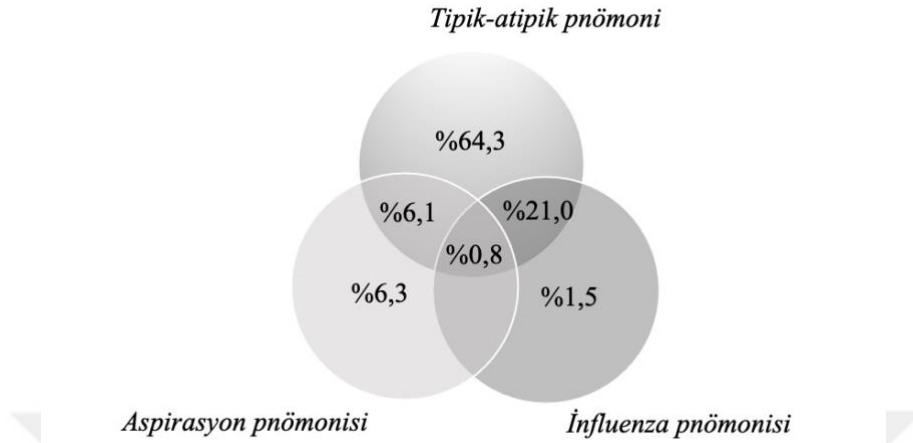
CURB-65 indeksine göre hastaların %32,2'si (n=242), PSI indeksine göre ise hastaların %18,1'i (n=136) yatış kriterlerini sağlamadığı halde hastanede yatarak tedavi almıştır (Tablo 4.2). Yatarak tedavi alan hastalardan CURB-65'e göre %21,3'ü (n=160) servis hastası, %46,6'sı (n=350) yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarken; PSI indeksine göre %31,7'si (n=238) servis hastası, %50,2'si (n=377) ise yoğun bakım ünitesinde takip edilmesi gereken hastalardır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların (n=751) %40,2'si servislerde (%31,8'i medikal servis, %8,4'ü COVID servisi), %37,3'ü yoğun bakım ünitelerinde (%22,5'i medikal yoğun bakım ünitesi, %14,8'i COVID yoğun bakım ünitesi) ve %22,5'i ise acil serviste takip edilmiştir. Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastaların (n=280) %95,0'inde PSI indeksi sonucuna göre ve %86,1'inde ise CURB-65 indeksi sonucuna göre yoğun bakım ünitesinde takip önerilmektedir.

Tablo 4.2. Hastane yatış değerlendirme kriterleri

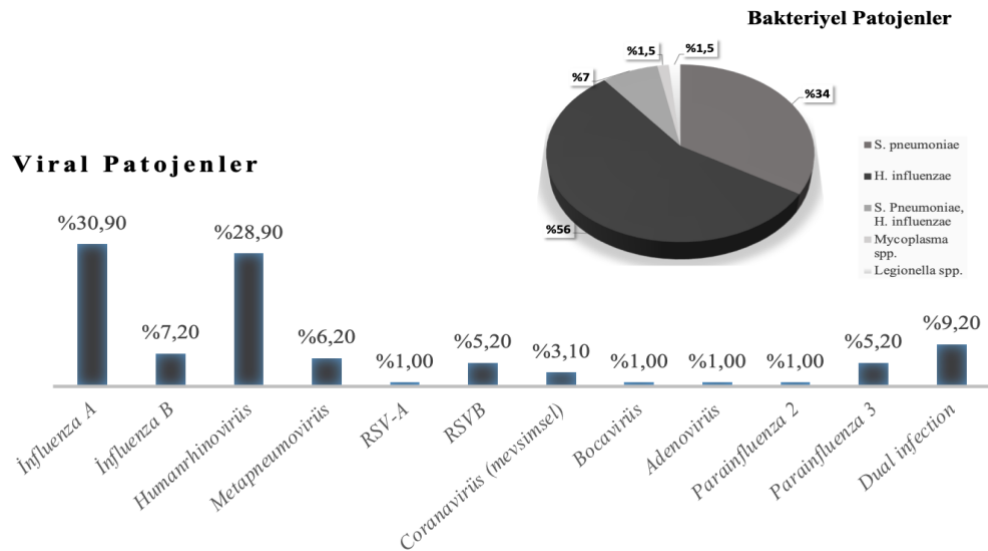
	Toplam (n=751)	Retrospektif dönem (n=423)	Prospektif dönem (n=328)	p değeri
CURB-65 sınıflama, n (%)				
0-1	242 (32,2)	155 (36,6)	87 (26,5)	0,001
2	159 (21,2)	96 (22,7)	63 (19,2)	
3-5	350 (46,6)	172 (40,7)	178 (54,3)	
PSI sınıflama, n (%)				
I-II	66 (8,8)	38 (9,0)	28 (8,5)	0,003
III	70 (9,3)	39 (9,2)	31 (9,5)	
IV	251 (33,4)	161 (38,1)	90 (27,4)	
V	364 (48,5)	185 (43,7)	179 (54,6)	

TKP tanısıyla tedavi alan hastalar; en çok tipik-atipik pnömoni (%64,3), endikasyonu ile takip edilmiştir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. TKP tanısı ile gelen hastaların endikasyona göre dağılımı

Toplam 751 hastanın 68'inde bakteriyel patojen, 97'sinde ise viral patojen saptanmıştır. En sık saptanan bakteriyel etkenler *H. influenzae* (n=38, %55,9) ve *S. pneumoniae* (%33,8)'dir. En sık saptanan viral patojenler ise *İnfluenza A* (%30,9) ve *B* (%7,2)'dir (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Viral (n=97) ve bakteriyel patojenlerin dağılımı (n=68)

Antibakteriyel tedavi verilen 744 hastanın %70,8'inde tedavi ampirik olarak, %29,1'inde ise hedefli olarak tamamlanmıştır. Bu hastaların (n=744) %20,3'ünde eskalasyon, %12,5'inde de-eskalasyon yapılmıştır. Antiviral tedavi uygulanan 177 hastanın %78'inde ampirik ve %22'sinde hedefli olarak tedaviye devam edilmiştir. Tedavinin sonlandırılma nedenleri çoğunlukla tedavinin tamamlanması (%63,9) ve uygun oral ilaç ile taburculuk (%16,2) olmuştur (Tablo 4.3). Prospektif dönemde oral tedaviye geçiş oranı anlamlı ölçüde artmıştır ($p<0,001$). Kılavuzların önerilerine göre hastaların %49,3'ü (n=370) oral tedaviye geçiş şartlarını sağlamamaktadır. Retrospektif dönemde 115 hastada (%27,2) ve prospektif dönemde ise 56 hastada (%17,1) oral tedaviye geçiş şartlarını sağlamasına rağmen parenteral tedaviye devam edilmiştir ($p<0,001$).

Tablo 4.3. Tedavi ile ilgili parametrelerin dönemler arası değişiminin değerlendirilmesi

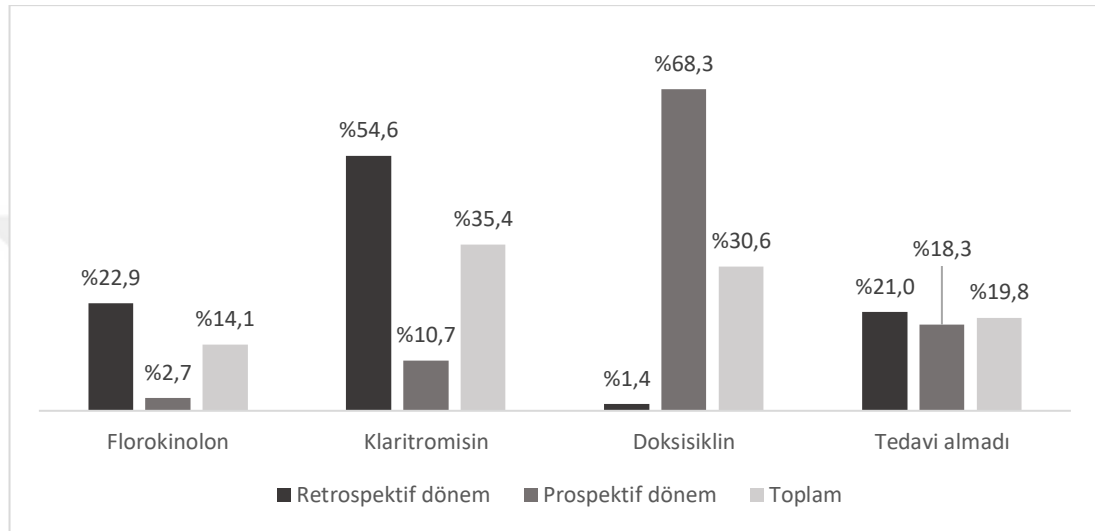
		Toplam n (%)	Retrospektif dönem n (%)	Prospektif dönem n (%)	p değeri
Tedavi kesilme nedenleri					
Tedavi tamamlama		480 (63,9)	300 (70,9)	180 (54,9)	<0,001
Hastane kaynaklı enfeksiyon nedeniyle tedavi değişikliği		70 (9,3)	35 (8,3)	35 (10,7)	
Taburcu (oral tedavi ile)		122 (16,2)	71 (16,8)	51 (15,5)	
Sevk		25 (3,3)	2 (0,5)	23 (7,0)	
Ölüm		35 (4,7)	9 (2,1)	26 (7,9)	
Antibakteriyel tedavi tamamlama türü (n=744)					
Ampirik tedavi		527 (70,8)	294 (70,7)	233 (71,0)	0,914
Hedefli tedavi		217 (29,2)	122 (29,3)	95 (29,0)	
Antiviral tedavi tamamlama türü (n=177)					
Ampirik tedavi		138 (78,0)	116 (76,3)	22 (88,0)	0,297
Hedefli tedavi		39 (22,0)	36 (23,7)	3 (12,0)	
Diğer (n=751)					
Eskalasyon		151 (20,1)	80 (18,9)	71 (21,6)	0,354
De-eskalasyon		93 (12,4)	47 (11,1)	46 (14,0)	0,229
Parenteral tedaviden oral tedaviye geçiş	Var	126 (16,8)	70 (16,5)	56 (17,1)	<0,001
	Yok	545 (72,6)	291 (68,8)	254 (77,4)	
	Parenteral tedavi almayan hastalar	80 (10,7)	62 (14,7)	18 (5,5)	
Hastane kaynaklı enfeksiyon gelişmesi	Var	177 (23,6)	82 (19,4)	95 (29,0)	0,002
	Yok	574 (76,4)	341 (80,6)	233 (71,0)	

Kan kültür sonuçları dönemler arasında benzer olmasına rağmen, prospektif dönemde balgam kültüründe üremesi olan daha az sayıda hasta olduğu saptanmıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hastaların kültür sonuçlarının karşılaştırılması

Balgam kültürü				
	Üreme var	Üreme yok	İzlem yok	p değeri
Retrospektif dönem (n=423)	55 (13,0)	97 (22,9)	271 (64,1)	<0,001
Prospektif dönem (n=328)	10 (3,0)	21 (6,4)	297 (90,5)	
Toplam	65 (8,7)	118 (15,7)	568 (75,6)	
Derin trakeal aspirasyon kültürü				
	Üreme var	Üreme yok	İzlem yok	p değeri
Retrospektif dönem (n=423)	4 (0,9)	17 (4,0)	402 (95,0)	0,025
Prospektif dönem (n=328)	8 (2,4)	25 (7,6)	295 (89,9)	
Toplam	12 (1,6)	42 (5,6)	697 (92,8)	
Kan kültürü				
	Üreme var	Üreme yok	İzlem yok	p değeri
Retrospektif dönem (n=423)	21 (5,0)	315 (74,5)	87 (20,6)	0,651
Prospektif dönem (n=328)	21 (6,4)	237 (72,3)	70 (21,3)	
Toplam	42 (5,6)	552 (73,5)	157 (20,9)	
Plevral sıvı kültürü				
	Üreme var	Üreme yok	İzlem yok	p değeri
Retrospektif dönem (n=423)	2 (0,5)	14 (3,3)	407 (96,2)	0,061
Prospektif dönem (n=328)	1 (0,3)	8 (2,4)	319 (97,2)	
Toplam	3 (0,4)	22 (2,9)	726 (96,7)	

751 hastadan 602'si (%80,2) atipik pnömoni tedavisi almıştır. Atipik pnömoni tanısı alan hastalarda tedavi tercihi dönemler arasında anlamlı ölçüde farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Prospektif dönemde ($n=268$) retrospektif döneme kıyasla, florokinolon (%22,9'a karşı %2,7) ve klaritromisin (%54,2'ye karşı %10,7) kullanımı azalırken, doksisisiklin (%1,4'e karşı %68,3) daha çok tercih edilen ajan olmuştur (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Atipik pnömoni tedavisinde tercih edilen ilaçların dağılımı ($n=751$)

Oral tedavide amoksisilin-klavulonat kullanımı dönemler arası benzerken, sefuroksim aksetil kullanımı prospektif dönemde artmıştır. Piperasilin-tazobaktam ve meropenem tedavileri prospektif dönemde daha çok tercih edilmiştir. Oseltamivir kullanımı ise prospektif dönemde azalmıştır (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. TKP tedavisinde tercih edilen ilaçların dağılımı

İlaç İsmi	Toplam (n=751), n (%)	Retrospektif dönem (n=423), n (%)	Prospektif dönem (n=328), n (%)	p değeri
Florokinolonlar				
Siprofloksasin	9 (1,2)	7 (1,7)	2 (0,6)	0,312
Levofloksasin	37 (4,9)	30 (7,1)	7 (2,1)	0,003
Moksifloksasin	79 (10,5)	73 (17,3)	6 (1,8)	<0,001
Gemifloksasin	10 (1,3)	10 (2,4)	0 (0,0)	0,003
Makrolidler				
Klaritromisin	277 (36,9)	238 (56,3)	39 (11,9)	<0,001
Azitromisin	4 (0,5)	2 (0,5)	2 (0,6)	1,000
β-laktamlar				
Sefiksim	3 (0,4)	2 (0,5)	1 (0,3)	1,000
Sefuroksim	19 (2,5)	5 (1,2)	14 (4,3)	0,009
Seftriakson	165 (22,0)	57 (13,5)	108 (32,9)	<0,001
Sulperazon	11 (1,5)	11 (2,6)	0 (0,0)	0,003
Seftazidim	9 (1,2)	7 (1,7)	2 (0,6)	0,312
Sefepim	20 (2,7)	17 (4,0)	3 (0,9)	0,010
Amoksisilin	1 (0,1)	1 (0,2)	0 (0,0)	1,000
Amoksisilin-klavulonat	68 (9,1)	39 (9,2)	29 (8,8)	0,858
Ampisilin-sulbaktam	240 (32,0)	162 (38,3)	78 (23,8)	<0,001
Piperasilin-tazobaktam	246 (32,8)	113 (26,7)	133 (40,5)	<0,001
Ertapenem	6 (0,8)	5 (1,2)	1 (0,3)	0,239
Meropenem	122 (16,2)	50 (11,8)	72 (22,0)	<0,001
Diğer				
Doksisiklin	245 (32,6)	14 (3,3)	231 (70,4)	<0,001
Klindamisin	19 (2,5)	5 (1,2)	14 (4,3)	0,009
Tigesiklin	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0,437
Oseltamivir	185 (24,6)	155 (36,6)	30 (9,1)	<0,001
İlaç-İlaç Etkileşimleri, ortalama±standart sapma				
Toplam	3,0±2,80	3,7±3,11	2,0±1,93	<0,001
Major	0,8±1,20	1,2±1,35	0,2±0,63	<0,001
Moderate	1,6±1,53	1,8±1,68	1,3±1,26	<0,001
Minör	0,6±0,89	0,8±0,97	0,4±0,74	<0,001

Prospektif dönemde solunum yolu bakteriyel polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) takibi ve PCR sonucuna göre atipik tedavi kesilme oranı artmış, ayrıca tipik ve atipik pnömoni tedavi süreleri kısalmıştır (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Solunum yolu viral ve bakteriyel PCR takibi ve tedavi sürelerinin değerlendirilmesi

		Toplam (n=751)	Retrospektif dönem (n=423)	Prospektif dönem (n=328)	p değeri
Solunum Yolu Viral PCR, n (%)					
Solunum yolu viral PCR takibi (n=751)	Var	477 (63,5)	239 (56,5)	238 (72,6)	<0,001
	Yok	274 (36,5)	184 (43,5)	90 (27,4)	
Viral PCR pozitifliği (n=477)	Var	96 (20,1)	86 (36,0)	10 (4,2)	<0,001
	Yok	381 (79,9)	153 (64,0)	228 (95,8)	
Solunum Yolu Bakteriyel PCR, n (%)					
Solunum yolu bakteriyel PCR takibi (n=751)	Var	451 (60,1)	223 (52,7)	228 (69,5)	<0,001
	Yok	300 (39,9)	200 (47,3)	100 (30,5)	
Bakteriyel PCR pozitifliği (n=451)	Var	67 (14,9)	34 (15,2)	33 (14,5)	0,818
	Yok	384 (85,1)	189 (84,8)	195 (85,5)	
İdrarda <i>Legionella</i> antijen pozitifliği (n=751)	Var	2 (0,3)	1 (0,2)	1 (0,3)	0,250
	Yok	95 (12,6)	61 (14,4)	34 (10,4)	
	İzlem yok	654 (87,1)	361 (85,3)	293 (89,3)	
Atipik Tedavi Kesilme Durumu, n (%)					
Negatif PCR	Tedavi kesildi	213 (28,4)	36 (8,5)	177 (54,0)	<0,001
	Tedavi kesilmedi	163 (21,7)	153 (36,2)	10 (3,0)	
Pozitif PCR	Tedavi kesilmedi	3 (0,4)	2 (0,5)	1 (0,3)	
İzlem yok		232 (30,9)	147 (34,8)	85 (25,9)	
Tedavi Süreleri, ortalama±standart sapma					
Tipik pnömoni tedavi süresi (gün)		9,0±3,24	9,8±3,10	8,1±3,17	<0,001
Atipik pnömoni tedavi süresi (gün)		7,4±3,65	8,5±3,69	6,0±3,06	<0,001

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Akut faz reaktanı olarak prokalsitonin (PCT) takibi prospektif dönemde artarken, C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) takibi retrospektif dönemde daha yüksektir. Prospektif dönemde radyolojik tanı testlerinden bilgisayarlı tomografi daha çok tercih edilen görüntüleme testi olmuştur (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Hastalık ciddiyeti, risk faktörleri ve tanısal testlerin incelenmesi

	Toplam (n=751), n (%)	Retrospektif dönem (n=423), n (%)	Prospektif dönem (n=328), n (%)	p değeri
Hastalığın Ciddiyeti				
Hafif seyirli pnömoni	359 (47,8)	226 (53,4)	133 (40,5)	<0,001
Ağır seyirli pnömoni	392 (52,2)	197 (46,6)	195 (59,5)	
Pnömoni Risk Faktörleri				
≥65 yaş	482 (64,2)	277 (65,5)	205 (62,5)	0,398
Komorbidite varlığı	716 (95,3)	409 (96,7)	307 (93,6)	0,069
Bakımevinde yaşamak	24 (3,2)	7 (1,7)	17 (5,2)	0,011
İmmüsupresif tedavi	190 (25,3)	122 (28,8)	68 (20,7)	0,011
Kortikosteroid tedavisi (>10 mg prednizolon/gün)	54 (7,2)	38 (9,0)	16 (4,9)	0,044
Malnütrisyon	35 (4,7)	17 (4,0)	18 (5,5)	0,346
Aspirasyon şüphesi	109 (14,5)	43 (10,2)	66 (20,1)	<0,001
Son 1 yılda pnömoni tanısıyla hastane yatış öyküsü	169 (22,5)	110 (26,0)	59 (18,0)	0,009
Pnömoni risk faktörlerinin varlığı	669 (89,1)	397 (93,9)	272 (82,9)	<0,001
Fiziksel İnceleme				
Konfüzyon	80 (10,7)	20 (4,7)	60 (18,3)	<0,001
Solunum sayısı ≥ 30/dk	365 (48,6)	192 (45,4)	173 (52,7)	0,046
Sistolik kan basıncı <90 mmHg veya diastolik kan basıncı ≤60 mmHg	156 (20,8)	78 (18,4)	78 (23,8)	0,074
Radyolojik Görüntüleme				
Akciğer grafisi	623 (83,0)	420 (99,3)	203 (61,9)	<0,001
Bilgisayarlı tomografi	589 (78,4)	266 (62,9)	323 (98,5)	<0,001
Laboratuvar testleri				
Prokalsitonin takibi	456 (60,7)	186 (44,0)	270 (82,3)	<0,001
CRP takibi	680 (90,5)	405 (95,7)	275 (83,8)	<0,001
ESH takibi	580 (77,2)	351 (83,0)	229 (69,8)	<0,001
Kan gazı takibi	641 (85,4)	345 (81,6)	296 (90,2)	0,001
Oksijen saturasyon takibi	735 (97,9)	410 (96,9)	325 (99,1)	0,076

PCT: Prokalsitonin; CRP: C-Reaktif Protein; ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

Prospektif dönemde, tedavi sonunda akut faz reaktanlarında yükseklik, oksijen ihtiyacı ve lökositozu devam eden hasta sayısının daha yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Tedavi sürecinde biyobelirteçlerin ve klinik yanıtın değerlendirilmesi

		Toplam (n=751), n (%)	Retrospektif dönem (n=423), n (%)	Prospektif dönem (n=328), n (%)	p değeri
Tedavi başlangıç laboratuvar izlemi					
PCT	<0,1 ng/mL	189 (25,2)	85 (20,1)	104 (31,7)	<0,001
	>0,1 ng/mL	378 (50,3)	159 (37,6)	219 (66,8)	
	İzlem yok	184 (24,5)	179 (42,3)	5 (1,5)	
CRP	<0,8 mg/dL	703 (93,6)	393 (92,9)	310 (94,5)	0,114
	>0,8 mg/dL	35 (4,7)	19 (4,5)	16 (4,9)	
	İzlem yok	13 (1,7)	11 (2,6)	2 (0,6)	
Lökosit	4,1-11,2 x10 ³ /μL	366 (48,7)	203 (48,0)	163 (49,7)	0,353
	<4,1 x10 ³ /μL	61 (8,1)	30 (7,1)	31 (9,5)	
	>11,2 x10 ³ /μL	324 (43,1)	190 (44,9)	134 (40,9)	
Tedavi sonunda laboratuvar izlemi					
PCT	<0,1 ng/mL	201 (26,8)	95 (22,5)	106 (32,3)	<0,001
	>0,1 ng/mL	217 (28,9)	66 (15,6)	151 (46,0)	
	İzlem yok	333 (44,3)	262 (61,9)	71 (21,6)	
CRP	<0,8 mg/dL	131 (17,4)	98 (23,2)	33 (10,1)	<0,001
	>0,8 mg/dL	574 (76,4)	305 (72,1)	269 (82,0)	
	İzlem yok	46 (6,1)	20 (4,7)	26 (7,9)	
Lökosit	4,1-11,2 x10 ³ /μL	550 (73,2)	328 (77,5)	222 (67,7)	0,001
	<4,1 x10 ³ /μL	34 (4,5)	22 (5,2)	12 (3,7)	
	>11,2 x10 ³ /μL	167 (22,2)	73 (17,3)	94 (28,7)	
Tedavi sonunda hastanın ateş ve oksijen ihtiyacı durumu					
Ateş	<38 ⁰ C	404 (53,8)	229 (54,1)	175 (53,4)	0,089
	>38 ⁰ C	121 (16,1)	58 (13,7)	63 (19,2)	
	Gelişmedi	226 (30,1)	136 (32,2)	90 (27,4)	
Oksijen İhtiyacı	SO ₂ >90 mmHg	366 (48,7)	221 (52,2)	145 (44,2)	0,009
	SO ₂ <90 mmHg	218 (29,0)	104 (24,6)	114 (34,8)	
	Gelişmedi	167 (22,2)	98 (23,2)	69 (21,0)	

PCT: Prokalsitonin; CRP: C-reaktif protein

TTD, IDSA ve ESCMID kılavuzlarına göre *P. aeruginosa* risk faktörleri prospektif dönemde anlamlı ölçüde azalmıştır (Tablo 4.9). Hastaların %51,1'ine (n=384) ampirik olarak antipsödomonal tedavi başlanmıştır. Prospektif dönemde antipsödomonal tedavi uygulanan hasta sayısı anlamlı ölçüde artmıştır (sırasıyla %57,0 ve %46,6; p=0,005). Antipsödomonal tedavi verilen hastaların (n=384) %70,8'inde ESCMID kılavuzunda ve %40,9'unda ise TTD ile IDSA kılavuzlarında belirtilen *P. aeruginosa* risk faktörleri bulunmamaktadır.

Tablo 4.9. TTD, IDSA ve ESCMID kılavuzlarına göre hastalarda *P. aeruginosa* risk faktörlerinin değerlendirilmesi

<i>P. aeruginosa</i> risk faktörleri		Toplam (n=751), n (%)	Retrospektif dönem (n=423), n (%)	Prospektif dönem (n=328), n (%)	p değeri
ESCMID'e göre	Var	142 (18,9)	94 (22,2)	48 (14,6)	0,008
	Yok	609 (81,1)	329 (77,8)	280 (85,4)	
TTD ve ATS/IDSA'ya göre	Var	335 (44,6)	211 (49,9)	124 (37,8)	0,001
	Yok	416 (55,4)	212 (50,1)	204 (62,2)	

Kılavuzlara göre, balgam kültür takibinde prospektif dönemde uygunluk azalırken, kan kültürü takibi için uygunluk dönemler arası benzerlik göstermiştir (Tablo 4.10, 4.11 ve 4.12). Aspirasyon ve influenza pnömonileri dışında TKP ile takip edilen hastaların (n=697) ampirik tedavilerinin %36,3'ü ESCMID kılavuzuna, %34,0'ı IDSA kılavuzuna ve %26,4'ü TTD kılavuzuna uygun olarak değerlendirilmiştir. Tedavilerin kılavuzlara uygunluğu prospektif dönemde belirgin olarak azalmıştır. IDSA kılavuzuna göre prospektif dönemde (n=328) tedavi uygunluğunun azalma nedenleri; klaritromisin ve florokinolon kontrendikasyonu olmamasına rağmen doksisisiklin kullanımı (%55,8), uygun olmayan β -laktam grubu ajan tercih edilmesi (%26,2) ve kombine tedavi verilmemesi (%9,5) olmuştur.

Tablo 4.10. TKP tanı ve tedavilerinin TTD kılavuzuna uygunluğunun değerlendirilmesi

Öneri	Kılavuzlara uygunluk;	Toplam n (%)	Retrospektif dönem n (%)	Prospektif dönem n (%)	p değeri
Akciğer grafisi var mı? (n=751)	Uygun	623 (83,0)	420 (99,3)	203 (61,9)	<0,001
	Uygun değil	128 (17,0)	3 (0,7)	125 (38,1)	
Balgam kültürü ve gram boyama var mı? (n=751)	Uygun	228 (30,4)	166 (39,2)	62 (18,9)	<0,001
	Uygun değil	523 (69,6)	257 (60,8)	266 (81,1)	
Kan kültürü ve gram boyama var mı? (n=751)	Uygun	594 (79,1)	336 (79,4)	258 (78,7)	0,796
	Uygun değil	157 (20,9)	87 (20,6)	70 (21,3)	
İdrarda <i>Legionella</i> antijeni bakıldı mı? (n=751)	Uygun	373 (49,7)	225 (53,2)	148 (45,1)	0,028
	Uygun değil	378 (50,3)	198 (46,8)	180 (54,9)	
*TKP için uygun ampirik tedavi başlandı mı? (n=694)	Uygun	183 (26,4)	158 (39,7)	25 (8,4)	<0,001
	Uygun değil	511 (73,6)	240 (60,3)	271 (91,6)	
Aspirasyon pnömonisi için uygun ampirik tedavi başlandı mı? (n=45)	Uygun	42 (93,3)	18 (100)	24 (88,9)	0,264
	Uygun değil	3 (6,7)	0 (0)	3 (11,1)	
Mümkün olduğunda iv-oral geçişi sağlandı mı? (n=703)	Uygun	501 (71,3)	247 (63,3)	254 (81,2)	<0,001
	Uygun değil	202 (28,7)	143 (36,7)	59 (18,8)	
Tipik etkenlerin tedavi süresi uygun mu? (n=681)	Uygun	387 (56,8)	228 (57,7)	159 (55,6)	0,580
	Uygun değil	294 (43,2)	167 (42,3)	127 (44,4)	

* aspirasyon ve influenza pnömonileri hariç, TKP olgularının kılavuzlara uygunluğunu göstermektedir.

Tablo 4.11. TKP tanı ve tedavilerinin ATS/IDSA kılavuzuna uygunluğunun değerlendirilmesi

Öneri	Kılavuzlara uygunluk;	Toplam n (%)	Retrospektif dönem n (%)	Prospektif dönem n (%)	p değeri
Balgam kültürü ve gram boyama var mı? (n=751)	Uygun	351 (46,7)	210 (49,6)	141 (43,0)	0,070
	Uygun değil	400 (53,3)	213 (50,4)	187 (57,0)	
Kan kültürü ve gram boyama var mı? (n=751)	Uygun	500 (66,6)	275 (65,0)	225 (68,6)	0,302
	Uygun değil	251 (33,4)	148 (35,0)	103 (31,4)	
İdrarda <i>Legionella</i> antijeni bakıldı mı? (n=751)	Uygun	400 (53,3)	240 (56,7)	160 (48,8)	0,030
	Uygun değil	351 (46,7)	183 (43,3)	168 (51,2)	
Salgın döneminde solunum yolu viral panel takibi yapıldı mı? (n=751)	Uygun	444 (59,1)	250 (59,1)	194 (59,1)	0,990
	Uygun değil	307 (40,9)	173 (40,9)	250 (59,1)	
Tanı kriteri olarak başlangıçta PCT takibi yapıldı mı? (n=751)	Uygun	183 (24,4)	178 (42,1)	5 (1,5)	<0,001
	Uygun değil	568 (75,6)	245 (57,9)	323 (98,5)	
*Yoğun bakım ihtiyacı ve <i>P. aeruginosa</i> risk faktörü olmayan hastalarda ampirik tedavi uygun mu? (n=186)	Uygun	105 (56,5)	78 (75)	27 (32,9)	<0,001
	Uygun değil	81 (43,5)	26 (25)	55 (67,1)	
*Yoğun bakım ihtiyacı olan; <i>P. aeruginosa</i> risk faktörü olmayan hastalarda ampirik tedavi uygun mu? (n=188)	Uygun	50 (26,6)	44 (49,4)	6 (6,1)	<0,001
	Uygun değil	138 (73,4)	45 (50,6)	93 (93,9)	
*Yoğun bakım ihtiyacı olmayan, <i>P. aeruginosa</i> risk faktörü olan hastalarda ampirik tedavi uygun mu? (n=144)	Uygun	30 (20,8)	23 (21,9)	7 (17,9)	0,603
	Uygun değil	114 (79,2)	82 (78,1)	32 (82,1)	
*Yoğun bakım ihtiyacı ve <i>P. aeruginosa</i> risk faktörü olan hastalarda ampirik tedavi uygun mu? (n=176)	Uygun	51 (29,0)	43 (43,0)	8 (10,5)	<0,001
	Uygun değil	125 (71,0)	57 (57,0)	68 (89,5)	
*TKP için uygun ampirik tedavi başlandı mı? (n=694)	Uygun	236 (34,0)	188 (47,2)	48 (16,2)	<0,001
	Uygun değil	458 (66,0)	210 (52,8)	248 (83,8)	
<i>İnfluenza</i> pozitif hastalar antiviral tedavi aldı mı? (n=51)	Uygun	47 (92,2)	41 (93,2)	6 (85,7)	0,457
	Uygun değil	4 (7,8)	3 (6,8)	1 (14,3)	
Tedavi süresi uygun mu? (n=693)	Uygun	647 (93,2)	388 (97,5)	259 (87,8)	<0,001
	Uygun değil	46 (6,8)	10 (2,5)	36 (12,2)	

PCT: Prokalsitonin; * aspirasyon ve influenza pnömonileri hariç, TKP olgularının kılavuzlara uygunluğunu göstermektedir.

Tablo 4.12. TKP tanı ve tedavilerinin ESCMID kılavuzuna uygunluğunun değerlendirilmesi

Öneri	Kılavuzlara uygunluk;	Toplam n (%)	Retrospektif dönem n (%)	Prospektif dönem n (%)	p değeri
2 set kan kültürü var mı? (n=751)	Uygun	32 (4,3)	9 (2,1)	23 (7,0)	0,002
	Uygun değil	719 (95,7)	414 (97,9)	305 (93,0)	
Balgam kültürü ve gram boyama var mı? (n=751)	Uygun	228 (30,4)	166 (39,2)	62 (18,9)	<0,001
	Uygun değil	523 (69,6)	257 (60,8)	266 (81,1)	
İdrarda <i>Legionella</i> antijeni bakıldı mı? (n=751)	Uygun	400 (53,3)	240 (56,7)	160 (48,8)	0,030
	Uygun değil	351 (46,7)	183 (43,3)	168 (51,2)	
*Yoğun bakım ihtiyacı olmayan, yatan hastalarda ampirik tedavi uygun mu? (n=330)	Uygun	172 (52,1)	152 (72,0)	20 (16,8)	<0,001
	Uygun değil	158 (47,9)	59 (28,0)	99 (83,2)	
*Yoğun bakım ihtiyacı olan; <i>P. aeruginosa</i> risk faktörü olmayan hastalarda ampirik tedavi uygun mu? (n=237)	Uygun	79 (33,3)	70 (63,6)	9 (7,1)	<0,001
	Uygun değil	158 (66,7)	40 (36,4)	118 (92,9)	
*Yoğun bakım ihtiyacı ve <i>P. aeruginosa</i> risk faktörü olan hastalarda ampirik tedavi uygun mu? (n=127)	Uygun	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (2,0)	0,394
	Uygun değil	126 (99,2)	77 (100,0)	49 (98,0)	
*TKP için uygun ampirik tedavi başlandı mı? (n=694)	Uygun	252 (36,3)	222 (55,8)	30 (10,1)	<0,001
	Uygun değil	442 (63,7)	176 (44,2)	266 (89,9)	
Tedavi süresi uygun mu? (n=693)	Uygun	277 (40,0)	127 (31,9)	150 (50,8)	<0,001
	Uygun değil	416 (60,0)	271 (68,1)	145 (49,2)	
Aspirasyon pnömonisi olan hastalarda ampirik tedavi kılavuzlara uygun mu? (n=45)	Uygun	42 (93,3)	18 (100)	24 (88,9)	0,264
	Uygun değil	3 (6,7)	0 (0,0)	3 (11,1)	

* aspirasyon ve influenza pnömonileri hariç, TKP olgularının kılavuzlara uygunluğunu göstermektedir.

Klinik eczacı önerileri ile lokal kılavuza uygunluğun 2020 yılında 2019 yılına göre anlamlı ölçüde artması sağlanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Ampirik tedavide lokal kılavuza uygunluğun dönemler arası değerlendirilmesi

Yıl	Uygun tedavi alan hasta sayısı n (%)	Uygun tedavi almayan hasta sayısı n (%)	p değeri
2018 (n=187)	38 (20,3)	149 (79,7)	
2019 (n=211)	47 (22,3)	121 (40,9)	<0,001
2020 (n=296)	121 (40,9)	175 (59,1)	

Prospektif dönemde hastaların %86,2'sine öneri yapılmıştır. Yapılan 603 önerinin 578'i kabul edilmiştir. En sık yapılan öneri %95,8 kabul oranı ile tedavinin kesilmesi olmuştur (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Klinik eczacı önerileri ve kabul edilme oranları

Önerilerin sınıflandırılması	Klinik Eczacı Önerileri	
	Yapılan öneriler (n=603), n (%)	Kabul edilen öneriler (n=578), n (%)
Tedaviye başlanması	4 (0,7)	4 (100)
Tedavinin kesilmesi	190 (31,5)	182 (95,8)
İlaç seçimi	20 (3,3)	19 (95,0)
De-eskalasyon	6 (1,0)	3 (50,0)
Labartuvar testlerinin takibi	15 (2,5)	7 (46,7)
Yükleme doz seçimi	60 (10,0)	60 (100)
Doz artırılması	49 (8,1)	48 (98,0)
Doz azaltılması	105 (17,4)	105 (100)
Uygulama yolu	49 (8,1)	47 (95,9)
Yan etkiler	12 (2,0)	12 (100)
İlaç-ilaç etkileşimleri	93 (15,4)	91 (97,8)

Ortanca (minimum – maksimum) hastanede yatış süresi, retrospektif dönemde 12 (2-396) gün ve prospektif dönemde ise 11 (2-403) gündür ($p=0,077$). Otuz günlük mortalite retrospektif döneme kıyasla, prospektif dönemde anlamlı ölçüde yüksektir (sırasıyla %7,6 ve %20,7; $p<0,001$). COVID-19 hastaları dışlanarak analiz tekrarlandığında retrospektif dönem ve prospektif dönem 30-günlük mortalite açısından benzer bulunmuştur (sırasıyla %7,6 ve %11,4, $p=0,247$).

Kılavuzlara uygunluğun azalması ile 30 günlük mortalite oranı anlamlı ölçüde artmıştır (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Kılavuzlara uygunluğun, 30 günlük mortalite oranı ve uzun yatış süresi üzerine etkisinin incelenmesi

Kılavuzlara uygunluk (n=694)		30 günlük mortalite oranı, n (%)	p değeri	Uzun yatış süresi (>9 gün), n (%)	p değeri
TTD kılavuzu	Uygun	10 (10.6)	<0,001	86 (21.3)	<0,001
	Uygun değil	84 (89.4)		317 (78.7)	
ATS/IDSA kılavuzu	Uygun	22 (23.4)	0,020	122 (30.3)	0,015
	Uygun değil	72 (76.6)		281 (69.7)	
ESCMID kılavuzu	Uygun	18 (19.1)	<0,001	123 (30.5)	<0,001
	Uygun değil	76 (80.9)		280 (69.5)	
Lokal kılavuz	Uygun	42 (44.7)	0,001	130 (32.3)	0,092
	Uygun değil	52 (55.3)		273 (67.7)	

Kılavuzlara uygunluk, yoğun bakım ünitelerinde takip edilen ağır seyirli hastalarda önemli ölçüde azalmıştır (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Hastalığın seyri ve ampirik tedavinin kılavuzlara uygunluğu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Kılavuza uygunluk		Hafif seyirli hasta (n=328), n (%)	Ağır seyirli hasta (n=366), n (%)	p değeri
TTD kılavuzu	Uygun	106 (32,3)	77 (21,0)	0,001
	Uygun değil	222 (67,7)	289 (79,0)	
ATS/IDSA kılavuzu	Uygun	135 (41,2)	101 (27,6)	<0,001
	Uygun değil	193 (58,8)	265 (72,4)	
ESCMID kılavuzu	Uygun	172 (52,4)	80 (21,9)	<0,001
	Uygun değil	156 (47,6)	286 (78,1)	
Lokal kılavuz	Uygun	73 (22,3)	133 (36,3)	<0,001
	Uygun değil	255 (77,7)	233 (63,7)	

5. TARTIŞMA

Enfeksiyon hastalıklarında antimikrobiyal ilaçların yönetimindeki gelişmelere rağmen, TKP özellikle yaşlı hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Son yıllarda, pnömoni yönetimini iyileştirmek amacıyla farklı ülkeler tarafından çok çeşitli tanı ve tedavi kılavuzları yayınlanmıştır. Kılavuzlar, hastalığın ciddiyet kriterleri, tanı testleri ve ampirik antibiyotik tedavisi gibi pnömoni yönetimini farklı yönleriyle ele almaktadır. Bu çalışmada da TKP tanı ve tedavisinin ATS/IDSA, ESCMID ve TTD tarafından yayınlanmış olan kılavuzlara ve Hacettepe Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları tarafından hazırlanmış olan lokal kılavuza uygunluğunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca bu çalışma, klinik eczacı tarafından farklı TKP tanı ve tedavisi alan hastaları kılavuzlara uygunluk açısından değerlendirmesi ve kılavuzları karşılaştıran ilk çalışma olması nedeniyle önem taşımaktadır.

Bu çalışmada mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olan TKP’de kılavuza uygun tedavi verilmesiyle 30 günlük mortalite oranının daha düşük olduğu bulunmuştur. Kılavuza uygun tedavi verilmesi ile birlikte uzun yatış süresine (>9 gün) sahip hasta sayısı anlamlı ölçüde azalmıştır. Fakat genel olarak, hastanemizde kılavuzlara uyum oranı düşüktür. Özellikle ağır seyirli hastalarda, hafif seyirli hastalara göre kılavuzlara uygunluğun daha az olduğu bulunmuştur. Lokal kılavuzun yayınlanmasıyla birlikte prospektif dönemde florokinolonların kullanımı belirgin olarak azalmıştır. Ayrıca lokal kılavuzun tavsiyeleri ve klinik eczacı önerileri ile aspirasyon pnömonisi olmayan hastalarda ampisilin-sulbaktam tedavi tercihi azalmış, seftriakson kullanımı ise belirgin ölçüde artmıştır. Ek olarak, prospektif dönemde retrospektif döneme göre oral tedaviye geçiş oranın anlamlı ölçüde artması da sağlanmıştır ($p<0,001$).

Literatürde yer alan çalışmalarda erkek cinsiyetin ve ileri yaşın (>65 yaş) TKP için önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (118-120). Bu tez çalışmasında da benzer şekilde erkek (%63,6) hasta sayısının daha yüksek olduğu ve yaş ortalamasının ($68,9\pm16,15$) >65 yaş olduğu saptanmıştır.

Sigara kullanım öyküsü ise önceki çalışmalardan farklı olarak daha düşük oranda (%45,1) saptanmıştır (121-123). Hastaların %16,9'unun sigara kullanım durumunun bilinmemesi sigara kullanım öyküsünün yeterince sorgulanmadığını düşündürmektedir. Ayrıca sigara kullanımının düşük olmasının diğer nedeni olarak, hastalarda sigara açısından riskli olan hipertansiyon (%51,5), koroner arter hastalığı (%33,6) ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (%28,8) gibi eşlik eden hastalıkların yaygın olması düşünülmektedir. Almirall ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, pnömokok ve influenza aşılmasının TKP için önemli koruyucu bir faktör olduğu vurgulanmıştır (122). Wagner ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada ise pnömokok aşısının TKP riskini %46 azalttığı gösterilmiştir (124). Bu tez çalışmasında ise pnömokok aşılama oranı %6,4 ve influenza aşılama oranı %5,9 olarak saptanmıştır. Aşılama oranı prospektif dönemde anlamlı ölçüde azalmıştır. Aşılama bilgisinin yeterince sorgulanmamasından dolayı bu oran belki daha düşük tespit edilmiş olsa da aşılamanın düşük olması sonucu ileri yaşı hastalarda TKP riski azaltılamadığı için hastaların TKP nedeniyle hastaneye yatışı ile sonuçlanmıştır. Bu çalışmada TKP tanısı nedeniyle hastaneye yatışı yapılan tüm hastalarda aşılama oranının düşük olması dikkat çekmekte ve riskli hastalarda aşılamanın büyük önem taşıdığına işaret etmektedir.

Çalışmamızda, yatan hastaların CURB-65 indeksine göre %67,8'i, PSI indeksine göre ise %81,9'u yatış kriterlerini sağlamaktadır. Varshochi ve arkadaşları tarafından yapılan benzer bir çalışmada ise yatan hastaların %83,6'sının PSI veya CURB-65 kriterlerini sağladığı gösterilmiştir (125). İsveç'te pnömokok enfeksiyonu olan hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise hem 30 günlük mortaliteyi hem de yoğun bakım ihtiyacını tahmin etmede CURB-65 indeksine kıyasla PSI skorlamasının daha hassas olduğu gösterilmiştir (126). Ananda-Rajah ve arkadaşları tarafından yapılmış benzer bir çalışmada da mortalite (sırasıyla %94 ve %62; $p < 0,001$) ve yoğun bakım ihtiyacını öngörmeye (sırasıyla %86 ve %61; $p = 0,010$) PSI skorlaması ile daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (127). Yapmış olduğumuz çalışmada diğer çalışmalara benzer şekilde, yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastaların %95,0'ında PSI indeksi sonucuna göre ve %86,1'inde ise CURB-65 indeksi sonucuna göre yoğun bakım ünitesinde takibi önerilmektedir. Hem akılcı tedavinin uygulanabilmesi hem de gereksiz masrafların önlenmesi açısından hastaların değerlendirilmesinde hastane

veya yoğun bakım yatışının gerekliliğine doğru karar verebilmek büyük önem taşımaktadır.

Yakın zamanda yapılmış olan bir meta-analizde, mikrobiyolojik testlerin tamamı incelendiğinde vakaların yarısından fazlasında (%50,2-67,1) TKP için etken olan mikrobiyolojik ajan tanımlanamamıştır (26). TKP için en yaygın gözlenen etken mikroorganizma *S. pneumoniae* olarak belirlenmiştir (128-131). Bu çalışmada da solunum yolu PCR ve kültür sonuçlarına göre hastaların %68,3'ünde etken patojen saptanamamıştır. En sık saptanan patojen ise *H. influenzae* olmuştur. Quah ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaya benzer şekilde, en sık belirlenen viral patojen ise *Influenza A* olarak sonuçlanmıştır (132). Van Gageldonk-Lafeber ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise en sık saptanan viral etken *Rhinovirüs* olarak gösterilmiştir (133). Sık görülen etkenin bilinmesi, uygun ampirik tedaviye başlanması açısından, etkenin tanımlanması da ampirik olarak başlanan tedavinin düzenlenmesi açısından önem taşımaktadır.

Hong Kong'da 258 hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada, yatan hastaların %54,7'sine ampirik olarak atipik etkenleri kapsayacak tedavi verilmiştir ve tedavide hastaların %48,1'ine doksisisiklin, %3,9'una makrolid ve %2,7'sine florokinolon uygulanmıştır (134). Bu çalışmada ise farklı olarak hastaların büyük bir kısmında atipik pnömoni ekarte edilememiş ve hastaların %80,2'sine ampirik olarak atipik pnömoni tedavisi uygulanmıştır. Kohortumuzda atipik pnömoni tedavisi için hastaların %35,4'ünde klaritromisin, %30,6'sında doksisisiklin ve %14,1'inde florokinolon tercih edilmiştir. Çalışmamızda klinik açıdan önemli potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri, olası yan etkiler ve kılavuz tavsiyeleri atipik pnömoni tedavi tercihini etkilemiştir. Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerini en aza indirmek amacıyla tedavide klaritromisin kullanımı azalmış, doksisisiklin tercihi ise zamanla artmıştır. Ayrıca lokal, ulusal ve uluslararası kılavuzların tavsiyeleri doğrultusunda ciddi yan etki profili nedeniyle florokinolonlar daha az tercih edilen ajanlar olmuşlardır.

Bu çalışmada en çok tercih edilen antibiyotik antipsödomanal etkili, β -laktam grubu bir ajan olan piperasilin-tazobaktamdır. Ayrıca antipsödomonal tedavi dışında en çok ampisilin-sulbaktam kullanılmıştır. Eticha ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif bir çalışmada ise TKP tedavisinde en çok seftriakson uygulandığı

gösterilmiştir (135). Başka bir retrospektif çalışmada ise levofloksasin en çok kullanılan ajan olmuştur (136). Wong-Beringer ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada direnç gelişiminin artması nedeniyle florokinolonların kullanımını azaltmayı hedefleyen bir antimikrobiyal yönetim programı oluşturulmuş ve florokinolon kullanımında %30 azalma sağlanmıştır (114). Çalışmamızda 2019 yılında hazırlanmış olan lokal kılavuzda direnç gelişimini önlemek amacıyla florokinolon kullanımı sınırlandırılmıştır. Bu nedenle florokinolonlar retrospektif döneme kıyasla prospektif dönemde daha az tercih edilen ajanlar olmuştur (sırasıyla %22,9 ve %2,7). TTD kılavuzuna uyumu değerlendiren retrospektif bir çalışmada, florokinolon kullanımının kılavuza uygun olmayan grupta anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,001$) (137). Çalışmamızda da benzer şekilde florokinolon tedavisi verilen hastaların %67,6'sının kılavuza uygun tedavi almadığı belirlenmiştir. Ciddi yan etkiler ve artan direnç oranları nedeniyle florokinolonlar tedavi yaklaşımlarında son tercih ajanlar olarak önerilmektedir. Çalışmamızda florokinolonların kullanımının düşük olmasına rağmen uygunsuzluğun yüksek olması bu öneri ile ilişkilidir. Ayrıca çalışmamızda diğer antimikrobiyal tedaviler için herhangi bir kontrendikasyon olmamasına rağmen florokinolon kullanımı da bu sonucun nedenleri arasındadır.

Kimura ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada TKP tanısı ile hastaneye yatırılan hastaların %30,1'inde parenteral tedaviden oral antibiyotiklere geçiş yapılmıştır (138). Engel ve arkadaşları tarafından yürütülen prospektif, gözlemsel bir çalışmada ise çalışmaya dahil edilen 148 vakanın %46'sında oral ajanlara geçiş sağlanmıştır (139). Yapmış olduğumuz çalışmada daha önceki çalışmaların aksine toplamda oral tedaviye geçiş oranı (%16,8) daha düşük saptanmıştır. Bu durumun kılavuz tavsiyelerine göre klinik stabiliteye ulaşan hasta sayısının daha az olmasından veya klinisyenlerin daha çok taburculukta oral tedaviye geçme eğilimi göstermesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Ampirik tedavi yaklaşımlarının kılavuzlara uygunluğunu değerlendiren çalışmalarda kılavuzlara bağlılığın %24 ile %84,2 arasında değiştiği gösterilmiştir (140, 141). Sevinç ve arkadaşları tarafından Türkiye'de yapılan bir çalışmada, TTD 2002 kılavuzuna uyum oranı %43,8 olarak bildirilmiştir (140). Soylar ve arkadaşları tarafından 2015 yılında yapılan benzer bir çalışmada ise TTD 2009 kılavuzuna uyum

oranı %67,3 olarak bulunmuştur (137). Bu çalışmalara kıyasla, yapmış olduğumuz çalışmada ise hastaların %26,4'ünün TTD 2009 kılavuzuna uygun tedavi aldığı ve ampirik tedavi yaklaşımlarında en az TTD kılavuzunun önerilerine bağlı kalındığı bulunmuştur. Çalışmamızda TTD kılavuzuna uygunluğun düşük olması, tedavi seçimi sırasında lokal kılavuz önerilerinin daha çok tercih edilmesi, lokal kılavuz ile TTD kılavuzu arasındaki farklılıklar, florokinolonların ilk tercih ajanlar olarak kullanılması ve yoğun bakım hastalarında doksisisiklin kullanımının yaygın olması ile ilişkilendirilmektedir. Uluslararası kılavuzlardan farklı olarak CURB-65 skoruna göre sınıflandırılarak ampirik tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi, yatarak tedavi alan ancak CURB-65 skoru 2'nin altında olan hastaların tedavi yönetiminin farklı olmasına ve TTD kılavuzuna uyumun daha düşük olmasına neden olmuştur.

Lui ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif bir çalışmada kılavuzlara uygun olmayan ampirik antibiyotik reçetelenmesinin ağır seyirli hastalarda hafif seyirli hastalara kıyasla (sırasıyla %44 ve %3, $p<0,001$) belirgin derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur (134). Kohortumuzda da bu çalışmaya benzer şekilde, ağır seyirli pnömonisi olan olgularda hafif seyirli hastalara göre TTD kılavuzuna uygunluk sırasıyla %21,0 ve %32,3, IDSA kılavuzuna uygunluk sırasıyla %27,6 ve %41,2 ve ESCMID kılavuzuna uygunluk sırasıyla %21,9 ve %52,4 olarak belirlenmiştir. Lokal kılavuza uygunluk ise diğer kılavuzların aksine ağır seyirli hastalarda daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %22,3 ve %36,3; $p<0,001$). Türkiye'de 156 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada ise yoğun bakım ihtiyacı olan olguların tamamının ($n=27$) TTD kılavuzuna uygun tedavi edildiği ve kılavuza uygun tedavi almayan hastaların %52,9'unun serviste takip edilen hastalar olduğu gösterilmiştir (137).

Kohortumuzda, ağır pnömonili olgularda yetersiz çalışma nedeniyle kılavuzlar tarafından doksisisiklin kullanımının tavsiye edilmemesine rağmen atipik pnömonide doksisisiklinin en çok tercih edilen ajan olması, ayrıca ESCMID ve TTD kılavuzlarında yoğun bakım ihtiyacı olan ve *P. aeruginosa* risk faktörlerini taşıyan olgularda tavsiye edilen anti-psödomonal etkili beta-laktamlar ile levofloksasin veya aminoglikozitlerin kombine tedavisi klinisyenler tarafından tercih edilmemesi kılavuzlara uygunluğun azalması ile ilişkilendirilmektedir.

Kılavuzlarda, hafif seyirli pnömoni olgularında atipik patojenlerin kapsanması için alternatif tedavide doksisisiklin kullanılabileceği önerilirken, yoğun bakım ihtiyacı olan ağır pnömonili olgularda yeterli çalışma olmadığı için doksisisiklin kullanımı tavsiye edilmemektedir (12, 15). İlaç etkileşimlerinin az olması, renal ve hepatik doz ayarının olmaması gibi avantajlarından dolayı çalışmamızın prospektif döneminde klinisyenler tarafından doksisisiklin, klaritromisine kıyasla daha çok tercih edilen ajan olmuştur (sırasıyla %10,7'ye ve %68,3). Çalışmamızın prospektif döneminde kılavuzlara uygunluğun belirgin derecede azalması, artan doksisisiklin kullanımıyla ilişkilendirilmektedir.

Bazı çalışmalarda, kılavuzlara uygun antibiyotik tedavisi daha düşük mortalite oranları ile ilişkilendirilmektedir (142-145). Menendez ve arkadaşları, kılavuzlara uyumsuzluğun mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (144). Mortensen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise ATS/IDSA kılavuzunun tavsiyelerine uygun antibiyotiklerin kullanılmaması, 30 günlük mortalitede beş kattan fazla artış ile ilişkilendirilmiştir (OR: 5,7; %95 CI: 2,0-16; $p<0,001$). Kılavuzla uyumlu antibiyotik alanlarda 30 günlük mortalite oranı %2,9, kılavuzla uyumlu olmayanlar için ise 30 günlük mortalite oranı %15,4 ($p=0,001$) olarak saptanmıştır (143). Dambrava ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise ATS/IDSA kılavuzu ile uyumlu ve uyumsuz tedavi alan hastalar arasındaki mortalite oranları sırasıyla %3,0 ve %10,6 olarak belirlenmiştir ($p<0,001$) (117). Çalışmamızda ise önceki çalışmalara benzer şekilde IDSA kılavuzunun önerilerine uygun antibiyotik tedavisi verilen hastalarda, uygun antibiyotik tedavisi verilmeyen hastalara göre 30 günlük mortalite oranının daha düşük olduğu saptanmıştır (sırasıyla %15,8'e ve %9,3, $p=0,020$). Gözlemsel, retrospektif bir çalışmada ise 30 günlük mortalite oranı ve kılavuzlara uygunluk arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (OR: 0,957; %95 CI: 0,526-1,738, $p=$) (136).

Orrick ve arkadaşları tarafından yapılan gözlemsel çalışmada IDSA kılavuzunun önerilerine uygunluk ile hastanede yatış süresinin anlamlı ölçüde kısaldığı gösterilmiştir (sırasıyla 6,8 gün ve 4,5 gün; $p=0,002$) (112). IDSA kılavuzuna uygunluğu esas alan başka bir çalışmada ise uzun yatış süresi (>9 gün), kılavuzlara uyumun azalması ile ilişkilendirilmiştir (OR: 0.60, %95 CI; $p=0,049$) (117).

Çalışmamızda da benzer şekilde TTD, IDSA ve ESCMID kılavuzlarına uygun tedavi almayan hastalarda, uzun yatış süresine sahip hasta sayısı anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Sadece lokal kılavuzda uygun tedavi alan ve almayan hastalarda, uzun yatış süresine sahip hasta sayısı benzer bulunmuştur ($p=0,092$). Çalışmamıza benzer şekilde diğer birçok çalışmada da gösterildiği gibi uzmanlar tarafından kanıtlara dayalı olarak hazırlanan kılavuzlara uyum, mortalite oranında düşüş, yatış süresinde azalma gibi tedavi sonuçlarının iyileştirilmesinde büyük önem taşımaktadır.

Bosso ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta analizde TKP tedavisinde antibiyotik yönetim programlarının uygulanması ile ampirik tedavi yaklaşımlarında kılavuzlara uygunluğun artması sağlanmıştır. Kılavuzlara uygun tedavi uygulanmasıyla birlikte hastanede yatış süresi ve mortalitenin anlamlı ölçüde azaldığı vurgulanmıştır (105). Yapmış olduğumuz çalışmada TKP tanı ve tedavisi için bir antibiyotik yönetim ekibi oluşturulmamıştır. Gelecekte antibiyotik yönetim ekibi oluşturularak yapılacak çalışmalarda TKP'ye bağlı mortalite ve morbiditede azalma sağlanabileceği düşünülmektedir.

TKP hastalarında klinik eczacı müdahalelerini içeren çeşitli çalışmalarda, antibiyotik tedavi süresinde kısalma, kılavuzlara uygun antibiyotik tercihinde ve paranteral tedaviden oral tedaviye geçiş oranında artma sağlandığı gösterilmiştir. Curtiss ve arkadaşları tarafından yürütülen 101 hastayı içeren bir çalışmada, klinik eczacı müdahaleleri ile hastaların ($n=43$) %46'sında paranteral tedaviden oral tedaviye geçilmesi, %21'inde antibiyotik dozlarının veya uygulama sıklığının azaltılması ve %21'inde tedavinin kesilmesi sağlanmış, yapılan tüm müdahaleler klinisyenler tarafından kabul edilmiş ve uygulanmıştır. Ek olarak bu çalışmada kontrol grubuna ($10,3\pm4,2$ gün) kıyasla müdahale grubunda ($8,8\pm2,8$ gün) antibiyotik tedavi süresinin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir ($p=0,04$) (146). Pasquale ve arkadaşları tarafından Amerika'da yapılan bir vaka kontrol çalışmasında ise, eczacılar tarafından %77 kabul oranıyla 953 müdahale yapılmıştır. Müdahale yapılan hastalarda paranteral tedaviden oral tedaviye geçiş artırılarak ortalama paranteral tedavi süresinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde kısalması sağlanmıştır ($2,9$ güne karşılık $1,6$ gün; $p<0,005$) (147). Kohortumuzda ise klinik eczacılar tarafından %95,9 kabul oranıyla 603 müdahale yapılmıştır. Klinik eczacı müdahaleleri ile prospektif dönemde lokal

kılavuza uygunluğun artması ($p<0,001$), tedavi süresinin kısalması ($p<0,001$), florokinolon kullanımının azalması ($p<0,001$), parenteral tedaviden oral tedaviye geçişin artması ($p<0,001$), aspirasyon pnömonisi olmayan hastalarda ampisilin-sulbaktam tercihinin azalması ($p<0,001$) ve klinik açıdan önemli ilaç-ilaç etkileşimlerin sayısının azalması ($p<0,001$) sağlanmıştır.

TTD tarafından yayınlanan kılavuz yakın zaman önce TKP ile ilgili Uzlaş Raporu (2021) adıyla güncellenmiştir (16). Çalışmamızda 2020 ve 2021 yılları arasında yatan hastaların değerlendirilmesi ve bu süreçte hekimler tarafından sadece 2009 yılında yayınlanmış olan kılavuzun uygulanabilir olmasından dolayı güncel kılavuz çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır.

Tedavi süreleri ise güncel kılavuzda büyük oranda değişiklik göstermektedir. IDSA (2019) kılavuzunun önerilerine benzer şekilde güncel kılavuzda tedavinin 5 günden kısa olmaması önerilmektedir. 2009 yılında yayınlanmış olan kılavuzda ise tipik ve atipik pnömoni için tedavi süreleri ayrı olarak belirtilmiştir. Tedavi sürelerinde TTD kılavuzuna uygunluk %56, IDSA kılavuzuna uygunluk ise %93,3'dür. Kılavuzlarda yer alan farklılık, pratiğe de yansımaktadır, bu nedenle kılavuzların tedavi süresi açısından uzlaş sağlanması klinisyenler açısından büyük önem taşımaktadır.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Gözlemsel ve tek merkezli çalışma olması bulgulara ilişkin güven düzeyinin azalmasına neden olmaktadır. Bununla birlikte, bazı yazarlar iyi tasarlanmış gözlemsel çalışmaların kılavuz validasyonu için uygun olduğunu düşünmektedir (29). Ayrıca COVID-19 pnömonisi, bazı sonuçların etkilenmesine neden olmuştur. Bunlar, akciğer grafisi yerine bilgisayarlı tomografi takibinin artması, mortalite oranının daha yüksek olması ve COVID-19 pnömonisinin tedavisinde yaygın olarak kullanılan favipiravirin *İnfluenza*'ya karşı da etkili olmasından dolayı oseltamivir kullanımının belirgin olarak azalmasıdır. Ek olarak, hasta öyküsünün yeterli ölçüde alınamaması sigara kullanım öyküsü ve aşılama durumlarının daha az sorgulanmasına neden olmuş olabilir. Ayrıca, retrospektif dönemde bazı verilere ilişkin kayıt tutulmaması veri erişiminin kısıtlanmasına neden olmuştur. Eksik veriler, etki büyüklüğünü ve sonuçların kesinliğini etkileyebilmektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

TKP kılavuzlarına uyum zaman içinde kademeli olarak değişmektedir. Bu nedenle klinik kılavuzlara uyumu teşvik etmek amacıyla sürekli çaba gösterilmesi gerekmektedir. Özellikle antibiyotik tedavi rejiminin seçiminde TKP kılavuzlarına uygunluğun az olduğu bulunmuştur. TKP’de ampirik antibiyotik tedavi yaklaşımlarına uyum, daha düşük hastanede kalış süresi ve azalmış mortalite oranları ile ilişkilidir. Bu çalışmanın bulguları, özellikle yoğun bakıma kabul edilen ve *P. aeruginosa* risk faktörleri taşıyan TKP hastaları için terapötik tedavinin yeniden değerlendirilmesine ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Ayrıca kılavuzlar arasında farklılıklar olması, ampirik antibiyotik tedavi yaklaşımlarında değişkenliklere neden olmaktadır.

Artan direnç oranları ve istenmeyen etki görülme riskinin fazla olması nedeniyle florokinolonların kullanımını sınırlandırmak, ayrıca gerekli olmayan durumlarda geniş spektrumlu antibiyotik tedavi tercihinin azalmasını sağlamak, yeterli çalışma olmaması nedeniyle yoğun bakım hastalarında makrolid ve florokinolon kullanımı için herhangi bir kontrendikasyon olmadığı sürece doksisisiklin kullanımından kaçınmak kılavuzlara uyumun artmasına katkıda bulunabilir.

Mortaliteyi azaltmak, hastanede yatış süresini kısaltmak, en kısa sürede oral tedaviye geçilmesini sağlamak ve uygun tedavi süresini belirlemek için kılavuzlara uyumun iyileştirilmesi gerekmektedir. Kılavuzların uygulanmasında ve ilaç ilişkili sorunların yönetiminde ekip içinde yer alan klinik eczacının önemli katkısının olacağı göz önünde tutulmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Walden AP, Clarke GM, McKechnie S, Hutton P, Gordon AC, Rello J, et al. Patients with community acquired pneumonia admitted to European intensive care units: an epidemiological survey of the GenOSept cohort. *Crit Care*. 2014;18(2):R58.
2. El-Emshaty W, Mashaly M, Moawad A, Elgamal M, Hewidy A. Diagnostic value of neutrophil-lymphocyte ratio versus C-reactive protein in discrimination between different pathogens causing community-acquired pneumonia. *Comparative Clinical Pathology*. 2017;26(4):757-765.
3. Tejada S, Romero A, Rello J. Community-acquired pneumonia in adults: what's new focusing on epidemiology, microorganisms and diagnosis? *Erciyes Med J*. 2018;40(4):177-182.
4. Cilloniz C, Rodriguez-Hurtado D, Torres A. Characteristics and management of community-acquired pneumonia in the era of global aging. *Med Sci (Basel)*. 2018;6(2).
5. Rello J. Demographics, guidelines, and clinical experience in severe community-acquired pneumonia. *Crit Care*. 2008;12(6):2.
6. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44(2):27-72.
7. Cillóniz C, Cardozo C, García-Vidal C. Epidemiology, pathophysiology, and microbiology of communityacquired pneumonia. *Annals of Research Hospitals*. 2018;2(1).
8. Musher DM, Abers MS, Bartlett JG. Evolving understanding of the causes of pneumonia in adults, with special attention to the role of pneumococcus. *Clin Infect Dis*. 2017;65(10):1736-1744.
9. Torres A, Blasi F, Peetermans WE, Viegi G, Welte T. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(7):1065-1079.
10. Prina E, Ranzani OT, Polverino E, Cilloniz C, Ferrer M, Fernandez L, et al. Risk factors associated with potentially antibiotic-resistant pathogens in community-acquired pneumonia. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(2):153-160.
11. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009;64(3):1-55.
12. Özlü T, Bülbül Y, Alataş F, Arseven O, Coşkun AŞ, Çilli A, et al. Türk Toraks Derneği erişkinlerde toplumda gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. *Türk Toraks Dergisi*. 2009;10(9):1-16.
13. File TM, Niederman MS. Antimicrobial therapy of community-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin North Am*. 2004;18(4):993-1016.

14. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Leven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(6):E1-59.
15. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the american thoracic society and infectious diseases society of america. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(7):e45-e67.
16. Sayiner A, Azap A, Yalçı A, Şakar-Coşkun A, Babayigit C, Çakır-Edis E, ve ark. Türk Toraks Derneği erişkinlerde toplumda gelişen pnömoniler tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. 2021.
17. Tejada S, Romero A, Rello J. Community-Acquired Pneumonia in Adults: what's new focusing on epidemiology, microorganisms and diagnosis? *Erciyes Med J.* 2018;40(4):177-182.
18. Lutfiyya MN, Henley E, Chang LF, Reyburn SW. Diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia. *Am Fam Physician.* 2006;73(3):442-450.
19. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1997;336(4):243-250.
20. Lim WS, Van Der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax.* 2003;58(5):377-382.
21. Aujesky D, Auble TE, Yealy DM, Stone RA, Obrosky DS, Meehan TP, et al. Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community-acquired pneumonia. *Am J Med.* 2005;118(4):384-392.
22. Bahap M, Kara E, Er AG, Demirkan K, Unal S. Investigation and comparison of diagnosis and treatment guidelines for community acquired pneumonia in terms of pharmaceutical care requirements. *Flora-Infek Hastalik.* 2021;26(1):50-66.
23. File TM, Jr., Tan JS, Plouffe JF. The role of atypical pathogens: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, and *Legionella pneumophila* in respiratory infection. *Infect Dis Clin North Am.* 1998;12(3):569-592.
24. Brown JS. Community-acquired pneumonia. *Clin Med (Lond).* 2012;12(6):538-43.
25. Apisarnthanarak A, Mundy LM. Etiology of community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med.* 2005;26(1):47-55.
26. Shoar S, Musher DM. Etiology of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review. *Pneumonia (Nathan).* 2020;12:11.
27. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1730-1754.

28. Burk M, El-Kersh K, Saad M, Wiemken T, Ramirez J, Cavallazzi R. Viral infection in community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2016;25(140):178-188.
29. Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, Lemaitre M, Cauchemez S, Leach S, et al. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. *Am J Epidemiol.* 2008;167(7):775-785.
30. Mandell LA, Niederman MS. Aspiration Pneumonia. *N Engl J Med.* 2019;380(7):651-663.
31. Sanivarapu RR, Gibson J. Aspiration pneumonia [Internet]. 2021 [Erişim Tarihi 3 Temmuz 2021]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470459/>
32. Marin-Corral J, Pascual-Guardia S, Amati F, Aliberti S, Masclans JR, Soni N, et al. Aspiration risk factors, microbiology, and empiric antibiotics for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest.* 2021;159(1):58-72.
33. Lanspa MJ, Jones BE, Brown SM, Dean NC. Mortality, morbidity, and disease severity of patients with aspiration pneumonia. *J Hosp Med.* 2013;8(2):83-90.
34. Komiya K, Rubin BK, Kadota JI, Mukae H, Akaba T, Moro H, et al. Prognostic implications of aspiration pneumonia in patients with community acquired pneumonia: A systematic review with meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6:38097.
35. Marik PE, Kaplan D. Aspiration pneumonia and dysphagia in the elderly. *Chest.* 2003;124(1):328-336.
36. Huxley EJ, Viroslov J, Gray WR, Pierce AK. Pharyngeal aspiration in normal adults and patients with depressed consciousness. *Am J Med.* 1978;64(4):564-568.
37. Taylor JK, Fleming GB, Singanayagam A, Hill AT, Chalmers JD. Risk factors for aspiration in community-acquired pneumonia: analysis of a hospitalized UK cohort. *Am J Med.* 2013;126(11):995-1001.
38. DiBardino DM, Wunderink RG. Aspiration pneumonia: a review of modern trends. *J Crit Care.* 2015;30(1):40-48.
39. Mandell LA. Antibiotic therapy for community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med.* 1999;20(3):589-598.
40. Lim WS, Woodhead M. British Thoracic Society adult community acquired pneumonia audit 2009/10. *Thorax.* 2011;66(6):548-549.
41. Gilbert DN, Chambers HF, Saag MS, Pavia AT, Boucher HW. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 51st ed. Sanford Guide. 2021.
42. Fass RJ. Aetiology and treatment of community-acquired pneumonia in adults: an historical perspective. *J Antimicrob Chemother.* 1993;32:17-27.
43. Garau J. Treatment of drug-resistant pneumococcal pneumonia. *Lancet Infect Dis.* 2002;2(7):404-415.
44. Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, File TM, Jr., Musher DM, Whitney C, et al. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis.* 2003;37(11):1405-1433.

45. Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. The Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group. *Clin Infect Dis*. 2000;31(2):383-421.
46. Woods GL, Isaacs RD, McCarroll KA, Friedland IR. Ertapenem therapy for community-acquired pneumonia in the elderly. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(11):1526-1532.
47. Ambrose PG, Bhavnani SM, Rubino CM, Louie A, Gumbo T, Forrest A, et al. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: it's not just for mice anymore. *Clin Infect Dis*. 2007;44(1):79-86.
48. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis*. 1998;26(1):1-10.
49. Masich AM, Heavner MS, Gonzales JP, Claeys KC. Pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations of beta-lactam antibiotics in adult critically ill patients. *Curr Infect Dis Rep*. 2018;20(5):9.
50. Brunton LL, Chabner B, Knollmann BC. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 13th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018.
51. Page MG. Emerging cephalosporins. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2007;12(4):511-24.
52. El-Shaboury SR, Saleh GA, Mohamed FA, Rageh AH. Analysis of cephalosporin antibiotics. *J Pharm Biomed Anal*. 2007;45(1):1-19.
53. Rusu A, Lungu IA. The new fifth-generation cephalosporins—a balance between safety and efficacy. *Ro J Pharm Pract*. 2020;52(3).
54. Mehta D, Sharma AK. Cephalosporins: A review on imperative class of antibiotics. *Molecular Pharmacology*. 2016(1):1-6.
55. Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50(2):99-110.
56. Kamata K, Suzuki H, Kanemoto K, Tokuda Y, Shiotani S, Hirose Y, et al. Clinical evaluation of the need for carbapenems to treat community-acquired and healthcare-associated pneumonia. *J Infect Chemother*. 2015;21(8):596-603.
57. Sousa D, Bravo-Ferrer JM, Seoane-Pillado T, Vazquez-Rodriguez P, Ramos-Merino L, Gutierrez-Urbon JM, et al. The use of ertapenem for the treatment of community-acquired pneumonia in routine hospital practice: a matched cohort study. *Rev Esp Quimioter*. 2016;29(5):259-264.
58. Tice AD. Ertapenem: a new opportunity for outpatient parenteral antimicrobial therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53(2):83-86.
59. Fohner AE, Sparreboom A, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: Macrolide antibiotic pathway, pharmacokinetics/pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genom*. 2017;27(4):164-167.

60. Tsai D, Jamal JA, Davis JS, Lipman J, Roberts JA. Interethnic differences in pharmacokinetics of antibacterials. *clinical pharmacokinetics*. 2015;54(3):243-260.
61. Hoofnagle JH, Serrano J, Knoben JE, Navarro VJ. LiverTox: A website on drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2013;57(3):873-874.
62. Hardy DJ, Guay DRP, Jones RN. Clarithromycin, a unique macrolide - a pharmacokinetic, microbiological, and clinical overview. *Diagn Micr Infec Dis*. 1992;15(1):39-53.
63. Zuckerman JM, Qamar F, Bono BR. Review of macrolides (azithromycin, clarithromycin), ketolids (telithromycin) and glycylicyclines (tigecycline). *Med Clin N Am*. 2011;95(4):761.
64. Ratcliffe AT, Ismail KM. Intravenous macrolide use: a reminder of the dangers of rapid infusion rates. *Journal of clinical anesthesia*. 2012;7(24):602-603.
65. Singlas E. Clinical pharmacokinetics of azithromycin. *Pathol Biol*. 1995;43(6):505-511.
66. Schnappinger D, Hillen W. Tetracyclines: antibiotic action, uptake, and resistance mechanisms. *Arch Microbiol*. 1996;165(6):359-369.
67. Agwuh KN, MacGowan A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycylicyclines. *J Antimicrob Chemoth*. 2006;58(2):256-265.
68. Holmes NE, Charles PG. Safety and efficacy review of doxycycline. *Clinical Medicine Therapeutics*. 2009;1:CMT-S2035.
69. Scheld WM. Maintaining fluoroquinolone class efficacy: review of influencing factors. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(1):1-9.
70. Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP, Smith LG, Tennenberg AM, Khashab MM, et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis*. 2003;37(6):752-760.
71. Capitano B, Mattoes HM, Shore E, O'Brien A, Braman S, Sutherland C, et al. Steady-state intrapulmonary concentrations of moxifloxacin, levofloxacin, and azithromycin in older adults. *Chest*. 2004;125(3):965-973.
72. Vanderkooi OG, Low DE, Green K, Powis JE, McGeer A, Toronto Invasive Bacterial Disease N. Predicting antimicrobial resistance in invasive pneumococcal infections. *Clin Infect Dis*. 2005;40(9):1288-1297.
73. Fuller JD, Low DE. A review of *Streptococcus pneumoniae* infection treatment failures associated with fluoroquinolone resistance. *Clin Infect Dis*. 2005;41(1):118-121.
74. Blokhina SV, Sharapova AV, O'khovich MV, Volkova TV, Perlovich GL. Solubility, lipophilicity and membrane permeability of some fluoroquinolone antimicrobials. *Eur J Pharm Sci*. 2016;93:29-37.
75. Ulutan F. Yeni kinolonlar ve solunum sistemi infeksiyonlarında kullanımı. *Flora-Infek Hastalik*. 2003;8:32-39.

76. Fiore AE, Fry A, Shay D, Gubareva L, Bresee JS, Uyeki TM, et al. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2011;60(1):1-24.
77. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal Influenza. *Clin Infect Dis*. 2019;68(6):1-47.
78. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(4):CD008965.
79. Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, Lee N, de Jong MD, Hurt AC, et al. Baloxavir marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents. *N Engl J Med*. 2018;379(10):913-923.
80. Nguyen HT, Fry AM, Gubareva LV. Neuraminidase inhibitor resistance in influenza viruses and laboratory testing methods. *Antivir Ther*. 2012;17(1 Pt B):159-173.
81. Onufrak NJ, Forrest A, Gonzalez D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic principles of anti-infective dosing. *Clin Ther*. 2016;38(9):1930-1947.
82. Rodvold KA, George JM, Yoo L. Penetration of anti-infective agents into pulmonary epithelial lining fluid: focus on antibacterial agents. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50(10):637-664.
83. Pennington JE. Penetration of antibiotics into respiratory secretions. *Rev Infect Dis*. 1981;3(1):67-73.
84. Drusano GL. What are the properties that make an antibiotic acceptable for therapy of community-acquired pneumonia? *J Antimicrob Chemoth*. 2011;66(3):iii61-iii7.
85. Tamma PD, Avdic E, Li DX, Dzintars K, Cosgrove SE. Association of adverse events with antibiotic use in hospitalized patients. *JAMA Internal Medicine*. 2017;177(9):1308-1315.
86. Mohsen S, Dickinson JA, Somayaji R. Update on the adverse effects of antimicrobial therapies in community practice. *Can Fam Physician*. 2020;66(9):651-659.
87. Lagacé-Wiens P, Rubinstein E. Adverse reactions to β -lactam antimicrobials. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2012;11(3):381-399.
88. Mason JW. Antimicrobials and QT prolongation. *J Antimicrob Chemoth*. 2017;72(5):1272-1274.
89. Guerra W, Silva-Caldeira PP, Terenzi H, Pereira-Maia EC. Impact of metal coordination on the antibiotic and non-antibiotic activities of tetracycline-based drugs. *Coord Chem Rev*. 2016;327:188-199.

90. Sendzik J, Lode H, Stahlmann R. Quinolone-induced arthropathy: an update focusing on new mechanistic and clinical data. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33(3):194-200.
91. Kim GK. The risk of fluoroquinolone-induced tendinopathy and tendon rupture: what does the clinician need to know? *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010;3(4):49-54.
92. Tanne JH. FDA adds "black box" warning label to fluoroquinolone antibiotics. *BMJ*. 2008;337:a816.
93. Pasternak B, Inghammar M, Svanstrom H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ*. 2018;360:k678.
94. Westphal JF. Macrolide - induced clinically relevant drug interactions with cytochrome P-450A (CYP) 3A4: an update focused on clarithromycin, azithromycin and dirithromycin. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;50(4):285-295.
95. Abu Mellal A, Hussain N, Said AS. The clinical significance of statins-macrolides interaction: comprehensive review of in vivo studies, case reports, and population studies. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:921-936.
96. Eberl S, Renner B, Neubert A, Reisig M, Bachmakov I, Konig J, et al. Role of p-glycoprotein inhibition for drug interactions: evidence from in vitro and pharmacoepidemiological studies. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(12):1039-1049.
97. Polk RE, Healy DP, Sahai J, Drwal L, Racht E. Effect of ferrous sulfate and multivitamins with zinc on absorption of ciprofloxacin in normal volunteers. *Antimicrob Agents Ch*. 1989;33(11):1841-1844.
98. Walden DM, Khotimchenko M, Hou H, Chakravarty K, Varshney J. Effects of magnesium, calcium, and aluminum chelation on fluoroquinolone absorption rate and bioavailability: a computational study. *Pharmaceutics*. 2021;13(5).
99. Goldstein EJC, Owens RC, Nolin TD. Antimicrobial-associated QT interval prolongation: pointes of interest. *Clinical Infectious Diseases*. 2006;43(12):1603-1611.
100. Van Haarst AD, Van 't Klooster GA, Van Gerven JM, Schoemaker RC, Van Oene JC, Burggraaf J, et al. The influence of cisapride and clarithromycin on QT intervals in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 1998;64(5):542-546.
101. Owens RC, Nolin TD. Antimicrobial-associated QT interval prolongation: pointes of interest. *Clin Infect Dis*. 2006;43(12):1603-1611.
102. Morganroth J, Dimarco JP, Anzueto A, Niederman MS, Choudhri S, Group CS. A randomized trial comparing the cardiac rhythm safety of moxifloxacin vs levofloxacin in elderly patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2005;128(5):3398-3406.
103. Kohno S, Maesaki S, Iwakawa J, Miyazaki Y, Nakamura K, Kakeya H. Program and abstracts of the 40th interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy. *Expert opinion on investigational drugs*, 2000;9(12):2973-2975.

104. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Executive summary: implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(10):1197-1202.
105. Bosso JA, Drew RH. Application of antimicrobial stewardship to optimise management of community acquired pneumonia. *Int J Clin Pract*. 2011;65(7):775-783.
106. Hurst JM, Bosso JA. Antimicrobial stewardship in the management of community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis*. 2013;26(2):184-188.
107. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(2):505-511.
108. Gilchrist M, Wade P, Ashiru-Oredope D, Howard P, Sneddon J, Whitney L, et al. Antimicrobial stewardship from policy to practice: experiences from uk antimicrobial pharmacists. *Infect Dis Ther*. 2015;4(1):51-64.
109. Athanassa Z, Makris G, Dimopoulos G, Falagas ME. Early switch to oral treatment in patients with moderate to severe community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Drugs*. 2008;68(17):2469-2481.
110. Oosterheert JJ, Bonten MJ, Schneider MM, Buskens E, Lammers JW, Hustinx WM, et al. Effectiveness of early switch from intravenous to oral antibiotics in severe community acquired pneumonia: multicentre randomised trial. *BMJ*. 2006;333(7580):1193.
111. Hauck LD, Adler LM, Mulla ZD. Clinical pathway care improves outcomes among patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *Ann Epidemiol*. 2004;14(9):669-675.
112. Orrick JJ, Segal R, Johns TE, Russell W, Wang F, Yin DD. Resource use and cost of care for patients hospitalised with community acquired pneumonia: impact of adherence to infectious diseases society of america guidelines. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(11):751-757.
113. Capelastegui A, Espana PP, Quintana JM, Gorordo I, Ortega M, Idoiaga I, et al. Improvement of process-of-care and outcomes after implementing a guideline for the management of community-acquired pneumonia: a controlled before-and-after design study. *Clin Infect Dis*. 2004;39(7):955-963.
114. Wong-Beringer A, Nguyen LH, Lee M, Shriner KA, Pallares J. An antimicrobial stewardship program with a focus on reducing fluoroquinolone overuse. *Pharmacotherapy*. 2009;29(6):736-743.
115. Schouten JA, Hulscher ME, Trap-Liefers J, Akkermans RP, Kullberg BJ, Grol RP, et al. Tailored interventions to improve antibiotic use for lower respiratory tract infections in hospitals: a cluster-randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2007;44(7):931-941.

116. Battleman DS, Callahan M, Thaler HT. Rapid antibiotic delivery and appropriate antibiotic selection reduce length of hospital stay of patients with community-acquired pneumonia: link between quality of care and resource utilization. *Arch Intern Med.* 2002;162(6):682-688.
117. Dambrava PG, Torres A, Valles X, Mensa J, Marcos MA, Penarroja G, et al. Adherence to guidelines' empirical antibiotic recommendations and community-acquired pneumonia outcome. *Eur Respir J.* 2008;32(4):892-901.
118. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, Barlow WE, Adams AL, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2003;348(18):1747-1755.
119. Neupane B, Jerrett M, Burnett RT, Marrie T, Arain A, Loeb M. Long-term exposure to ambient air pollution and risk of hospitalization with community-acquired pneumonia in older adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(1):47-53.
120. Dang TT, Eurich DT, Weir DL, Marrie TJ, Majumdar SR. Rates and risk factors for recurrent pneumonia in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: population-based prospective cohort study with 5 years of follow-up. *Clin Infect Dis.* 2014;59(1):74-80.
121. Almirall J, Bolibar I, Balanzo X, Gonzalez CA. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults: a population-based case-control study. *Eur Respir J.* 1999;13(2):349-355.
122. Almirall J, Bolibar I, Serra-Prat M, Roig J, Hospital I, Carandell E, et al. New evidence of risk factors for community-acquired pneumonia: a population-based study. *Eur Respir J.* 2008;31(6):1274-1284.
123. Alperovich M, Neuman MI, Willett WC, Curhan GC. Fatty acid intake and the risk of community-acquired pneumonia in U.S. women. *Nutrition.* 2007;23(3):196-202.
124. Wagner C, Popp W, Posch M, Vlasich C, Rosenberger-Spitzky A. Impact of pneumococcal vaccination on morbidity and mortality of geriatric patients: a case-controlled study. *Gerontology.* 2003;49(4):246-250.
125. Varshochi M, Kianmehr P, Naghavi-Behzad M, Bayat-Makoo Z. Correspondence between hospital admission and the pneumonia severity index (PSI), CURB-65 criteria and comparison of their predictive value in mortality and hospital stay. *Infez Med.* 2013;21(2):103-110.
126. Spindler C, Ortqvist A. Prognostic score systems and community-acquired bacteraemic pneumococcal pneumonia. *Eur Respir J.* 2006;28(4):816-823.
127. Ananda-Rajah MR, Charles PG, Melvani S, Burrell LL, Johnson PD, Grayson ML. Comparing the pneumonia severity index with CURB-65 in patients admitted with community acquired pneumonia. *Scand J Infect Dis.* 2008;40(4):293-300.
128. Garcia-Vidal C, Carratala J, Fernandez-Sabe N, Dorca J, Verdaguer R, Manresa F, et al. Aetiology of, and risk factors for, recurrent community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15(11):1033-1038.

129. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodriguez-Blanco T, Raga-Luria X, Gomez-Bertomeu F, Group ES. Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: a population-based study. *Respir Med.* 2009;103(2):309-316.
130. Gutierrez F, Masia M, Rodriguez JC, Mirete C, Soldan B, Padilla S, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adult patients at the dawn of the 21st century: a prospective study on the Mediterranean coast of Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11(10):788-800.
131. Stralin K, Olcen P, Tornqvist E, Holmberg H. Definite, probable, and possible bacterial aetiologies of community-acquired pneumonia at different CRB-65 scores. *Scand J Infect Dis.* 2010;42(6-7):426-434.
132. Quah J, Jiang B, Tan PC, Siau C, Tan TY. Impact of microbial Aetiology on mortality in severe community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):451.
133. Van Gageldonk-Lafeber AB, Wever PC, Van der Lubben IM, De Jager CP, Meijer A, De Vries MC, et al. The aetiology of community-acquired pneumonia and implications for patient management. *Neth J Med.* 2013;71(8):418-425.
134. Lui G, To HKW, Lee N, Chan RWY, Li T, Wong RYK, et al. Adherence to treatment guideline improves patient outcomes in a prospective cohort of adults hospitalized for community-acquired pneumonia. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(5):146.
135. Eticha EM, Gemechu WD. Adherence to guidelines for assessment and empiric antibiotics recommendations for community-acquired pneumonia at ambo university referral hospital: prospective observational study. *Patient Prefer Adherence.* 2021;15:467-473.
136. Costantini E, Allara E, Patrucco F, Faggiano F, Hamid F, Balbo PE. Adherence to guidelines for hospitalized community-acquired pneumonia over time and its impact on health outcomes and mortality. *Intern Emerg Med.* 2016;11(7):929-940.
137. Soyler OK, Kilinc O, Ellidokuz H. Comparison of patients with community-acquired pneumonia who did and did not receive treatment in accordance with the 2009 pneumonia guideline of Turkish Thoracic Society. *Turk Thorac J.* 2015;16(2):64-67.
138. Kimura T, Ito M, Onozawa S. Switching from intravenous to oral antibiotics in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: A real-world analysis 2010-2018. *J Infect Chemother.* 2020;26(7):706-714.
139. Engel MF, Postma DF, Hulscher ME, Teding Van Berkhout F, Emmelot-Vonk MH, Sankatsing S, et al. Barriers to an early switch from intravenous to oral antibiotic therapy in hospitalised patients with CAP. *Eur Respir J.* 2013;41(1):123-130.
140. Sevinç B, Afşar Bilgen B. Toplumda gelişen pnömoni hastalara klinik yaklaşım. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi* 2009;23:107-116.
141. Gökirmak M, Hasanoglu HC, Yildirim Z, Köksal N, Orhan Z, Hacıevliyagil SS. Türk Toraks Derneği Pnömoni Rehberi'ne uygun tedavi verilen ve verilmeyen toplum kökenli pnömonilerde başarı oranları. *Tuberk Toraks* 2001;49:297-311.

142. Menendez R, Ferrando D, Valles JM, Vallterra J. Influence of deviation from guidelines on the outcome of community-acquired pneumonia. *Chest*. 2002;122(2):612-617.
143. Mortensen EM, Restrepo M, Anzueto A, Pugh J. Effects of guideline-concordant antimicrobial therapy on mortality among patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med*. 2004;117(10):726-731.
144. Menendez R, Torres A, Zalacain R, Aspa J, Martin-Villasclaras JJ, Borderias L, et al. Guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia: predictors of adherence and outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(6):757-762.
145. Dean NC, Silver MP, Bateman KA, James B, Hadlock CJ, Hale D. Decreased mortality after implementation of a treatment guideline for community-acquired pneumonia. *Am J Med*. 2001;110(6):451-457.
146. Curtiss FR. Clinical pharmacist interventions associated with appropriateness and length of inpatient antimicrobial therapy for pneumonia. *Journal of Managed Care Pharmacy*. 2002;8(5):406.
147. Pasquale TR, Komorny KM, Letting-Mangira D, Peshek S. A pharmacist-physician antibiotic support team. *P AND T*. 2004;29(1):33-40.

8. EKLER

EK-1: Aydınlatılmış Onam Formu

AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Enfeksiyon Hastalıkları alanında yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “Toplum Kökenli Pnömoni Tanısı ile Yatan Hastaların Tanı ve Tedavilerinin Kılavuzlara Uygunluğunun Değerlendirilmesi ve Klinik Eczacı Yaklaşımı”dır.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, Toplum Kökenli Pnömoni tedavisinin kılavuzlara uygunluğunun değerlendirilmesidir. Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı ve Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dallarının ortak katılımı ile gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer çalışmaya katılmayı kabul ederseniz hastalığınız ve tedavinizle ilgili bilgiler incelenecektir. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel :

İmza

Sorumlu Araştırmacı

Adı soyadı, unvanı: Prof. Dr. S. Kutay DEMİRKAN

Adres:

Tel :

İmza

EK-2: Veri Toplama Formu

Toplum Kaynaklı Pnömoni Tanısı ile Yatan Hastaların Tanı ve Tedavilerinin Kılavuzlara Uygunluğunun Değerlendirilmesi ve Klinik Eczacı Yaklaşımı			
Demografik Bilgiler			
Hasta kodu:	Dosya no:	Kilo/Boy/Beden Kitle İndeksi:	Cinsiyet:
Doğum tarihi/Yaş:	Yatış tarihi:	Taburculuk tarihi:	Yatış nedeni:
Yattığı servis:	Tedavi türü:	Bilinen alerji:	Sigara kullanımı:
Bilinen hastalıklar:			
Hastalık	VAR/YOK	Hastalık	VAR/YOK
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı		Kistik fibrozis	
Bronşiektazi		Diabetes mellitus	
Kronik böbrek Hastalığı		Karaciğer Hastalığı	Varsa ne?
Konjestif Kalp Yetmezliği		Malignite	Varsa ne?
Nörolojik Hastalık?	Varsa ne?	Kronik alkolizm	

EK-2 (Devam): Veri Toplama Formu

Pnömoni Tanısında Kullanılan Faktörler			
Faktörler	VAR/YOK	Faktörler	VAR/YOK
Akciğer grafisi		Biyokimya	
Tam kan sayımı		Oksijen saturasyon ölçümü	
Balgam kültürü		Balgam gram boyama	
Solunum yolu viral panel		Solunum yolu bakteriyel panel	
Seroloji		Prokalsitonin takibi	
CRP takibi		ESH takibi	
Kan kültürü		Kan gazı takibi	
Duyarlılık testi		Duyarlılık:	
Etken bazında tanımlama		Etkenler:	
Özel durumlarda yapılması gereken işlem ve analizler			
Faktörler	VAR/YOK	Faktörler	VAR/YOK
İdrarda Legionella antijeni		Torasentez	
İdrarda Pnömonokok antijeni			
Pnömoni Risk Faktörleri			
Faktörler	VAR/YOK	Faktörler	VAR/YOK
Bakımevinde yaşamak		Aspirasyon şüphesi	
İmmüносüpressif tedavi almak		Malnütrisyon	
Kortikosteroid kullanımı (3 ay süreyle >10 mg/gün prednizolon kullanımı)		Splenektomi	
İnfluenza		Son 1 yıl içinde pnömoni tanısı ile yatmış olmak	

EK-2 (Devam): Veri Toplama Formu

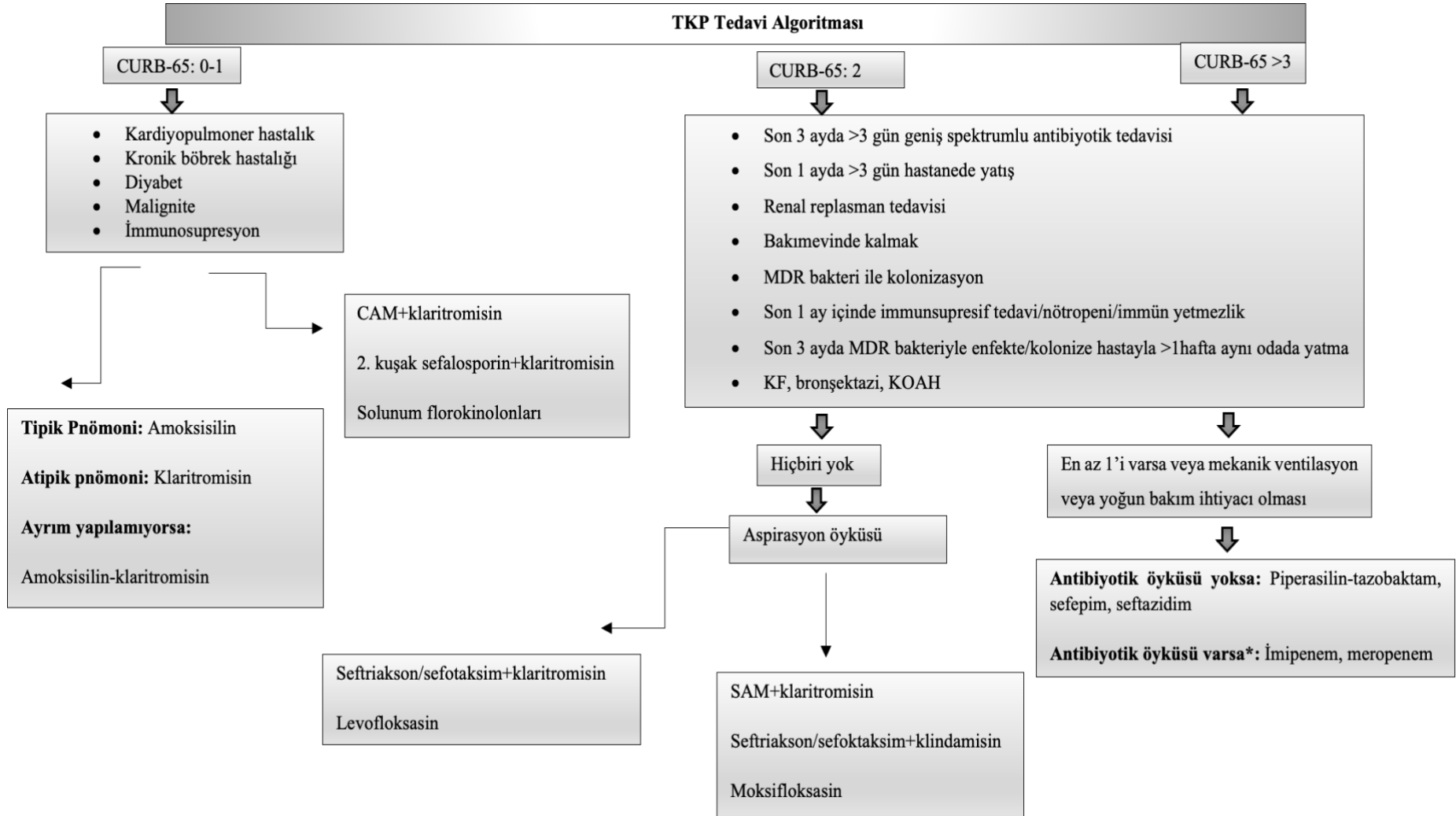
MDR risk faktörleri			
Faktörler	VAR/YOK	Faktörler	VAR/YOK
Son 3 ayda ≥ 3 gün geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi almak		Bakımevinde yaşamak	
Son 1 ayda ≥ 3 gün hastanede yatmış olmak		MDR bakteri ile kolonize olmak	
Renal replasman tedavisi almak		Son 1 ay içinde immünsupresif tedavi/nötropeni/immün yetmezlik	
Kistik fibrosis, bronşektazi, KOAH (FEV ₁ <30% öngörülen)		Son 3 ayda MDR bakteriyle enfekte/kolonize hastayla >1 hafta aynı odada yatmak	
İzlemde Kullanılan Faktörler			
Faktörler	VAR/YOK	Faktörler	VAR/YOK
Son 1 yıl içerisinde grip aşısı olmak		Pnömonokok aşısı olmak	
Tedavinin daraltılması		Mortalite	Tarih:
Uygun şartlarda iv tedaviden oral tedaviye geçilmesi		Şartlar: >24 saat ateşsiz olması ☐ Takipnenin kaybolması ☐ Nabız<100 ☐ Hipotansiyonda düzelme ☐ Hipoksemide düzelme ☐ Lökositozun düzelmesi ☐ CRP düzeyinde en az %50 azalma ☐ Oral alım bozukluğu olmaması ☐ Gastrointestinal absorpsiyon sorunu olmaması ☐	
Potansiyel ilaç etkileşimi		Minör Moderate Major Sayı: _____	
Böbrek fonksiyon bozukluğu	Başlangıç: _____ Değişim: _____ GFR: _____ Kreatinin: _____		
Karaciğer fonksiyon bozukluğu	Başlangıç: _____ Değişim: _____ ALT: _____ AST: _____ GGT: _____ ALP: _____		

EK-2 (Devam): Veri Toplama Formu

CURB-65 Skorlaması						
<i>Faktörler</i>	<i>VAR/YOK</i>	<i>Faktörler</i>	<i>VAR/YOK</i>			
Konfüzyon		BUN >20mg/dl				
Solunum sayısı ≥ 30 /dk		Sistolik <90mmHg veya Diyastolik <60mmHg				
≥ 65 yaş		Toplam puan				
Tedavi						
İlaç adı	Doz	Uygulama yolu	Uygulama zamanı	Tedavi başlangıç zamanı	Tedavi bitiş zamanı	Tedavi değişiklik nedeni
Kullandığı Diğer İlaçlar						
İlaç adı	Doz	Uygulama yolu	Uygulama zamanı	Tedavi başlangıç zamanı	Tedavi bitiş zamanı	Açıklama

EK-3: TTD, IDSA ve ESCMID Kılavuzlarına Göre Ampirik Tedavi Yaklaşımlarında Uygunluğun Değerlendirilmesi Formu

TTD Kılavuzuna Göre Ampirik Tedavi Uygunluğu Değerlendirme Ölçütleri						
Durum	Grup 1		Grup 2 (Yoğun bakım ihtiyacı yok)		Grup 3 (Yoğun bakım ihtiyacı var)	
	Pnömoni risk faktörü yok	Pnömoni risk faktörü var	<i>P. aeruginosa</i> risk faktörü; yok	<i>P. aeruginosa</i> risk faktörü; var	<i>P. aeruginosa</i> risk faktörü; yok	<i>P. aeruginosa</i> risk faktörü; var
Tedavi Uygunluğu	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
	Uygun değil	Uygun değil	Uygun değil	Uygun değil	Uygun değil	Uygun değil
IDSA Kılavuzuna Göre Ampirik Tedavi Uygunluğu Değerlendirme Ölçütleri						
Durum	Yoğun bakım ihtiyacı yok		Yoğun bakım ihtiyacı var			
	<i>P. aeruginosa</i> risk faktörü; yok	<i>P. aeruginosa</i> risk faktörü; var	<i>P. aeruginosa</i> risk faktörü; yok	<i>P. aeruginosa</i> risk faktörü; var		
Tedavi Uygunluğu	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun		
	Uygun değil	Uygun değil	Uygun değil	Uygun değil		
ESCMID Kılavuzuna Göre Ampirik Tedavi Uygunluğu Değerlendirme Ölçütleri						
Durum	Yoğun bakım ihtiyacı yok		Yoğun bakım ihtiyacı var			
			<i>P. aeruginosa</i> risk faktörü; yok	<i>P. aeruginosa</i> risk faktörü; var		
Tedavi Uygunluğu	Uygun		Uygun		Uygun	
	Uygun değil		Uygun değil		Uygun değil	



EK-5: Etik Kurul Onayı



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557-**260**

Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 22 MAYIS 2020 CUMA
Toplantı No : 2020/10
Proje No : GO 20/365 (Değerlendirme Tarihi: 17.04.2020)
Karar No : 2020/10-21

Üniversitemiz Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. S. Kutay DEMIRKAN'ın sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Serhat ÜNAL, Prof. Dr. Lütfi ÇÖPLÜ, Doç. Dr. Aygün EKİNCİOĞLU, Uzm. Dr. Gülçin Telli DİZMAN, Uzm. Ecz. Emre KARA ile birlikte çalışacakları ve Ecz. Pınar Bakır EKİNCİ'nin uzmanlık tezi olan, GO 20/365 kayıt numaralı, *"Toplum Kökenli Pnömoni Tanısı ile Yatan Hastaların Tanı ve Tedavilerinin Kılavuzlara Uygunluğunun Değerlendirilmesi ve Klinik Eczacı Yaklaşımı"* başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 27 Mayıs 2020-27 Mayıs 2021 tarihleri arasında geçerli olmak üzere etik açıdan **uygun bulunmuştur**. Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

1. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN	(Başkan)	9. Doç. Dr. Fatma Visal OKU	(Üye)
2. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU	(Üye)	10. Doç. Dr. Can Ebru KURT	(Üye)
3. Prof. Dr. M. Yıldırım SAR	(Üye)	11. Doç. Dr. H. Hüseyin TUR	(Üye)
İZİNLİ			
4. Prof. Dr. Needet SAĞLAM	(Üye)	12. Dr. Öğr. Üyesi Özay GÖKÖZ	(Üye)
5. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNLÜ	(Üye)	13. Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR	
İZİNLİ			
6. Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU	(Üye)	14. Öğr. Gör. Dr. Meltem ŞENGELLE	
7. Prof. Dr. M. Özgür UYANIK	(Üye)	15. Av. Meltem ONUR	
8. Doç. Dr. Gözde GİRGİN	(Üye)		

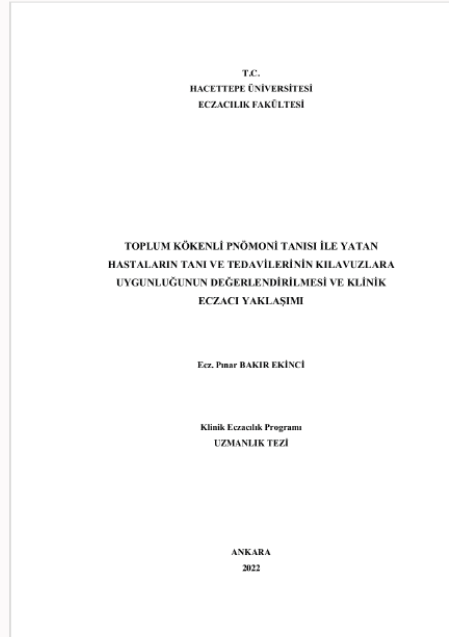
EK6: Dijital Makbuz, Orijinallik Ekran Çıktısı

Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Pınar Bakır Ekinci
 Ödev başlığı: TOPLUM KÖKENLİ PNÖMONİ TANISI İLE YATAN HASTALARIN ...
 Gönderi Başlığı: TOPLUM KÖKENLİ PNÖMONİ TANISI İLE YATAN HASTALARIN ...
 Dosya adı: UZMANLIK_TEZ_15.01.2022._docx.pdf
 Dosya boyutu: 1.39M
 Sayfa sayısı: 99
 Word count: 23,409
 Karakter sayısı: 142,330
 Gönderim Tarihi: 17-Oca-2022 11:21ÖÖ (UTC+0300)
 Gönderim Numarası: 1742901890



EK6 (Devam): Dijital Makbuz, Orijinallik Ekran Çıktısı

TOPLUM KÖKENLİ PNÖMONİ TANISI İLE YATAN HASTALARIN
TANI VE TEDAVİLERİNİN KILAVUZLARA UYGUNLUĞUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE KLİNİK ECZACI YAKLAŞIMI

ORJİNALLİK RAPORU

% 11	% 10	% 3	% 3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%2
2	www.ilacrehberi.com İnternet Kaynağı	%1
3	Submitted to Hacettepe University Öğrenci Ödevi	<%1
4	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
5	etikkurul.neu.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
6	www.scribd.com İnternet Kaynağı	<%1
7	Jinpeng Wang, Kuoyun Zhu, Yuchuan Xue, Guangfu Wen, Lin Tao. "Research Progress in the Treatment of Complications and Sequelae of COVID-19", Frontiers in Medicine, 2021 Yayın	<%1

9. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Pınar BAKIR EKİNCİ

Doğum Tarihi ve Yeri:

Yazışma Adresi:

Telefon:

EĞİTİM

Yılı	Derecesi	Üniversite	Öğrenim Alanı
------	----------	------------	---------------

AKADEMİK DENEYİM

Görev Dönemi	Ünvan	Bölüm	Üniversite
Mart 2018-Mart 2022	Araştırma görevlisi	Klinik Eczacılık Anabilim Dalı	Hacettepe Üniversitesi

ÇALIŞMA ALANLARI

Çalışma Alanı	Anahtar Sözcükler
Klinik Eczacılık	İnfeksiyon hastalıkları, yoğun bakım, COVID-19 pnömonisi, terapötik ilaç düzey izlemi, farmakovijilans

SON BEŞ YILDAKİ ÖNEMLİ YAYINLAR

1. Bakır P, Kara E, Yalçın A, Demirkan K, Uzun Ö. Cross-Reactivity to Meropenem and Ertapenem Without Imipenem. *J Crit Intensive Care*. 2020;11(1):28-30 (doi:10.33381/dcbybd.2019.xx)
2. Bahap M, Bakır-Ekinci P, Bayraktar-Ekincioglu A, Demirkan K. Obez Hastalarda Antimikrobiyal İlaç Dozları. *STED*. 2020;29(2):136-151.
3. İnkaya AC, Bakır P. Antibiyotik Tedavisinin Esasları. Köse Ş, Yalçın AN, Erbay RH, editörler. Yaşlılıkta İnfeksiyonlar. 2.Basım. İzmir: Bulaşıcı Hastalıkları Önleme Derneği Yayınları; 2019.
4. Bakır-Ekinci P, Kurtaran M, Kara E, Avci H, Demirkan K, Metan G. Colistin Induced Nephrotoxicity: Experience from a University Hospital. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob*. 2021;10:53.
5. Bakır-Ekinci P, Kara E, Er AG, İnkaya AC, Demirkan K, Uzun Ö. Challenge in Treating COVID-19 Associate Pulmonary Aspergillosis: Supratherapeutic Voriconazole Levels. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;1-5.
6. Bahap M, Bakır-Ekinci P, Alp S, Oz S, Demirkan K. Liposomal Amphotericin B Induced Acute Reactions. *Acta Medica*. 2021;1-4.

POSTER VE BİLDİRİLER

1. Bakır P, Kara E, Yalçın A, Demirkan K, Uzun Ö. Meropenem ve Ertapenem Arasında Çapraz Reaksiyon: Vaka Sunumu [Poster]. 6. Ulusal Hastane ve Kurum Eczacıları Kongresi, 27 Şubat- 03 Mart 2019, Antalya, Türkiye.
2. Bahap M, Kurtaran M, Bakır-Ekinci P, Kara E, Sain-Güven G, Öz ŞG, Demirkan, K. İç Hastalıkları Servisinde İlaç Kaynaklı Sorunlar [Poster]. 21. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, 9 Ekim-13 Ekim 2019, Antalya, Türkiye.
3. Kara E, Bakır-Ekinci P, Metan G, Bayraktar-Ekincioglu A, Pinar A, Akova M, Uzun, Ö. Does therapeutic drug monitoring affect the treatment switch and route of administration of voriconazole? [Poster]. Trends in Medical Mycology (TIMM-10), 8-11 October 2021, Aberdeen, Scotland.
4. Bakır-Ekinci P, Kurtaran M, Kara E, Avci H, Demirkan K, Metan G. Colistin induced nephrotoxicity: experience from a university hospital [Poster]. 13th International Symposium on Pharmaceutical Sciences, 22-25 June 2021, Ankara, Turkey.

5. Bakir-Ekinci P, Kara E, Telli-Dizman G, Inkaya AC, Demirkan K. Kritik hastalarda Supraterapötik Linezolid Vadi Konsantrasyonları: Vaka Serisi [Poster]. Ulusal Hastane ve Kurum Eczacıları Kongresi, 9-12 Mart 2022, Antalya, Türkiye.
6. Sarıçimen TE, Bakir-Ekinci P, Kelleci Çakır B, Demirkan K. Antineoplastik Olmayan Diğer Tehlikeli İlaçların Güvenli Uygulaması [Poster]. Ulusal Hastane ve Kurum Eczacıları Kongresi, 9-12 Mart 2022, Antalya, Türkiye.
7. Kara E, Bakir-Ekinci P, Aras-Atik E, Demirkan K, Uzun Ö. Klinik Eczacılık Bakış Açısıyla Antimikrobiyal Tedavilerin Denetimi [Poster]. Ulusal Hastane ve Kurum Eczacıları Kongresi, 9-12 Mart 2022, Antalya, Türkiye.

YAYIN İÇİN KABUL EDİLEN MAKALELER

1. Kara E, Bakir-Ekinci P, Metan G, Bayraktar-Ekincioglu A, Pinar A, Akova M, Uzun, Ö. Does therapeutic drug monitoring affect the treatment switch and route of administration of voriconazole? (FLORA Dergisi).